

Серии научно-практических рецензируемых журналов

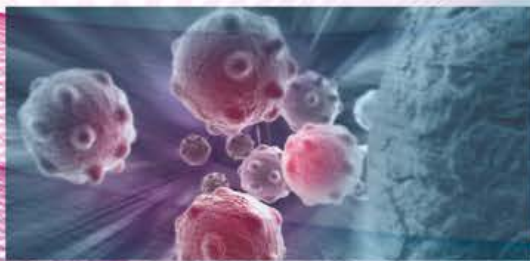


Медицинский АЛФАВИТ

№ 38 / 2020

DIAGNOSTICS
& cancer therapyMEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (4)



- Лучевая диагностика (рентген, КТ, УЗИ, МРТ, ПЭТ и др.), контрастные средства
- Лучевая терапия, радиофармпрепараты
- Химиотерапия, современные противоопухолевые препараты

Обоснованный выбор в пользу увеличения общей выживаемости

ХАЛАВЕН®

БОЛЬШЕ ЧЕМ ВЫЖИВАЕМОСТЬ



ХАЛАВЕН® ДОКАЗАЛ ЗНАЧИМОЕ И ДОСТОВЕРНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ МЕДИАНЫ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ:

- с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы, ранее получавших антрациклины и таксаны^{1*}
- с неоперабельной липосаркомой, ранее получавших антрациклины^{2,3**}

* по данным объединенного анализа, в сравнении с препаратами группы сравнения, в том числе винорельбином, гемцитабином, капецитабином, таксанами, антрациклинами: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена у пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы составила 15,1 месяца, в подгруппе сравнения – 12,0 месяцев, $p = 0,008$, при назначении после первой линии терапии.

** по данным исследования 309, в сравнении с дакарбазином: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена – 15,6 месяца, в подгруппе дакарбазина – 8,4 месяца, $p = 0,0006$

Ссылки: 1. Pivot X., et al. Annals of Oncology 2016; 27: 1525–1531; 2. Schöffski P., et al. The Lancet 2016; 387: 1629–37; 3. George D. Demetri, Patrick Schöffski, Giovanni Grignani et al Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Doxorubicin. J Clin Oncol 35. © 2017 by American Society of Clinical Oncology <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.71.6605> 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 29.11.2018)

Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 28.01.2020)

Показания: Халавен® показан пациентам с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания, предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адьювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты; с неоперабельной липосаркомой, получившим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания (за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза 1,4 мг/м² вводится внутривенно в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. **Побочное действие (частое и очень частое):** Очень часто ($\geq 1/10$ случаев): нейтропения, лейкопения, анемия, снижение аппетита, периферическая нейропатия, головная боль, диспноэ, кашель, тошнота, запор, диарея, рвота, алоpecia, артралгия, миалгия, боль в спине, боль в конечностях, утомляемость/астения, лихорадка, снижение массы тела. Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$): инфекция мочевыводящих путей, пневмония, кандидоз полости рта, герпес слизистой оболочки полости рта, гипокальциемия, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, ринит, опоясывающий лишай, лимфопения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, гипокалиемия, гипомagneмизм, обезвоживание, гипергликемия, гипосфатемия, гипокальциемия, бессонница, депрессия, дисгевзия, головокружение, гипестезия, летаргия, нейротоксичность, повышение слезоотделения, конъюнктивит, вертиго, звон в ушах, тахикардия, «приливы», тромбоз/эмболия легочной артерии, орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ринорея, боль в животе, стоматит, сухость ротовой полости, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вздутие живота, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, гипербилирубинемия, сыпь, зуд, поражение ногтей, ночная потливость, сухость кожи, эритема, гипергидроз, ладонно-подошвенная эритродизестезия, боль в костях, мышечный спазм, мышечно-скелетная боль и боль в груди, мышечная слабость, дизурия, воспаление слизистых оболочек, периферический отек, боль, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата ХАЛАВЕН® (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 28.01.2020)

Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препарат способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ООО «Эйсай»

117342, Россия, Профсоюзная ул., 65, стр.1,

Бизнес центр «Лотте», этаж 21, офис 502

Тел. +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027

e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru



 **Халавен®**
эрибулин
БОЛЬШЕ ЧЕМ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

RU-HAL-20-00092, август 2020

Медицинский алфавит

№ 38/2020

Серии журналов для специалистов
Серия «Диагностика и онкотерапия» (4)
МА № 38 (452)

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфамед», тел. +7 (495) 616-48-00
e-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Синица

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94
Адрес редакции: 129515, г. Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 804 А, Б

Главный редактор журнала «Медицинский алфавит»
А.С. Ермолов

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Борбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Буртов Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавун Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Скормец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Шербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель направления «Диагностика и онкотерапия»
Н.В. Кирюхин, medalfavit1@list.ru

Руководитель отдела маркетинга и рекламы
Е.П. Гершман, medalfavit@mail.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б.Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статье, ответственность несет автор.

Подписан в печать 15 декабря 2020 года.

Для подписки по каталогу агентства «Роспечать»
индекс 36228. «Медицинский алфавит» (комплект)

Содержание

- 5 Эффективность и переносимость эрибулина у пожилых больных
Е. И. Коваленко, Е. В. Артамонова
- 9 Вопросы онкологической настороженности у пациентов с ревматическими заболеваниями
А. М. Лиля, А. С. Сычева, Д. А. Хланта, А. В. Носова, А. Л. Верткин
- 14 Оценка состояния костного мозга при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме: возможности ПЭТ – КТ
Н. А. Огнерубов, Т. С. Антипова, А. В. Блохин
- 21 Возможности магнитно-резонансной томографии в уточнении степени злокачественности хондросаркомы костей
А. В. Федорова, Н. В. Кочергина, А. Б. Блудов, И. В. Булычева, Е. А. Сушенцов, О. Г. Спирина, Я. А. Шипахина, А. С. Неред
- 25 Клинический случай длительного лечения пациентки с высокозлокачественной лейомиосаркомой матки
О. А. Розонова, Е. В. Артамонова, Н. А. Козлов
- 29 Молекулярно-генетические методы диагностики и таргетная терапия в педиатрической онкологии (обзор литературы)
А. А. Рожков, Р. И. Нуриев, М. И. Секачева
- 34 Многоликость непальпируемого рака молочной железы. Своевременная диагностика, адекватное лечение и профилактика
Н. И. Рожкова, И. И. Бурдина, С. Б. Запирова, П. Г. Лабазанова, М. Л. Мазо, С. Ю. Микушин, С. П. Прокопенко, О. Э. Якобс
- 41 Молекулярные механизмы развития костных метастазов (обзор литературы)
И. В. Ковалева, Л. В. Спирина, А. К. Горбунов, Е. А. Усынин
- 46 Трастузумаб + FOLFOX6/FLOT в качестве периоперационной терапии HER2-позитивного резектабельного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода: исследование RussTrastPractik (промежуточный анализ)
Р. В. Орлова, Н. П. Беляк, С. И. Кутукова, Н. В. Жукова, И. В. Авраменко, А. В. Андросова, А. Е. Жукова, А. К. Иванова, Н. В. Попова
- 52 Подписка

Contents

- 5 Efficacy and tolerability of eribulin in elderly patients
E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova
- 9 Cancer vigilance in patients with rheumatic diseases
A. M. Lila, A. L. Vertkin, A. S. Sycheva, D. A. Khianta
- 14 Assessment of bone marrow status in diffuse B-cell large cell lymphoma: PET/CT capabilities
N. A. Ognerubov, T. S. Antipova, A. V. Blokhin
- 21 Role of magnetic resonance imaging in prediction of chondrosarcoma of bone grade
A. V. Fedorova, N. V. Kochergina, A. B. Bludov, I. V. Boulycheva, E. A. Sushentsov, O. G. Spirina, Ya. A. Shchipakhina, A. S. Nered
- 25 Clinical case of long-term treatment of patient with uterine high-grade leiomyosarcoma
O. A. Rozonova, E. V. Artamonova, N. A. Kozlov
- 29 Molecular diagnostics and targeted treatment approaches in pediatric oncology (literature review)
A. A. Rozhkov, R. I. Nuriev, M. I. Sekacheva
- 34 Diversity of non-palpable breast cancer. Timely diagnosis, adequate treatment and prevention
N. I. Rozhkova, I. I. Burdina, S. B. Zapirova, P. G. Labazanova, M. L. Mazo, S. Yu. Mikushin, S. P. Prokopenko, O. E. Jacobs
- 41 Molecular mechanisms of osteotropic cancer metastasis (literature review)
I. V. Kovalyova, L. V. Spirina, A. K. Gorbunov, E. A. Usynin
- 46 Trastuzumab + FOLFOX6/FLOT as perioperative therapy for HER2-positive resectable gastric cancer and cardioesophageal transition: RussTrastPractik study (interim analysis)
R. V. Orlova, N. P. Belyak, S. I. Kutukova, N. V. Zhukova, I. V. Avramenko, A. V. Androsova, A. E. Zhukova, A. K. Ivanova, N. V. Popova
- 52 Subscription

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор

Редакционная коллегия



Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Артамонова Елена Владимировна (Москва), д.м.н., в.н.с. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, POOM, OCOPC

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РUDH», проф. кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зам. гл. врача по онкологии ГБУЗ «ГКБ № 40»

Орлова Рашида Вахидовна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Поликарпова Светлана Борисовна (Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Араблинский Андрей Владимирович (Москва), д.м.н., проф., врач высшей категории, зав. отделом лучевой диагностики МБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», проф. кафедры лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Борсуков Алексей Васильевич (г. Смоленск), д.м.н., проф., рук. ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО «Смоленская ГМА», зав. отделением диагностических и малоинвазивных вмешательств ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»

Вишнякова Мария Валентиновна (Москва), д.м.н., рук. рентгенологического отдела, зав. кафедрой лучевой диагностики ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава Московской области

Владимирова Любовь Юрьевна (г. Ростов), д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Гладков Олег Александрович (г. Челябинск), д.м.н., заслуженный врач России, директор онкологической клиники «ЭвиМед»

Долгушин Борис Иванович (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Карлова Наталья Александровна (Санкт-Петербург), д.м.н., заслуженный врач России, проф. научн.-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» института высоких медицинских технологий медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Кармазановский Григорий Григорьевич (Москва), д.м.н., проф., зав. отделом лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»

Колядина Ирина Владимировна (Москва), д.м.н., в.н.с., проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Королева Ирина Альбертовна (г. Самара), д.м.н., проф. кафедры клинической медицины последипломного образования ЧУ ООБВ «Медицинский университет «РЕАВИЗ»

Куккош Марина Юрьевна (Москва), к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РUDH»

Лактионов Константин Константинович (г. Москва), д.м.н., зав. отделением клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Манзюк Людмила Валентиновна (г. Москва), д.м.н., проф. рук. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO

Поляков Андрей Павлович (Москва), д.м.н., рук. отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. кафедры пластической хирургии РUDH, проф. кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ИУВ ФГАОУ ВО «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

Рожкова Надежда Ивановна (Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», президент Российской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «РUDH»

Семиглазова Татьяна Юрьевна (Санкт-Петербург), д.м.н., зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Синицын Валентин Евгеньевич (Москва), д.м.н., проф., рук. центра лучевой диагностики ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр»

Соколов Виктор Викторович (Москва), д.м.н., проф. онкологии, заслуженный врач России, рук. эндоскопического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Ткачев Сергей Иванович (Москва), д.м.н., проф., рук. отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вице-президент РАТРО, член ESTRO, лауреат премии Правительства России

Тюляндина Александра Сергеевна (Москва), к.м.н., с.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Тюрин Игорь Евгеньевич (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ФГБОУ ДПО «РМАНПО», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава России

Черемисин Владимир Максимович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., президент Санкт-Петербургского радиологического общества, зав. отделом лучевой диагностики ГБУЗ «Городская Мариинская больница», рук. курса лучевой диагностики медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Editorial Board

Editor-in-Chief

Artamonova E. V., MD, DMSci

Deputy Editor-in-Chief

Ter-Ovanesov M. D., MD, DMSci, professor

Orlova R. V., MD, DMSci, professor

Scientific Editor

Polikarpova C. B., MD, DMSci, professor

Arablinsky A. V., MD, DMSci, professor

Borsukov A. V., MD, DMSci, professor

Vishnyakova M. V., MD, DMSci

Vladimirova L. Yu., MD, DMSci, professor

Gladkov O. A., MD, DMSci

Dolgushin B. I., MD, DMSci, professor, RAS corr. member

Karlova N. A., MD, DMSci, professor

Karmazanovsky G. G., MD, DMSci, professor

Kolyadina I. V., MD, DMSci, professor

Koroleva I. A., MD, DMSci, professor

Kukosh M. Yu., MD, PhD

Laktionov K. K., MD, DMSci

Manzyuk I. V., MD, DMSci, professor

Polyakov A. P., MD, PhD

Rozhkova N. I., MD, DMSci, professor

Semiglazova T. Yu., MD, DMSci

Sinitsyn V. E., MD, DMSci, professor

Sokolov V. V., MD, DMSci, professor

Tkachyov S. I., MD, DMSci, professor

Tyulyandina A. S., MD, PhD

Tyurin I. E., MD, DMSci, professor

Cheremisov V. M., MD, DMSci, professor

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., следует оформлять ссылки для цитирования по данному образцу.

Для цитирования: Артамонова Е.В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метрoномная терапия, комбинации с анти-HER2-препаратами. *Медицинский алфавит*. 2020 (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

For citation: Artamonova E. V. Current regimens for use of vinorelbine in metastatic breast cancer: role and place of oral dosage form, metronome therapy, combinations with anti-HER2 drugs. *Medical alphabet*. 2020 (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

Эффективность и переносимость эрибулина у пожилых больных

Е. И. Коваленко, К.М.Н., С.Н.С. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

Е. В. Артамонова, Д.М.Н., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 1¹, проф. кафедры²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Efficacy and tolerability of eribulin in elderly patients

E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Пожилые онкологические пациенты представляют собой весьма гетерогенную популяцию не только по хронологическому возрасту, но и по функциональному статусу, сопутствующим заболеваниям и терапии, гериатрическим синдромам и, как следствие, по переносимости онкологического лечения. Выбор химиотерапии (ХТ) метастатического рака молочной железы у этой категории больных зачастую является сложной задачей для онкологов. Эрибулин – препарат с весьма хорошей переносимостью, он прекрасно зарекомендовал себя как в рандомизированных исследованиях, так и в реальной клинической практике, в том числе у пациентов старшей возрастной категории. Как показали объединенные анализы ряда исследований, частота гематологических нежелательных явлений у пожилых пациентов, получавших эрибулин, не превышает таковую у более молодых и в целом не влияет на запланированный объем лечения. При этом пожилые чаще склонны испытывать такие побочные эффекты, как слабость, утомляемость и полинейропатию, что необходимо учитывать при планировании ХТ. Только комплексный мультидисциплинарный подход с гериатрической оценкой позволит максимально индивидуализировать подход к лечению этой непростой категории пациентов.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, пожилые пациенты, эрибулин, переносимость.

Summary

Elderly cancer patients represent a very heterogeneous population not only in chronological age, but also in functional status, concomitant diseases and therapy, geriatric syndromes and, as a consequence, in the tolerability of cancer treatment. The choice of chemotherapy (CT) for metastatic breast cancer in this category of patients is often a challenge for oncologists. Eribulin, a drug with a fairly good tolerance, has proven itself well both in randomized trials and in real clinical practice, including older patient population. Pooled analyzes of several studies have shown that the incidence of hematologic adverse events in elderly patients treated with eribulin does not exceed that in younger patients and does not generally affect the planned volume of treatment. At the same time, the elderly are more likely to experience side effects such as weakness, fatigue and polyneuropathy, which must be taken into account when planning CT. Only a comprehensive multidisciplinary approach with a geriatric assessment will make it possible to maximally individualize the approach to the treatment of this difficult category of patients.

Key words: metastatic breast cancer, elderly patients, eribulin, tolerance.

Пожилые онкологические пациенты представляют собой серьезную проблему для здравоохранения во всем мире. В последние годы их число неуклонно растет из-за увеличения продолжительности жизни и расширения возможностей ранней диагностики. Старение связано с увеличением числа сопутствующих заболеваний, полипрагмазией, гериатрическими синдромами, а также с прогрессирующей потерей устойчивости к стрессовым факторам – феноменом, известным как хрупкость. Большое разнообразие характеристик в этой популяции вместе с отсутствием данных о наиболее

подходящем терапевтическом подходе затрудняют принятие решения о лечении для этих пациентов.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди женщин и чаще всего диагностируется в возрасте 55–64 лет. В США средний возраст на момент постановки диагноза составляет 62 года, при этом на долю впервые диагностированных пациентов старше 65 лет приходится 44,5%, старше 75 лет – 19,0% [1]. Несмотря на то, что в некоторых исследованиях показано, что с возрастом удельный вес смертности от онкологических заболеваний снижается [2, 3],

среди пациентов возрастной группы 65–74 лет отмечается наибольшая частота смертей от РМЖ – 23,8% [1]. Кроме того, по данным некоторых авторов, увеличение выживаемости, наблюдаемое в последние годы за счет успехов диагностики и лечения РМЖ, в меньшей степени касается пожилых пациенток, чем более молодых [4]. Ретроспективный анализ 9766 женщин в постменопаузе с гормоноположительным РМЖ, включенных в исследование TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational), показал, что смертность от рака молочной железы увеличивается с возрастом независимо от более высокого риска

смерти от других причин, характеристик опухоли и вида лечения [3]. По всей видимости, объяснение этому факту состоит в том, что пациенты старшего возраста, включенные в это исследование, получали недостаточное лечение. Всем пациентам выполнялось хирургическое вмешательство, при этом лучевая терапия назначалась реже с увеличением возраста. Что же касается лекарственного лечения, гормонотерапию получали все пациентки, в то время как адъювантная химиотерапия назначалась 5,2% пациенток старше 75 лет, несмотря на то что 48% из них имели поражение лимфоузлов. Недостаточное лечение – это широко распространенное явление у пожилых пациенток с РМЖ, которое, безусловно, влияет на исход болезни, поскольку приводит к ненужным смертельным исходам, связанным с заболеванием [3, 5, 6]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что у пожилых пациенток с РМЖ меньше шансов получить стандартное лечение, а увеличение возраста на момент постановки диагноза является фактором риска отклонения от международных рекомендаций по лечению [7, 8]. Пациенткам старшей возрастной категории реже выполняется хирургическое лечение [9], проводится послеоперационная лучевая терапия [3], не говоря уже о химиотерапии, которая, если и проводится, то в редуцированных дозах [3, 5, 10]. Основными причинами такой практики являются ограниченная продолжительность жизни пожилых женщин, сопутствующие заболевания, повышенная частота побочных эффектов лечения, а также сниженная приверженность лечению. Кроме того, среди онкологов распространено мнение, что РМЖ у пациенток старшей возрастной группы имеет менее агрессивное течение и относительно благоприятный прогноз [11]. Однако нельзя не учитывать тот факт, что в 15–18% случаев РМЖ у пожилых пациентов представлен тройным негативным подтипом, что требует активного лечения [12]. Еще одна особенность, связанная с форми-

рованием подходов к лечению этой категории пациентов, заключается в том, что она недопредставлена в клинических исследованиях в связи с наличием ограничений по возрасту, сопутствующим заболеваниям и нежеланием самих врачей включать возрастных больных [13, 14].

Безусловно, пациенты пожилого возраста составляют крайне гетерогенную группу из-за различий в сопутствующих заболеваниях, функциональных возможностях и социальной поддержке. Большинство исследователей сходятся во мнении, что хронологический возраст *per se* не должен быть определяющим в выборе тактики лечения [15, 16]. Все пациенты должны проходить углубленное обследование, включая изучение функционального статуса, сопутствующих заболеваний, а также комплексную гериатрическую экспертизу, позволяющую оценить не только функциональную, но и психокогнитивную область, социально-экономические аспекты, питание, наличие полипрагмазии, сопутствующих заболеваний, слабости, хрупкости и гериатрических синдромов. Только комплексный мультидисциплинарный подход позволит максимально индивидуализировать подход к лечению этой непростой категории пациентов и минимизировать вероятность получить избыточное или недостаточное онкологическое лечение.

У больных метастатическим РМЖ (мРМЖ) рано или поздно возникает необходимость в проведении химиотерапии. Антрациклины и (или) таксаны являются предпочтительным вариантом первой линии при HER2-негативном РМЖ. Эффективность других препаратов (например, винорелбин, гемцитабин, наб-паклитаксел, капецитабин и липосомальные антрациклины) была изучена в качестве терапии первой линии [17–19], и, согласно рекомендациям [20], они также могут быть вариантом выбора. Применение химиотерапевтических препаратов с более благоприятным профилем токсичности наиболее актуально

для пожилых пациентов. В этом плане появление эрибулина – препарата с доказанной эффективностью и управляемым профилем токсичности – открыло перед онкологами новые возможности. Эрибулин – цитостатик с антимицротрубочковым механизмом действия, прочно вошедший в клиническую практику в терапии мРМЖ с 2010 года в мире, а с 2013-го – и в России. Его эффективность подтверждена двумя рандомизированными исследованиями III фазы (305, 301) у пациенток, предлеченных антрациклинами и таксанами. В этих исследованиях, а также в последующих объединенных анализах получено достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) в группе эрибулина против терапии сравнения у пациенток с HER2-негативным и тройным негативным мРМЖ [21–25]. Последующие наблюдательные исследования подтвердили эффективность и удовлетворительную переносимость препарата в реальной клинической практике [26–30].

Профиль безопасности препарата довольно хорошо изучен. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), наблюдаемыми в исследовании EMBRACE (305) [21], были астения (54% пациентов, большая часть из них имели I–II степень) и нейтропения (52%). Нейтропения III–IV степени отмечалась у 45% пациентов, при этом фебрильная нейтропения зарегистрирована всего в 5% наблюдений. Применение колониестимулирующих факторов потребовалось у 18% пациентов. Анемия отмечена у 19% пациентов, в большинстве наблюдений имела I–II степень. Менее 1% пациентов прекратили прием эрибулина из-за гематологических побочных эффектов. Частота периферической полинейропатии составила 35%, III степень зарегистрирована у 8% пациентов, IV – менее чем у 1%. Отмена эрибулина из-за полинейропатии потребовалась всего в 5% случаев. У пациенток с периферической нейропатией III степени при продолжении лечения с отсрочкой и (или) редукцией дозы отмечалось улучшение до II степени и менее в последу-

ющих циклах ХТ. Согласно данным крупного российского исследования, включившего 459 пациенток, число нежелательных явлений на эрибулине было невелико, а их спектр весьма ограничен. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая: нейтропения III–IV степени зафиксирована у 13,4 % больных, тромбоцитопения III–IV степени – у 8,4 %, анемия любой степени – у 7,3 %. Ни одного случая фебрильной нейтропении зарегистрировано не было. Периферическая полинейропатия I–II степени отмечалась в 6,0 % случаев, III–IV степени – в 2,6 %. Редукция дозы препарата потребовалась в 14,2 % случаев [30]. Столь низкая частота нейтропении III–IV степени (13,4 против 45,0 % в EMBRACE) связана, по всей видимости, с особенностями и кратностью наблюдения за пациентками в условиях реальной клинической практики, кардинально отличающимися от таковых в рандомизированных исследованиях, что приводит к «пропуску» межкурсовой нейтропении, восстанавливающейся к очередному визиту. Частота же полинейропатии сопоставима с мировыми данными.

Таким образом, результаты исследований, свидетельствующие о том, что эрибулин по своему балансу эффективности и токсичности может являться одним из оптимальных препаратов для лечения пожилых больных с мРМЖ, привели к ряду анализов, оценивающих его именно в этой популяции. Так, в объединенном анализе исследования III фазы EMBRACE и двух – II фазы оценен эффект возраста на ОВ, ВБП, частоту объективного ответа (ЧОО) и контроль роста опухоли (КРО) в четырех возрастных группах: до 50 лет, 50–59, 60–69 и 70 лет и старше [31]. Всего в анализ было включено 827 пациенток (до 50 лет $n = 253$; 50–59 лет – $n = 289$; 60–69 лет – $n = 206$; ≥ 70 лет – $n = 79$). Возраст не оказал значимого влияния на ОВ (11,8; 12,3; 11,7 и 12,5 месяца соответственно; $p = 0,82$), ВБП (3,5; 2,9; 3,8 и 4,0 месяца соответственно; $p = 0,42$), ЧОО (12,7; 12,5; 6,3 и 10,1 % соответственно) или КРО (20,2; 20,8; 20,4; и 21,5 % соот-

ветственно). Большинство НЯ (всех степеней) имели одинаковую распространенность среди всех возрастных когорт. Частота алопеции, одышки и периферической нейропатии была схожей в разных возрастных когортах, как и частота нейтропении, фебрильной нейтропении и лейкопении. Некоторые НЯ чаще встречались у пожилых пациенток по сравнению с более молодыми, включая астению или утомляемость (< 50 лет – 54,9%; ≥ 70 лет – 70,9%), периферические отеки (< 50 лет – 5,5%; ≥ 70 лет – 19,0%) и головокружение (< 50 лет – 5,9%; ≥ 70 лет – 12,7%). Тошнота (< 50 лет – 40,7%; ≥ 70 лет – 22,8%) и рвота (< 50 лет – 23,7%; ≥ 70 лет – 11,4%), как правило, чаще всего регистрировались в самой молодой когорте. Нежелательные явления III–IV степени в целом встречались с одинаковой частотой во всех возрастных когортах, но некоторые отличия все-таки наблюдались у пожилых пациенток по сравнению с более молодыми. Из них астения, утомляемость (< 50 лет – 5,9%; ≥ 70 лет – 13,9%) и периферическая полинейропатия (< 50 лет – 4,0%; ≥ 70 лет – 10,1 %) отмечались с большей частотой в самой старшей когорте, что вполне объяснимо. Нежелательные явления, приводящие к снижению дозы, отсрочке или прекращению приема препарата, немного увеличивались с возрастом (< 50 лет – 45,8%; 50–59 лет – 49,8%; 60–69 лет – 51,5%; ≥ 70 лет – 51,9%). Тем не менее, анализ, сравнивающий когорты в возрасте < 70 и ≥ 70 лет, не показал значительных различий в отношении риска возникновения НЯ, ведущих к отсрочке приема, снижению дозировки или отмене лечения.

Таким образом, в этой популяции пациенток, которая была в достаточно хорошем состоянии для участия в клинических испытаниях, монотерапия эрибулином показала схожие преимущества для всех возрастных групп. Важно отметить, что преимущества эффективности были достигнуты во всех возрастных группах, при этом у пациентов более старшей возрастной категории токсичность оказалась не выше. Ограничением

этого анализа является то, что пациенты были включены в клинические испытания II и III фазы со строгими критериями включения. Многие из пожилых пациентов в этом анализе ранее получали несколько линий химиотерапии, и, таким образом, исследуемая популяция может демонстрировать общее физическое и функциональное состояние выше среднего в плане переносимости химиотерапии.

С этой точки зрения, весьма интересен объединенный анализ, включивший данные предыдущего и четырех ретроспективных исследований из ежедневной клинической практики и сфокусировавшийся исключительно на пациентках 70 лет и старше [32]. В анализ вошла 301 пациентка, средний возраст составлял 72 года (71–74 года). Люминальный HER2-негативный РМЖ определялся у 70,0–89,5 % пациенток, тройной негативный – у 10,5–14,0 %, до 13,0 % имели HER2-позитивный подтип. Медиана числа предшествующих линий ХТ составила от 2 до 4, то есть категория больных была довольно предлеченной. Объединенные ЧОО, медиана ВБП и ОВ составили 23,2; 4,8 и 13,1 месяца соответственно, что полностью совпадает с ранее полученными данными. Уровень контроля болезни составил 47 %. Наиболее частыми НЯ, которые испытывали пожилые пациентки, были утомляемость (58,0 %), нейтропения (37,0 %), периферическая нейропатия (21,2 %), анемия (16,0 %) и тошнота (13,8 %). Наиболее частые побочные эффекты имели I–II степень. Нейтропения III–IV степени варьировала от 0 до 49 %, что соответствует данным, полученным на широкой популяции больных всех возрастов, анемия III–IV степени и тромбоцитопения встречались редко. От 2,1 до 12,0 % пациентов получали колониестимулирующие факторы, в основном в рамках первичной профилактики. Среди негематологических побочных эффектов наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были утомляемость (5,0–16,5 %) и нейротоксичность (4,3–22,0 %). Редукция дозы, как

сообщалось в трех исследованиях, потребовалась у 40 % пациентов (18,6–84,0 %). Таким образом, объединенный анализ продемонстрировал, что эрибулин у пожилых пациентов старшей возрастной группы (≥ 70 лет) с предлеченным мРМЖ в условиях реальной клинической практики является эффективным, имеет удовлетворительный профиль токсичности и может считаться оптимальной терапевтической опцией у этой категории больных.

Пожилые пациенты представляют собой весьма гетерогенную популяцию не только по хронологическому возрасту, но и по функциональному статусу, сопутствующим заболеваниям, принимаемой терапии и т.д. Эрибулин – препарат с весьма хорошей переносимостью, он прекрасно зарекомендовал себя как в рандомизированных исследованиях, так и в реальной клинической практике, в том числе у пациентов старшей возрастной категории. Как показали объединенные анализы, частота гематологических НЯ у пожилых пациентов не превышает таковую у более молодых и в целом не влияет на запланированный объем лечения. При этом пожилые чаще склонны испытывать такие побочные эффекты, как слабость, утомляемость и полинейропатия, частота которой (III–IV степени) достигает в некоторых исследованиях 22 %. Этот факт нужно учитывать при планировании ХТ. Тем не менее анализ, сравнивающий различные возрастные группы, не показал значительных различий в отношении риска возникновения НЯ, ведущих к отсрочке приема, снижению дозировки или отмене лечения. Это говорит не только об удовлетворительной переносимости препарата, но и о необходимости тщательного отбора больных. Только комплексный мультидисциплинарный подход с гериатрической оценкой позволит максимально индивидуализировать подход к лечению этой непростой

категории пациентов и минимизировать вероятность получить ими избыточное или недостаточное онкологическое лечение.

Список литературы

1. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER 212013–2017, All Races, Females. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> Accessed at October 19, 2020.
2. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Dec; 124 (3): 801–7.
3. van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA.* 2012 Feb 8; 307 (6): 590–7.
4. Bastiaannet E, Portielje JE, van de Velde CJ et al. Lack of survival gain for elderly women with breast cancer. *Oncologist.* 2011; 16 (4): 415–23.
5. Bouchard C, Rapti E, Blagojevic S et al. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol.* 2007 May 10; 25 (14): 1858–69.
6. Schonberg MA, Marcantonio ER, Ngo L et al. Causes of death and relative survival of older women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 20; 29 (12): 1570–7.
7. Yancik R, Wesley MN, Ries LA et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA.* 2001 Feb 21; 285 (7): 885–92.
8. Allemani C, Storm H, Voogd AC, et al. Variation in 'standard care' for breast cancer across Europe: a EURO-CARE-3 high resolution study. *Eur J Cancer.* 2010 Jun; 46 (9): 1528–36.
9. Lavelle K, Moran A, Howell A, et al. Older women with operable breast cancer are less likely to have surgery. *Br J Surg.* 2007 Oct; 94 (10): 1209–15.
10. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW, et al. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 1; 23 (4): 783–91.
11. Markopoulos C, van de Water W, Putter H, et al. Age specific competing mortality in breast cancer patients – a TEAM study analysis. Presented at: The 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress, Stockholm, Sweden, 23–27 September 2011.
12. Aapro M, Wildiers H. Triple-negative breast cancer in the older population. *Ann Oncol.* 2012; 23 Suppl 6: vi52–5.
13. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, et al. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* 2011 Jul; 26 (7): 783–90.
14. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1383–9.
15. Markopoulos C, van de Water W. Older patients with breast cancer: is there bias in the treatment they receive? *Ther Adv Med Oncol.* 2012; 4 (6): 321–327.
16. Fusco D, Allocca E, Rocco Villani E, et al. An update in breast cancer management for elderly patients. *Translational Cancer Research* 2018; 7 (Suppl 3): S319–S328.
17. Wang Y, Liu J, Jia W, et al. Comparison of the therapeutic efficacy of the early and the de-

layed use of Vinorelbine-based regimens for patients with advanced breast cancer. *Chemotherapy* 2017; 62: 71–9.

18. Modi S, Curie VE, Seidman AD, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and Taxane. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 55–60.
19. Palumbo R, Sottotetti F, Bernardo A. Targeted chemotherapy with nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) in metastatic breast cancer: which benefit for which patients? *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8: 209–29.
20. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC3). *Breast* 2017; 31: 244–59.
21. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomized study. *Lancet (London, England)* 2011; 377: 914–23.
22. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of Eribulin Mesylate versus Capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a Taxane. *J Clin Oncol* 2015; 33: 594–601.
23. Kaufman P. A., Cortes J., Awada A. et al. A phase III, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: subgroup analyses. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (suppl; abstr 1049).
24. Twelves C., Cortes J., Vandat L. et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat* (2014) 148: 553–561.
25. Pivot X, Marmé F, Koenigsberg R et al. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol.* 2016 Aug; 27 (8): 1525–31.
26. Barni S, Livraghi L, Moritani M, Vici P, et al. Eribulin in the treatment of advanced breast cancer: real-world scenario from 39 Italian centers – ES-EMPIO study. *Future Oncol* 2019; 15: 33–44.
27. Affimos P, Palastro L, Ameye L, et al. Results of the Belgian expanded access program of eribulin in the treatment of metastatic breast cancer closely mirror those of the pivotal phase III trial. *Eur J Cancer* 2016; 60: 117–24.
28. Pedersini R, Vassalli L, Claps M, et al. Eribulin in heavily pretreated metastatic breast cancer patients in the real world: a retrospective study. *Oncology* 2018; 94 (Suppl. 1): 10–5.
29. Е. И. Коваленко, Л. В. Болотина, Л. В. Манзюк и др. Эффективность и безопасность эрибулина при различных подтипах рака молочной железы: данные из реальной клинической практики в России. *Злокачественные опухоли* № 3, 2017. С. 46–56.
30. В. А. Горбунова, И. В. Колядина, Е. И. Коваленко и др. Эффективность и безопасность эрибулина при HER 2-отрицательном метастатическом раке молочной железы: данные многолетнего опыта из реальной клинической практики в России. *Современная онкология* 2019; 21 (1): 12–23.
31. Muss H, Cortes J, Vahdat LT, Cardoso F, et al. Eribulin monotherapy in patients aged 70 years and older with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2014; 19: 318–27.
32. Pedersini R, di Mauro P, Amoroso V, et al. Efficacy of Eribulin mesylate in older patients with breast cancer: A pooled analysis of clinical trial and real-world data. *Journal of Geriatric Oncology.* 2020; 11, 6: 976–981.

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай».

Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Для цитирования: Коваленко Е. И., Артамонова Е. В. Эффективность и переносимость эрибулина у пожилых больных. *Медицинский алфавит.* 2020; (38): 5–8. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-5-8>.

For citation: Kovalenko E. I., Artamonova E. V. Efficacy and tolerability of eribulin in elderly patients. *Medical alphabet.* 2020; (38): 5–8. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-5-8>.



Вопросы онкологической настороженности у пациентов с ревматическими заболеваниями

А. М. Ли́ла, д.м.н., проф., директор¹

А. С. Сычева, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи²

Д. А. Хланта, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи²

А. В. Носова, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи²

А. Л. Верткин, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Cancer vigilance in patients with rheumatic diseases

A. M. Lila, A. L. Vertkin, A. S. Sycheva, D. A. Khlantia

Scientific and Research Institute for Rheumatology n.a. V. A. Nasonova, Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov; Moscow, Russia

Резюме

Обзор рассматривает вопросы онкологической и ревматологической настороженности в терапевтической практике. Процессы, лежащие в основе злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний, хоть и различны по своей природе, однако имеют ряд сходных проявлений. Нередко злокачественные новообразования протекают под маской аутоиммунных процессов, что требует соблюдения принципа онкологической настороженности со стороны врачей разных специальностей, и в первую очередь – терапевтов амбулаторного звена, которые первыми контактируют с больными. Злокачественные новообразования, ассоциированные с аутоиммунными процессами, имеют особенности течения, в связи с чем вызывают интерес медицинского сообщества и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, ревматические заболевания, коморбидность, онкологическая настороженность.

Summary

The processes underlying malignant neoplasms and autoimmune diseases are similar in many aspects. Some malignant neoplasms may be similar to autoimmune diseases, which requires doctors of different specialties to observe the principle of cancer vigilance. Malignant neoplasms which are associated with autoimmune processes have their own characteristics, and therefore are of interest to the medical community and require further study.

Key words: malignant neoplasms, rheumatic diseases, comorbidity, oncological alertness.

Введение

В современной медицинской литературе известны ряд исследований, показавших более высокий риск развития злокачественных новообразований (ЗН) у пациентов с ревматическими заболеваниями [1–4].

Ассоциация ЗН и аутоиммунных процессов реализуется несколькими путями. Среди них: манифестация опухолевого процесса происходит в виде ревматического паранеопластического синдрома (ПС); общность этиологических факторов и генетической предрасположенности в развитии ревматических заболеваний и злокачественных новообразований, малигнизующее влияние препаратов с иммунодепрессантным эффектом, которые широко используются в терапии ревматических заболеваний. В пользу подобных факторов свидетельствует трансформация синдрома Шегрена в В-клеточную лимфому [5, 6], манифестация и течение

лимфопролиферативных заболеваний и других ЗН на фоне ревматоидного артрита (РА), связи неопластических процессов с полимиозитами и дерматомиозитами [7, 8].

Основная часть

Существует два главных вопроса в отношении патогенеза двух полярных процессов и первичности их: могут ли аутоиммунные заболевания вызывать неопластический процесс или, напротив, неопластический процесс вызывает аутоиммунные заболевания.

Ответ на первый вопрос кроется в понимании хронического воспаления, которое изначально ассоциируется с риском развития онкологического процесса: например, хронический воспалительный процесс в легких или воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) достоверно увеличивают в несколько раз риск топического онкологического процесса [10].

По сути своей аутоиммунное заболевание является хроническим воспалением низкой степени активности, связанным с лимфоцитарной инфильтрацией и, как следствие, повышением уровня местных и системных медиаторов воспаления (цитокины, хемокины, интерлейкины, фактор некроза опухолей и др.), активных форм кислорода (ROS) и азота (RNS), аутоантител. Накопление этих факторов приводит к медленному и постепенному повреждению тканей, их ремоделированию, что и является связующим звеном между аутоиммунной реакцией и неоплазией. ROS и RNS могут вызывать повреждение ДНК, индукцию фермента AID (activation induced [cytidine] deaminase), которая приводит к соматическому гипермутированию и накоплению нуклеотидных изменений, что в совокупности с вышеупомянутыми медиаторами ведет к генетической нестабильности и служит основой неопластических процессов [3].

В исследовании M. Annelie, M.P.H. Landgren *et al.* [11] изучались широкий спектр аутоиммунных заболеваний и последующий риск развития ЗН желудочно-кишечного тракта. Была подтверждена важность локализованного воспаления, характеризующегося высвобождением различных факторов, способствующих пролиферации клеток, окислительному повреждению ДНК и другим звеньям канцерогенеза пищеварительного тракта. В исследовании приняли участие более 4,5 млн пациентов, в анамнезе у которых присутствовало локализованное аутоиммунное заболевание, которое увеличивало риск заболевания онкологией в пораженных им органах. Так, первичный билиарный цирроз и рак печени (ОШ = 6,01; 95% ДИ: 4,76–7,57); пернициозная анемия и рак желудка (ОШ = 3,17; 95% ДИ: 2,47–4,07); язвенный колит и рак тонкой кишки, толстой кишки и прямой кишки (ОШ = 2,53, 95% ДИ: 1,05–6,11; ОШ = 2,06, 95% ДИ: 1,70–2,48; ОШ = 2,07, 95% ДИ: 1,62–2,64 соответственно). Кроме того, присутствующие в анамнезе целиакия, реактивный артрит и системный склероз – все были связаны со значительным риском развития рака пищевода (ОШ = 1,86–2,86). Таким образом, в ходе исследования был установлен двукратный риск развития рака тонкой, толстой и прямой кишки среди пациентов с ЯК, среди пациентов с БК – восьмикратный риск рака тонкой кишки.

Менее исследованным является вопрос о том, может ли ЗН привести к аутоиммунному процессу. На цитогистологическом уровне неопластический процесс сопровождается воспалением, то есть генетические события, активирующие онкогены или ингибирующие гены-супрессоры, также могут приводить к индукции воспалительных белков. EGFR – рецептор эпидермального фактора роста активирует COX-2 (ЦОГ-2), gas-белки – продукты протоонкогенов принимают участие в индукции хемокина IL-8 (ИЛ-8), мутации гена *PTEN* (мутации в котором доказанно являются причиной злокачественного перерождения клеток [12]) вызывают активацию транскрипционного фактора NF- κ B, который активирует рецептор хемоки-

на CXCR4 [10]. В результате последних исследований было высказано предположение, что мутации в гене *POLR3A*, редкие в человеческих опухолях, были инициаторами событий, запускающими иммунный ответ [13].

Особенно важно дифференцировать начальные проявления ЗН и признаки аутоиммунных заболеваний. В одних случаях ревматические ПС развиваются одновременно с возникновением злокачественного новообразования, в других – на фоне уже имеющегося опухолевого процесса и часто манифестируют задолго до возникновения его местных симптомов [4].

Диапазон ревматических проявлений при злокачественных опухолях широк – от отдельных симптомов и синдромов (артрит, миозит, фасцит, остеоартропатии и т.д.) до картины системных заболеваний соединительной ткани, среди которых наиболее известны паранеопластические дерматомиозит (ДМ) и полимиозит (ПМ). Дерматомиозит и полимиозит относятся к гетерогенной группе хронических воспалительных заболеваний с преимущественным поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции, кожи в виде эритемы и отека, с частым поражением внутренних органов, относящаяся к диффузным болезням соединительной ткани (идиопатические воспалительные миопатии) [14, 15]. Одним из более прогностически неблагоприятных типов воспалительных миопатий является паранеопластический миозит.

Распространенность и частота ПМ/ДМ варьируют в различных популяциях. В соответствии с современными взглядами, в группу идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ) входят больные, подходящие критериям A. Bohan и J. Peter [16]. Показатели заболеваемости при этом варьируют от 2,18 до 7,70 случая заболевания в год на 1 млн человек.

ДМ значительно чаще ассоциируется с оккультными ЗН, чем с ПМ [17]. Спорным является вопрос о том, предшествует ли воспалительная миопатия злокачественной опухоли и может ли она считаться первичным ревматическим заболеванием с известным риском развития ЗН или

просто представляет собой проявление ПС. Существует мнение, что ЗН, связанные с воспалительными миопатиями, развиваются через много лет после постановки диагноза миопатии, поэтому так необходимы соблюдение принципа онкологической настороженности и проведение скрининговых исследований [18].

По данным метаанализа пяти исследований с 4538 пациентами [19] и исследования с участием 192 пациентов соответственно [20], а также когортного норвежского исследования [21], было обнаружено, что возникновение воспалительной миопатии сопровождалось повышенным риском развития ЗН. Опухолевые патологии представляют собой одну из ведущих причин смертности при воспалительных миопатиях, ко всему прочему стандартный коэффициент заболеваемости значительно повышен у пациентов с активными формами миозитов [22]. Клиническим подтверждением опухолевой патологии, связанной с ДМ, часто является быстрое развитие воспалительной миопатии, наличие тяжелых кожных поражений и их некротический характер. Пожилой возраст также может быть фактором риска, поскольку после 65 лет возрастает риск возникновения ЗН в целом в популяции. Кроме того, как известно, отсутствие ответа на кортикостероиды также будет являться фактором риска [23].

ДМ чаще всего ассоциируется с опухолями молочной железы, яичников, легких и желудка в европейской популяции и со злокачественными опухолями носоглотки – в азиатской [18]. Пациенты с паранеопластическим ДМ могут иметь более выраженные мышечные симптомы с поражением диафрагмы и более слабый ответ на лечение глюкокортикоидами. Эрадикация опухоли приводит к регрессу симптомов воспалительной миопатии [24].

С целью изучения возможной корреляции между ЗН и паранеопластическими ревматическими синдромами было проведено исследование пациентов, у части которых отмечались гематологические ЗН, а у других – солидные злокачественные опухоли [22]. Средний возраст исследуемых составлял 65,5 года. ЗН были выявлены после диагностирования

ревматического синдрома. По сравнению с солидными опухолями, гематологические ЗН диагностировались в более поздние сроки (16,2 против 7,3 месяца). Основным ревматическим проявлением поражения опорно-двигательного аппарата были полиартрит (50 % больных) и полимиалгии (20 % больных). Костно-мышечные симптомы полностью репрессировали у 66,7 % больных после проведения противоопухолевой терапии. При возникновении рецидива опухоли ревматические симптомы не возникли ни у одного (100 %) из пациентов. Н. Yamashita, Yo Ueda *et al.* пришли к выводу, что ревматические заболевания с атипичной клинической симптоматикой, плохим ответом на лечение, а также с системными проявлениями в совокупности с потерей веса и наличием проявлений паранеопластического синдрома должны являться «красными флагами» для проведения онкологического скрининга.

Известно, что волчаночноподобный синдром у пациентов со злокачественными новообразованиями включает в себя полисерозиты, синдром Рейно. С волчаночноподобным синдромом ассоциируются такие злокачественные заболевания, как рак молочной железы, мезотелиома и волосатоклеточный лейкоз. Синдром Рейно может ассоциироваться с гастроинтестинальными опухолями, раком легких, яичников, почек, лимфопролиферативными заболеваниями [25]. Склеродермоподобную маску могут «примерять» рак легких, кожи, молочной железы и яичников [26].

Синдром Шегрена характеризуется доброкачественным лимфоцитарным инфильтратом слюнных и слезных желез. Развитие лимфопролиферативных заболеваний на фоне синдрома Шегрена, возможно, является примером повышенного риска развития ЗН у пациентов с хроническим воспалением. Наиболее часто встречающимися лимфопролиферативными заболеваниями в данном случае являются неходжкинская лимфома, MALT-лимфома. Макроглобулинемия Вальденстрема, хронический лимфолейкоз и множественная миелома регистрируются реже [27, 28]. Заболеваемость другими

злокачественными новообразованиями не увеличивается у пациентов с синдромом Шегрена [29].

Считается, что при синдроме Шегрена хроническая В-клеточная стимуляция может привести к множественным клональным нарушениям. Наличие вирусного триггера, такого как вирус Эпштейна–Барр (EBV), является одной из возможных причин малигнизации. Также сообщалось о наличии хромосомной транслокации (протоонкоген bcl-2) у пациентов с синдромом Шегрена, у которых развилась лимфома [27].

Данные нескольких исследований сообщают, что у пациентов с РА риск развития лимфопролиферативных заболеваний увеличивается примерно в два или три раза по сравнению с общей популяцией. Детерминанты этой ассоциации неизвестны, но предполагаемый механизм включает несколько вариантов: постоянная иммунологическая стимуляция, которая может привести к клональной селекции и злокачественной трансформации CD5⁺ В-клеток; активация латентной инфекции EBV; пониженный апоптоз поврежденных В-клеток; снижение активности естественных киллеров (NK-клетки). Все вышеперечисленное может быть усугублено в ходе применения иммуномодулирующей терапии [27].

В целом лимфомы у пациентов с РА, по-видимому, не отличаются гистологическими вариантами или иммунофенотипами от лимфом, наблюдаемых в общей популяции [30]. Большинство исследований предполагают, что риск развития лимфомы связан со степенью выраженности воспаления [31]. Установлено, что у пациентов с синдромом Фелти в 12 раз повышен риск возникновения неходжкинской лимфомы [32].

Askling *et al.* оценили связь между РА и ЗН в азиатских популяциях. В исследование были включены 23644 пациента с РА, у которых ранее не было злокачественных новообразований. Среди пациентов с РА было зарегистрировано 935 случаев неоплазии. Исследование выявило повышенный риск, особенно для гематологических ЗН (SIR = 2,74; 95 % CI: 2,68–2,81). Относительный риск ЗН был выше среди молодых людей [33].

Таким образом, возникновение и развитие злокачественного новообразования на фоне ревматических заболеваний требует тщательного мониторинга симптомов у пациента с ревматическими заболеваниями и, в частности, с ревматоидным артритом, дерматомиозитом и полимиозитом или проявлениями паранеопластического синдрома. В силу малой обеспеченности ревматологами это наблюдение в современной отечественной медицине проводят терапевты и врачи общей семейной практики. Свою лепту вносят и общее старение населения, выраженная коморбидность, что требует учета сопутствующей патологии и применяемой терапии [34]. Выдающийся отечественный клиницист Николай Николаевич Трапезников писал об этом: «Своевременно заподозрить злокачественное новообразование можно только при наличии у врача постоянной онкологической настороженности, умения провести углубленный и вдумчивый опрос больного, правильно истолковать жалобы и динамику развития заболевания».

Симптомы тревоги («красные флаги»), которые должны насторожить врача в отношении ЗН, неспецифичны, но должны служить основанием для углубленного обследования и (или) консультации узкого специалиста [35].

К «красным флагам» онконастороженности относят:

- прогрессирующее похудание;
- синдром малых признаков;
- хронический кашель;
- кровохарканье;
- быстро нарастающий, рецидивирующий геморрагический плевральный выпот;
- затяжное, рецидивирующее течение пневмонии;
- появление, изменение внешнего вида, быстрый рост родинок;
- незаживающие язвы кожи, слизистых;
- обнаружение опухоли (молочные железы, лимфоузлы, подкожные образования, щитовидная железа), пальпируемые образования в брюшной полости;
- острый полиартрит у женщин;
- длительный субфебрилитет;
- лихорадка при исключении инфекционных и инфекционно-воспалительных заболеваний;

Таблица

- выделения из влагалища, особенно в постменопаузе;
- изменение ритма дефекации и мочеиспускания;
- осиплость голоса;
- дисфагия, затруднение глотания
- анемия;
- лейкопения;
- гематурия.

Часть этих симптомов характерна и для имеющих ревматических заболеваний, в таком случае настораживающим будет изменение клинической картины или появление новых симптомов.

Таблица содержит основные проявления самых распространенных видов ЗН, требующих углубленной диагностики для выявления злокачественных новообразований.

Заключение

Признание того, что между злокачественными новообразованиями и ревматическими заболеваниями существует связь, важно для понимания патогенеза этих процессов. Во многих случаях злокачественные новообразования первоначально диагностируются как ревматические заболевания, что пролонгирует срок от начала болезни до момента установки правильного диагноза, задерживая начало лечения и ухудшая прогноз. В связи с этим врачам терапевтического профиля, а также ревматологам и онкологам стоит учитывать вероятность наличия онкологического процесса у пациентов с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе или с манифестным проявлением последних и соблюдать принцип онкологической настороженности в отношении состояний, протекающих под маской аутоиммунных заболеваний, а также четко отслеживать тревожные симптомы у своих пациентов.

Список литературы

1. Galimberti F, Li Y, Fernandez AP. Clinically amyopathic dermatomyositis: clinical features, response to medications and malignancy-associated risk factors in a specific tertiary-care-centre cohort. *Br J Dermatol*. 2016 Jan; 174 (1): 158–64.
2. András C, Levente B, Nagy-Vincze M et al. Retrospective Analysis of Cancer-Associated Myositis Patients over the Past 3 Decades in a Hungarian Myositis Cohort. *Pathol Oncol Res*. 2019 Oct 23.
3. Rahat MA, Shakya J. Parallel Aspects of the Micro-environment in Cancer and Autoimmune Disease. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 4375120.

Рак желудка	Синдром малых признаков – сочетание немотивированной слабости, снижения работоспособности, утомляемости, депрессии со снижением аппетита, похуданием, явлениями желудочного дискомфорта Боль или тяжесть в эпигастрии после приема пищи Отрыжка, рвота, приносящая облегчение Рвота «кофейной гущей» (следствие желудочного кровотечения) Анемия
Рак пищевода	Дисфагия (ощущение нарушения прохождения пищи по пищеводу), затруднения при глотании Одинофагия (боль за грудиной во время прохождения пищи по пищеводу) Прогрессирующее похудание
Рак легкого	Периферический рак часто протекает бессимптомно Длительный кашель Кровохаркание Одышка Боль в грудной клетке Беспричинное повышение температуры тела Прогрессирующее похудание
Колоректальный рак	Вздутие живота Чередование запоров и поносов Приступы схваткообразной боли в животе Ощущение инородного тела в заднем проходе Ощущение неполного опорожнения прямой кишки при акте дефекации Частые, ложные позывы на стул Прощупываемая опухоль живота Кишечные кровотечения (примесь кровь в кале) Анемия
Рак молочной железы	Изменение формы молочной железы, ее кожи и соска Выделения из соска молочной железы Пальпируемое уплотнение в молочной железе Увеличение подмышечных лимфоузлов
Рак шейки матки	Кровотечения, не связанные с менструацией Гнойные выделения из половых путей Приступы боли внизу живота Длительно существующая нелеченная эрозия шейки матки
Рак тела матки	У молодых женщин – первичное бесплодие, ациклические маточные кровотечения, дисфункция яичников У женщин в постменопаузальном периоде – маточное кровотечение
Рак яичников	Боль, чувство дискомфорта в гипогастрии Диспепсия Дизурия Нарушения менструального цикла Увеличение живота в объеме за счет асцита или опухолевых масс) Респираторные симптомы – одышка, кашель (следствие транссудации жидкости в плевральную полость, увеличение внутрибрюшного давления при нарастании асцита и массы опухоли)
Рак простаты	Учащенное мочеиспускание Частые ночные мочеиспускания Вялая струя мочи Мочеиспускание малыми порциями Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря Неприятные ощущения при мочеиспускании Гематурия Задержка мочеиспускания
Рак почки	Боли и тяжесть в поясничной области Гематурия
Рак щитовидной железы	Уплотнение (опухолевое образование) на шее Боль в области шеи, иногда распространяющаяся на область уха Охриплость голоса, нарушение глотания Затрудненное дыхание, кашель, не связанный с инфекционным заболеванием
Лимфопролиферативные заболевания	Увеличенные лимфоузлы на шее, в подмышечных, паховых областях, брюшной и грудной полости и др. Симптомы лимфогранулематоза: повышение температуры тела, упорный кожный зуд, обильный пот, особенно по ночам Прогрессирующее похудание Одышка Боли в грудной клетке

4. Bellan M, Boggio E, Sola D et al. Association between rheumatic diseases and cancer: results from a clinical practice cohort study. 2017, Vol. 12, is.5, p. 621–627.
5. Kleinert S, La Rosée P, Krüger K. Rheumatoid symptoms in patients with hematologic neoplasms. *Z Rheumatol*. 2017 Oct; 76 (Suppl 2): 38–45.
6. Grignano E, Jachiet V., Fenau, P. et al. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 97. 2015–2023 (2018).
7. Ceribelli, A., Isailovic, N., De Santis, M. et al. Myositis-specific autoantibodies and their association with malignancy in Italian patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 36, 469–475 (2017).
8. Ahumada Piña H, Fuentes Cabrera L, Selamé Glenna R et al. Dermatomyositis as the first manifestation of small cell carcinoma: case report and literature review. *Medwave*. 2016 Nov 15; 16 (10): e6609.
9. Cho HG, Kuo KY, Xiao K et al. Azathioprine and risk of multiple keratinocyte cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jan; 78 (1): 27–28. e1.
10. Khan S, Jain M, Mathur V, Feroz SM. Chronic Inflammation and Cancer: Paradigm on Tumor Progression, Metastasis and Therapeutic Intervention. *Gulf J Oncolog*. 2016 Jan; 1(20): 86–93.
11. Annelie M, Landgren MPH, Ola Landgren MD, PhD, Gloria Gridley MS et al. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer*. 2011 Mar 15; 117 (6): 1163–71.
12. Correia NC, Gírio A, Antunes I et al. The multiple layers of non-genetic regulation of PTEN tumour suppressor activity. *Eur J Cancer*. 2014 Jan; 50 (1): 216–25.
13. Maria ATJ, Partouche L, Goulabchand R et al. Intriguing Relationships Between Cancer and Systemic Sclerosis: Role of the Immune System and Other Contributors. *Front Immunol*. 2019 Jan 10; 9: 3112.
14. Okogbaa J, Batiste L. Dermatomyositis: An Acute Flare and Current Treatments. *Clin Med Insights Case Rep*. 2019 Jun 18; 12: 1179547619855370.
15. Mazurov V.I., Lila A.M., Stolov S.V. et al. Immunological aspects of systemic enzymotherapy. *Cytokines and inflammation*. 2002; 1 (2): 169–170.
16. Bohan A., Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis. Part I and II. *N. Engl. J. Med*. 1975; 292: 344–407.
17. Leatham H, Schadt C, Chisolm S et al. Evidence supports blind screening for internal malignancy in dermatomyositis: Data from 2 large US dermatology cohorts. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan; 97 (2): e9639.
18. Di Rollo D, Abeni D, Tracanna M et al. Cancer risk in dermatomyositis: a systematic review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014 Oct; 149 (5): 525–37.
19. Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg*. 2017 Mar/Apr; 21 (2): 131–136.
20. Fang YF, Wu YJ, Kuo CF et al. Malignancy in dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 patients. *Clin Rheumatol*. 2016 Aug; 35 (8): 1977–1984.
21. Dobloug GC, Garen T, Brunborg C et al. Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Dec; 45 (3): 301–8.
22. Yamashita H, Ueda Y, Ozaki T et al. Characteristics of 10 patients with paraneoplastic rheumatologic musculoskeletal manifestations. *Mod Rheumatol*. 2014 May; 24 (3): 492–8.
23. R. C. Batut, H. Juchet, M. Tubery et al. Arlet Dermato-polymyositis et cancer: étude rétrospective de 12 cas parmi une cohorte de 50. *Évolution et facteurs prédictifs. Rev Med Interne*, 19 (Suppl. 1) (1998), p. 120.
24. Yu KH, Kuo CF, Huang LH et al. Cancer Risk in Patients with Inflammatory Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases: A Nationwide Population-Based Dynamic Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May; 95 (18): e3540.
25. Leipe J, Schulze-Koops H. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Internist (Berl)*. 2018 Feb; 59 (2): 145–150.
26. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2017 Oct; 16 (10): 1049–1057.
27. Chakravarty SD, Markenson JA. Arthritis accompanying endocrine and metabolic disorders. In: Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editors. 10th ed. Elsevier; 2017.
28. Machado RI, Braz Ade S, Freire EA. Incidence of neoplasms in the most prevalent autoimmune rheumatic diseases: a systematic review. *Rev Bras Reumatol*. 2014 Mar-Apr; 54 (2): 131–9.
29. Brito-Zerón P, Kostov B, Fraile G et al. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *J Hematol Oncol*. 2017 Apr 17; 10 (1): 90.
30. Mercer UK, Regierer AC, Mariette X et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec; 76 (12): 2025–2030.
31. Hellgren K, Boecklund E, Backlin C et al. Rheumatoid Arthritis and Risk of Malignant Lymphoma: Is the Risk Still Increased? *Arthritis Rheumatol*. 2017 Apr; 69 (4): 700–708.
32. Lee H. The Risk of Malignancy in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis. *Yonsei Med J*. 2019 Feb; 60 (2): 22–229.
33. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M et al. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ*. 2013 Apr 8; 346: f1939.
34. Верткин А.А., Ховасова Н.О. Коморбидность – новая патология. Технологии ее профилактики и лечения. *Архив внутренней медицины*. 2013. № 4 (12). С. 68–74.
35. Верткин А.А. Пациент с подозрением на онкологическое заболевание на амбулаторном приеме у терапевта. *Терапия*. 2016. № 6 (10). С. 62–63.

Для цитирования: Лила А.М., Сычева А.С., Хланта Д.А., Носова А.В., Верткин А.А. Вопросы онкологической настороженности у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Медицинский алфавит*. 2020; (38):9–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-9-13>.

For citation: Lila A.M., Sycheva A.S., Khlanda D.A. Cancer vigilance in patients with rheumatic diseases. *Medical alphabet*. 2020; (38):9–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-9-13>.



В Ростовском онкоцентре начали применять новый метод борьбы с внутрибрюшинными метастазами

Специалисты Национального медицинского исследовательского центра онкологии освоили новый метод борьбы с внутрибрюшинными метастазами – внутрибрюшинную аэрозольную химиотерапию под давлением. Метод, разработанный в Германии, успешно развивают московские онкологи МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. На базе НМИЦ онкологии ростовские и московские специалисты провели совместное научно-практическое мероприятие, которое состояло из теоретической части (лекции) и практической (операция). В Ростовском онкоцентре первую внутрибрюшинную аэрозольную химиотерапию под давлением выполнили женщине с IV стадией рака желудка.

Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIRAC) применяется для лечения пациентов с запущенными формами рака желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и женских репродуктивных органов. При этих злокачественных новообразованиях могут появляться метастазы в виде множественных мелких узелков на поверхности брюшины и плевры. Метод локальной химиотерапии позволяет доставить лекарственный препарат напрямую к опухолевым клеткам.

«Пациенту выполняют лапароскопический доступ. Онкологи визуально оценивают степень поражения брюшины и берут множественную биопсию из метастатических очагов. Далее под давлением происходит распыление противоопухолевых препаратов в брюшной полости. При таком способе введения лекарственные препараты способны воздействовать на мелкие метастазы в самых отдаленных участках брюшной полости», – пояснил генеральный ди-

ректор Национального медицинского исследовательского центра онкологии, онкохирург, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Олег Кит.

Для выполнения внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии применяется специальная форсунка, которая преобразует раствор с химиопрепаратами в мелкодисперсный аэрозоль, который, словно туман, равномерно распределяется по всей брюшной полости. Процесс распыления длится несколько минут, потом в течение получаса лекарство выдерживается в полости, оказывая повреждающее действие на метастазы. Остатки аэрозоля эвакуируются через закрытую систему сброса газа.

«Применение данного метода лечения показало существенное увеличение продолжительности жизни у пациентов с карциноматозом брюшины. Специалисты МНИОИ отмечают, что, например, при запущенном раке желудка с карциноматозом брюшины продолжительность жизни пациентов возросла с нескольких месяцев до полутора–двух лет», – подчеркнул заведующий торакоабдоминальным хирургическим отделением МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, к.м.н. Владимир Хомяков.

Пациентка Ростовского онкоцентра, которой выполнили первую внутрибрюшинную аэрозольную химиотерапию под давлением, хорошо перенесла операцию и готовится к выписке. Для достижения максимальной эффективности онкологи рекомендуют проводить несколько сеансов лечения с интервалом 6–8 недель.

Источник: НМИЦ онкологии Минздрава России



Оценка состояния костного мозга при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме: возможности ПЭТ – КТ

Н. А. Огнерубов, д.м.н., к.ю.н., проф.¹, заслуженный работник высшей школы России
Т. С. Антипова, врач-рентгенолог, радиолог²
А. В. Блохин, главный врач³

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», г. Тамбов

²ООО «ПЭТ-Технолоджи», Центр ядерной медицины, г. Тамбов

³ТО ГБУЗ «Патолого-анатомическое бюро» г. Тамбов

Assessment of bone marrow status in diffuse B-cell large cell lymphoma: PET/CT capabilities

N. A. Ognerubov, T. S. Antipova, A. V. Blokhin

Tambov State University n.a. G. R. Derzhavin, Centre for Nuclear Medicine of PET-Technology Co., Pathological and Anatomical Bureau, Tambov, Russia

Резюме

В работе представлены результаты ретроспективного исследования 35 пациентов с морфологически диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с поражением костного мозга в возрасте 22–82 лет, медианой 63 года. Мужчин было 27, а женщин – 8. Всем больным после гистологического подтверждения проводилась позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с 18-фтордезоксиглюкозой с последующей трепанобиопсией костного мозга. С помощью ПЭТ – КТ специфическое поражение костного мозга выявлено в 100,0 % случаев, а при трепанобиопсии – в 68,6 % наблюдений. Диффузное поражение костного мозга выявлено в 24 (68,6 %) случаях, очаговое – у 10 (28,6 %) пациентов и у 1 (2,8 %) больного – смешанный вариант. Полученные данные свидетельствуют о преобладании диффузного поражения костного мозга. Статистический анализ позволил установить величину стандартизированного коэффициента максимального поглощения фтордезоксиглюкозы SUV_{max} при поражении костного мозга $\geq 3,58$ с чувствительностью 90 % при специфичности 92 %. Чувствительность метода ПЭТ – КТ выше при очаговом поражении костного мозга, чем при диффузном. SUV_{max} составляла при этом $10,26 \pm 1,67$ и $2,86 \pm 0,09$ соответственно. Различия между ними достоверны ($p < 0,0001$). ПЭТ – КТ – неинвазивный метод метаболической визуализации, который позволяет оценить состояние костного мозга и другие экстранодальные признаки заболевания на этапе диагностики, лечения и диспансерного наблюдения. Он может заменить традиционный метод биопсии костного мозга при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме.

Ключевые слова: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, костный мозг, поражение, ПЭТ – КТ, стандартизированный коэффициент максимального поглощения (SUV_{max}).

Summary

The aim of this work was to present the results of a retrospective study of 35 patients with morphologically diagnosed diffuse B-cell large cell lymphoma with bone marrow damage from 22 to 82 years old, median 63 years. There were 27 men and 8 women. After histological confirmation, all patients performed positron emission tomography combined with computed tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG PET/CT) followed by bone marrow trepanobiopsy. Specific bone marrow lesions were detected in 100 % of cases with PET/CT and in 68.6 % of cases with trepanobiopsy. Diffuse bone marrow damage was detected in 24 (68.6 %) cases, focal – in 10 (28.6 %) patients and in 1 (2.8 %) patient – a mixed variant. The data obtained indicate the predominance of diffuse damage to the bone marrow. The statistical analysis established the value of the standardized maximum absorption coefficient of FDG SUV_{max} for bone marrow damage equal more than 3.58. Sensitivity was at 90 % and a specificity was at 92 %. The sensitivity of the PET/CT method is higher with focal lesions of the bone marrow than with diffuse. SUV_{max} was 10.26 ± 1.67 and 2.86 ± 0.09 , respectively. The differences between them are significant ($p < 0.0001$). PET/CT is a non-invasive method of metabolic imaging allows you to assess the condition of the bone marrow and other extranodal symptoms of the disease at the stage of diagnosis, treatment and follow-up. It can replace the traditional method of bone marrow biopsy with diffuse B-cell large cell lymphoma.

Key words: diffuse B-cell large cell lymphoma, bone marrow, lesion, PET/CT, maximum standardized uptake value (SUV_{max}).

Введение

Среди всех лимфом наиболее распространенными являются неходжкинские лимфомы, на долю которых приходится 5 % всех случаев злокачественных опухолей в западных странах [1]. По распространенности рака среди всех стран мира они занимают 5–9-е места. По базе данных GLOBOCAN, в 2018 году в мире было зарегистрировано 509 590 случаев неходжкинских лимфом и 248 724 смертей.

В европейских странах в 2018 году было выявлено 115 118 новых случаев неходжкинских лимфом и 48 096 смертей от них. Причем на долю мужчин и женщин приходилось 62 387 и 52 731 случай, а количество смертей составило 26 304 и 21 792 случая соответственно [2]. Стандартизованные показатели заболеваемости в Европе у мужчин равны 12,0, а у женщин – 8,3. Аналогичные показатели заболеваемости в России составили 2,1 и 1,8

соответственно у мужчин и женщин.

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома является самой распространенной, составляя 30–58 % случаев [3]. Этот вариант опухоли отличается агрессивным клиническим течением, крайней гетерогенностью по морфологическому строению, ответом на лечение и прогнозу. Как правило, она характеризуется высокой митотической и пролиферативной активностью. При этом варианте лимфомы специфическая инфильтрация костного мозга является весьма характерной. Вовлечение костного мозга в опухолевый процесс, по классификации Ann Arbor, соответствует IV стадии опухолевого процесса и является одним из наиболее важных прогностических факторов [4].

Для оценки состояния костного мозга «золотым стандартом» до последнего времени считалась трепан-

нобиопсия костного мозга. Однако чувствительность этого метода составляет менее 50 % в силу определенных обстоятельств. Так, ряд факторов делают биопсию костного мозга неудовлетворительным диагностическим тестом: это малоинвазивное вмешательство может сопровождаться болью, риском кровотечения и инфицированием, особенностью забора материала (одно-, двухсторонний), сложностью методологии проведения морфологического исследования (длина образца, количество исследуемых срезов), возможным пропуском очаговых поражений [5, 6].

В связи с этим необходимость проведения биопсии костного мозга во всех вариантах лимфом, в частности при диффузной В-клеточной крупноклеточной, является предметом постоянных дискуссий, а появление новых методов медицинской визуализации ставит под сомнение ее выполнение [7, 8].

Представителем современного метода исследований при злокачественных новообразованиях, включая лимфомы, является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, которая используется для истинного установления стадии опухолевого процесса, поскольку она повышает точность комплекса других методов медицинской визуализации, а также для оценки эффекта проводимой терапии. Это позволяет реализовать принцип персонализированного подхода в лечении онкологических заболеваний [9]. Первые рекомендации по ее применению при лимфомах были опубликованы в 2007 году международной рабочей группой по лимфомам. Практически у каждого третьего (20–30 %) пациента после ПЭТ – КТ-исследования стадия опухолевого процесса повышается за счет выявления очагов экстранодального поражения и небольших по размеру очагов [9, 10, 11]. По данным различных авторов, точность ПЭТ – КТ в диагностике поражения костного мозга при лимфомах составляет 84–100 % [8, 9, 12, 13, 14, 15].

Анализ базы литературных данных, посвященных этому вопросу, позволяет поставить под сомнение необходимость проведения трепанбиопсии костного мозга при диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфомах [9].

Цель исследования: определить возможности ПЭТ – КТ для оценки состояния костного мозга при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме.

Материал и методы

Исследование представляет собой ретроспективное изучение медицинской документации 35 больных в возрасте от 22 до 82 лет с морфологически установленным диагнозом диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы с периферическими и экстранодальными поражениями, включая костный мозг. По поводу этого проводилось химиолучевое лечение в соответствии со стандартами в Тамбовском областном онкологическом клиническом диспансере с 2017 по 2019 год. Всем пациентам на первом этапе проводилась биопсия лимфатических узлов, включая медиастинальные и забрюшинные,

с целью гистологического и иммуногистохимического исследования. На втором этапе им выполнялась позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой в Центре ядерной медицины г. Тамбова. После подтверждения поражения костного мозга с помощью ПЭТ – КТ больным выполнялась односторонняя трепанобиопсия в области задневерхней ости подвздошных костей. Биоптаты исследовались гистологически и иммуногистохимически по общепринятой методике. При направлении на морфологическое исследование результаты ПЭТ – КТ заслеплялись с целью объективной оценки гистологической диагностики.

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ – КТ), проводилась с 18-фтордезоксиглюкозой на томографе Optima PET/CT560 (GE). Компьютерное томографическое сканирование было выполнено на КТ-сканере Brightspeed Elite Advantage (GE) – 16 срезов в режиме спирального сканирования. Накопление фтордезоксиглюкозы анализировалось путем вычисления максимального стандартизированного коэффициента поглощения (SUV_{max}). Коэффициент SUV_{max} – это активность в очаге поражения, которая измеряется как мКи/мл с поправкой на вес больного и введенную дозу фтордезоксиглюкозы. Величина его, по данным литературы, варьируется и зависит от варианта морфологического строения, пролиферативной активности и характера поражения. Так, диффузная В-клеточная крупноклеточная, фолликулярная, индолентная и лимфома маргинальной зоны имеют среднее значение SUV_{max} до 17,1, 16,0, 9,0 и 7,0 соответственно [17].

Все изображения были просмотрены в аксиальной, корональной и сагиттальной проекциях совместно с проекцией максимальной интенсивности изображения тела.

Полученные результаты подвергались математической обработке с применением статистического программного пакета MedCalc 19.2.

Собственные результаты

В исследование были включены 35 пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с поражением лимфатических узлов и экстранодальных очагов, включая костный мозг. Возраст больных колебался от 22 до 82 лет, медиана равна $63,0 \pm 2,3$. Из них было 27 (77,1 %) мужчин и 8 (22,9 %) женщин, их соотношение составило 3,4:1,0. У всех пациентов диагноз был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биопсийного материала лимфатических узлов.

При неходжкинских лимфомах костный мозг является одной из самых частых зон специфического экстранодального поражения. Поражение костного мозга, как правило, представляет собой поздний этап опухолевой прогрессии, значительно меняющий клиническую картину течения болезни, проводимую терапию и прогноз. Мы, как и другие авторы, выделяем диффузный, очаговый и смешанный (диффузно-очаговый) варианты поражения костного мозга.

Таблица 1
Варианты поражения костного мозга при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме, по данным ПЭТ – КТ

Пол	Диффузный		Очаговый		Смешанный	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
Мужчины	17	63,0	9	33,3	1	3,7
Женщины	7	87,5	1	12,5	–	–

Таблица 2
Величина максимального коэффициента поглощения SUV_{max} при различных вариантах поражения костного мозга (n = 35)

Статистические показатели	Вариант	
	Диффузный	Очаговый
Медиана	2,86 ± 0,09	10,26 ± 1,67
Колебания	2,12–4,12	2,44–21,00
95%-ный доверительный интервал	2,7106–3,0700	4,245–11,907

Диффузный вариант специфического поражения костного мозга выявлен у 24 (68,6%) пациентов, очаговый – в 10 (28,6%) случаях, а у 1 (2,8%) – смешанный, то есть имеет место преобладание диффузного варианта костного мозга. Причем при гендерном анализе у лиц обоего пола также выявлена аналогичная закономерность – 17 (63,0%) у мужчин и 7 (87,5%) у женщин. Очаговое поражение у мужчин и женщин было идентифицировано в 9 (33,3%) и 1 (12,5%) случаях соответственно (табл. 1).

Для оценки состояния метаболической активности костного мозга нами применялся стандартизированный коэффициент максимального поглощения SUV_{max} , величина которого, по данным литературы, весьма вариабельна. Учитывая такой разброс показателей, предпринята попытка определения величины этого коэффициента, позволяющего расценить наличие высокой метаболической активности в костном мозге как специфическое поражение при проведении ПЭТ – КТ с 18-фтордезоксиглюкозой. С этой целью нами проведен ROC-анализ (рис. 1).

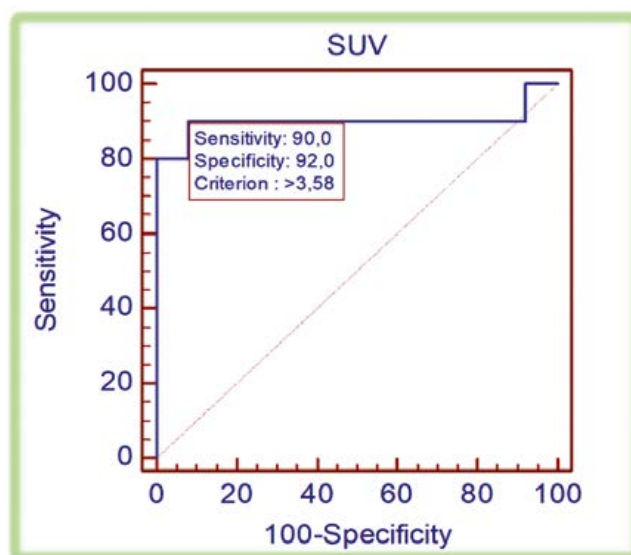


Рисунок 1. ROC-кривая анализа SUV_{max} при ПЭТ – КТ.

Анализ кривой ошибок (ROC) позволил установить, что величина $SUV_{max} \geq 3,58$ свидетельствует о специфическом поражении костного мозга у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с чувствительностью 90% при специфичности 92% (95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 55,5–99,7; $p < 0,0001$). При этом важным количественным критерием анализа является показатель AUC, то есть площадь под кривой, которая составила 0,9.

Нами изучено значение SUV_{max} при различных вариантах поражения костного мозга (смешанный вариант отнесен к очаговому) (табл. 2).

Согласно полученным данным, медиана коэффициента максимального поглощения при диффузном и очаговом вариантах поражения составила 2,86 и 10,26 соответственно. Причем при очаговой специфической инфильтрации он был в 3,6 раза выше (рис. 2, 3).

Корреляционный анализ (критерий Манна–Уитни) показал наличие достоверных различий между ними ($p < 0,0003$) (рис. 4).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования подтвердили поражение костного мозга у 24 (68,6%) из 35

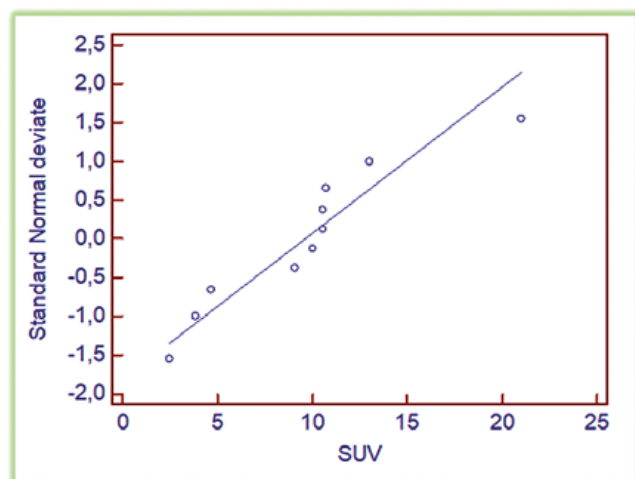
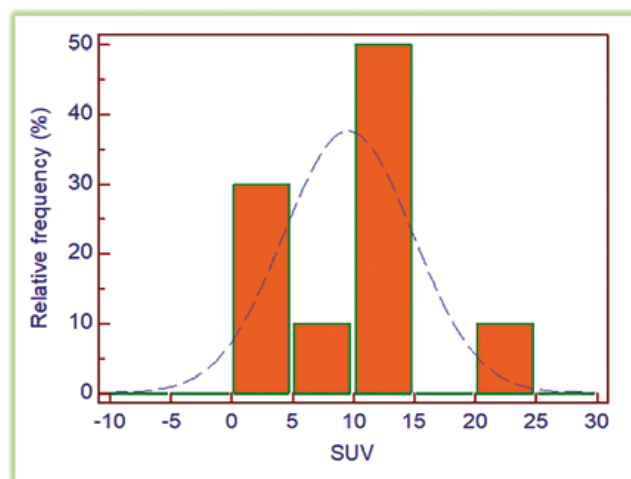


Рисунок 2. Распределение SUV_{max} при очаговом поражении костного мозга относительно нормализованной прямой.



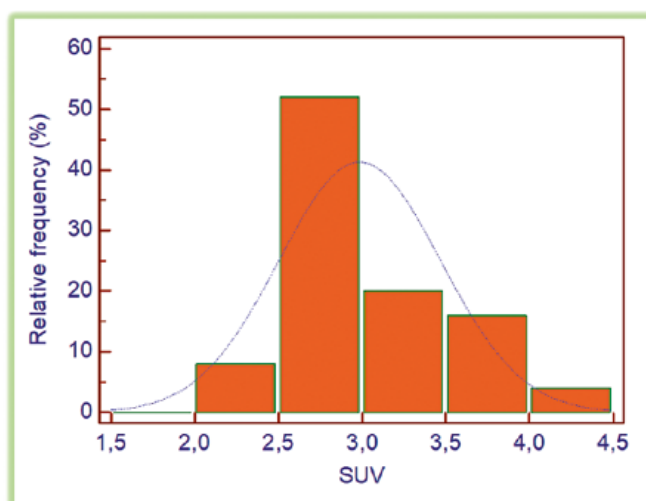
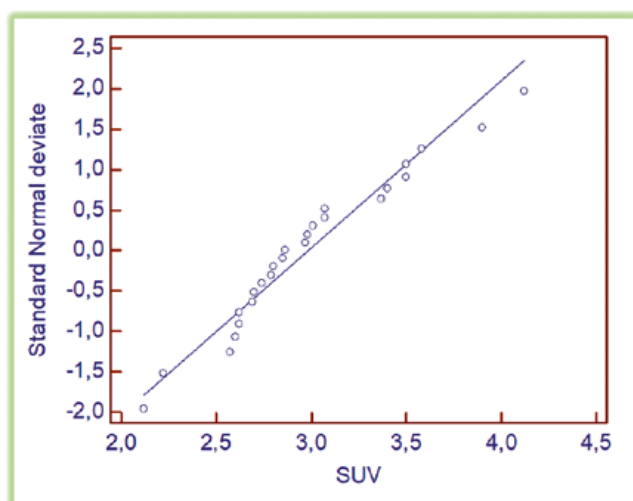


Рисунок 3. Распределение SUV_{max} при диффузном поражении костного мозга относительно нормализованной прямой.

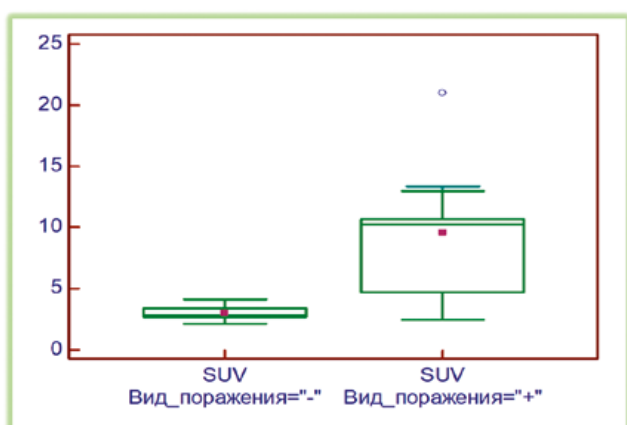


Рисунок 4. Корреляционный анализ SUV_{max} при очаговом и диффузном вариантах поражения костного мозга.

больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. Анализ группы из 11 пациентов с отрицательным морфологическим исследованием позволил установить следующее. Очаговый вариант поражения костного мозга наблюдался в 8 случаях, выявленных при ПЭТ – КТ, и только у 3 пациентов специфическая инфильтрация носила диффузный характер.

Приводим клинические примеры на этапе диагностики (рис. 5, 6, 7) и оценке эффекта проводимой химиотерапии (рис. 8, 9).

Дискуссия

Среди лимфом наиболее распространенным типом являются неходжкинские лимфомы, на долю которых приходится примерно 85 %.

Адекватное стадирование при лимфомах – это важный фактор для выработки рациональной тактики лечения и прогноза. Применение позитронно-эмиссионной томографии в комбинации с компьютерной томографией позволяет оценить состояние лимфатических узлов различных групп и экстранодальных органов и тканей.

В настоящее время установлено, что точность ПЭТ – КТ с фтордезоксиглюкозой в оценке костного мозга при неходжкинских лимфомах превосходит классическую трепанобиопсию. При этом, по данным ряда исследований, чувствительность ПЭТ – КТ составила 90,9 %, а по результатам других исследований, она колеблется от 84,0 до 100,0 % [12, 13, 14, 16].

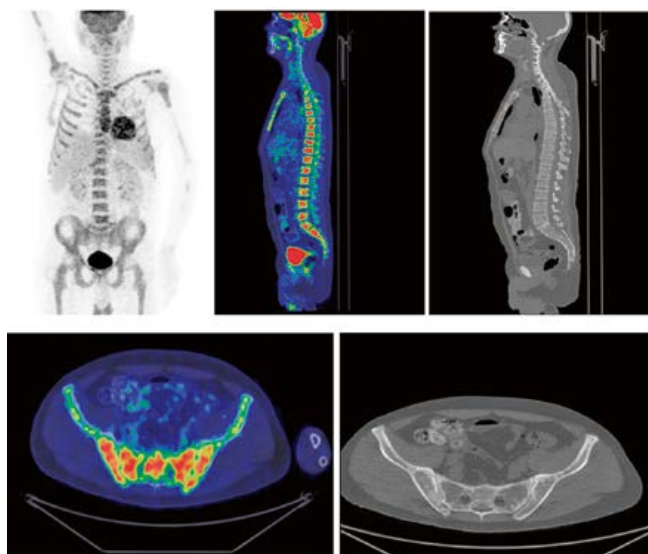


Рисунок 5. Пациент М., 54 года. Диффузное поражение костного мозга, без структурных изменений, по данным КТ, SUV_{max} – 12.

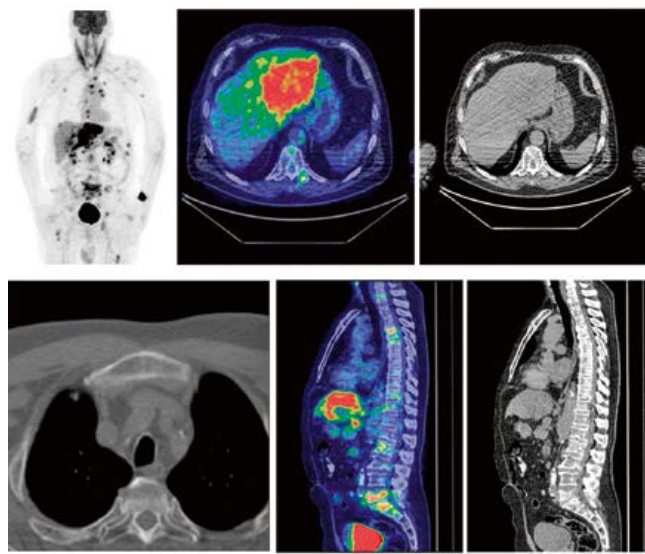


Рисунок 6. Пациент Н., 65 лет. Очаговое поражение костного мозга, SUV_{max} в очагах костей скелета – 7,30.

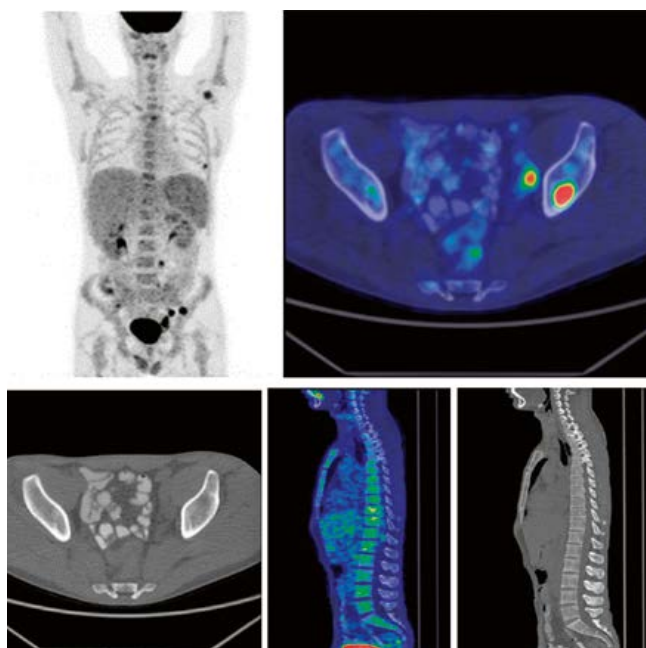


Рисунок 7. Пациент О., 22 года. Смешанное поражение костного мозга (диффузно-очаговое), SUV_{max} в очагах – 4,11 и SUV_{max} в диффузном поражении – 3,95.

Этот метод, наряду с диффузной, позволяет выявить также и очаговую специфическую инфильтрацию костного мозга вдали от места трепанобиопсии, что дает возможность провести прицельную трепанобиопсию из выявленных очагов под навигацией [16, 18].

Кроме того, в литературе имеются сообщения о высокой диагностической ценности ПЭТ – КТ для выявления поражений костного мозга также и при лимфоме

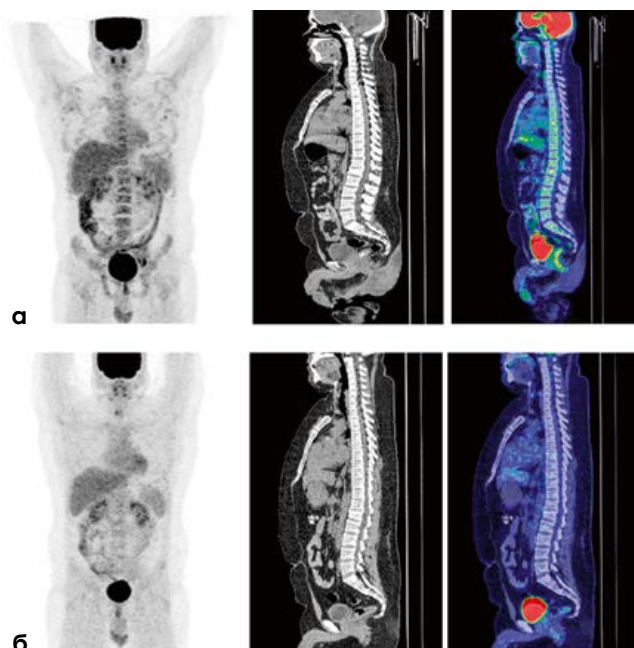


Рисунок 8. Пациент Ш., 23 года. Диффузное поражение костного мозга. SUV_{max} – 3,56. а – до лечения, б – после лечения.

Ходжкина [8]. В связи с этим авторы предлагают замену трепанобиопсии костного мозга на ПЭТ – КТ.

Так, Li Wang *et al.* (2019) оценили состояние костного мозга у 227 больных с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с помощью ПЭТ – КТ и трепанобиопсии. Среди 19 пациентов с поражением костного мозга, выявленным с помощью ПЭТ – КТ и трепанобиопсии, диффузное поражение наблюдалось в 12 случаях, а очаговое – в 7. У 21 больного

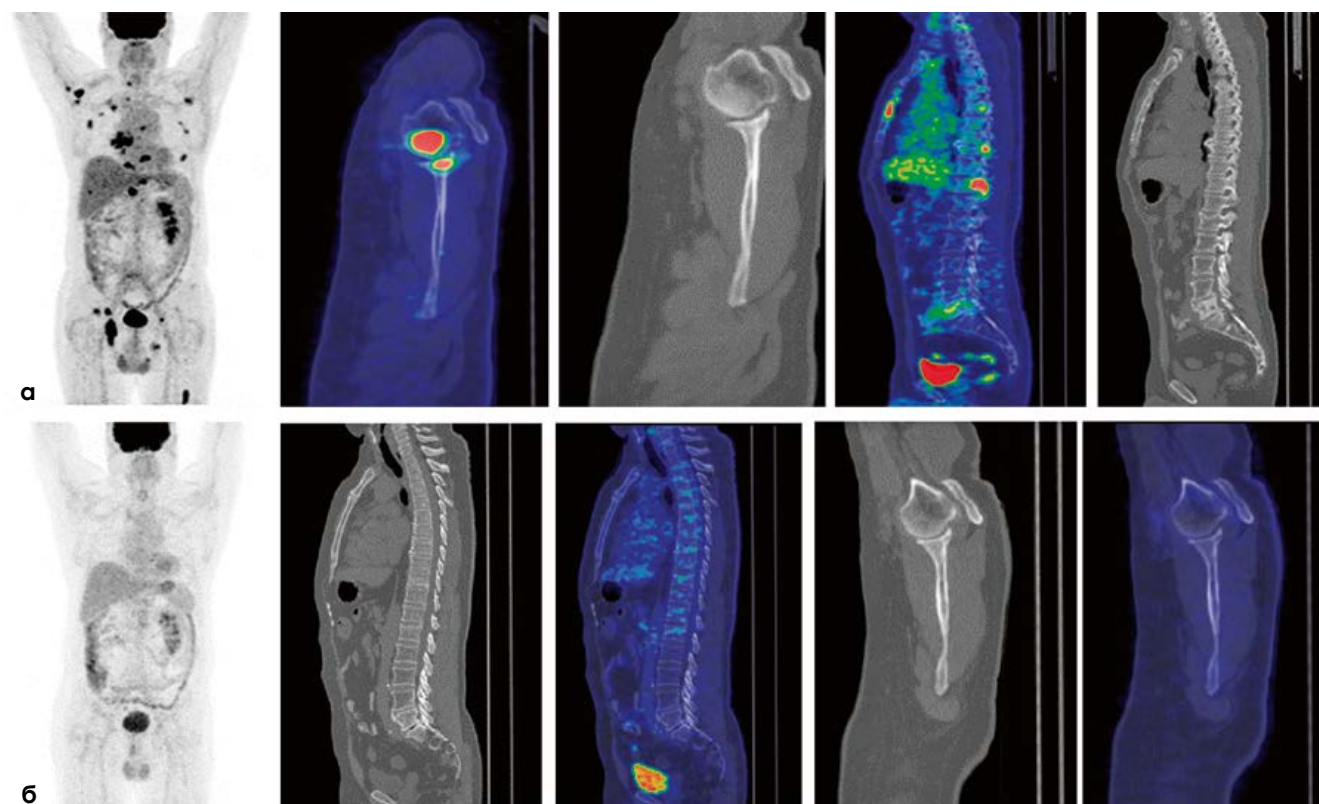


Рисунок 9. Пациент С., 59 лет. Очаговое поражение правой плечевой кости и шейки лопатки без структурных изменений на КТ, SUV_{max} – 21. а – до лечения, б – после лечения.

специфические изменения костного мозга были обнаружены только с помощью ПЭТ – КТ, при отрицательных результатах биопсии. Причем в 20 случаях поражения носили очаговый характер и только лишь у одного – диффузный. Следует отметить, что авторы всегда выполняли одностороннюю трепанобиопсию гребня подвздошной кости. Приведенные данные свидетельствуют о том, что при очаговом поражении костного мозга результаты биопсии всегда будут отрицательными. При этом чувствительность, специфичность, положительный и отрицательный факторы прогноза ПЭТ – КТ для выявленных поражений костного мозга составляли 99,0, 100,0, 100,0 и 97,9% по сравнению с 52,3, 100,0, 100,0 и 89,7% соответственно при трепанобиопсии. Авторы показали, что ПЭТ – КТ может быть значимым предиктором выживаемости без прогрессирования и общей продолжительности жизни [15].

H.J.A. Adams *et al.* (2014) провели метаанализ семи исследований по оценке состояния костного мозга при В-клеточной лимфоме с помощью ПЭТ – КТ. Они сообщили, что чувствительность и специфичность этого метода составили 88,7 и 99,8% соответственно [19].

По данным R. Tian *et al.* (2009), ПЭТ – КТ позволила выявить поражение костного мозга в 40 (17,6%) случаях, а трепанобиопсия – в 23 (10,1%) наблюдений. При этом несоответствие двух результатов исследования обнаружено в 11,0% случаев, а ложноотрицательный показатель составил 2,1% [20]. Аналогичные результаты приводят также и другие авторы [12, 13, 14]. В то же время отрицательные результаты, по данным ПЭТ – КТ, констатированы у 4 пациентов с гистологически подтвержденным поражением костного мозга. Причину такого расхождения авторы связывают с наличием у них других морфологических вариантов строения опухоли [8].

Yumei Chen *et al.* (2018) оценили чувствительность, отрицательную прогностическую ценность и точность ПЭТ – КТ и трепанобиопсии костного мозга у 193 больных с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, которая при этом составила 87,5, 97,6 и 97,9% против 43,8, 89,9 и 90,7% соответственно. Очаговое поражение костного мозга они наблюдали в 28 случаях, а диффузное – у 18 больных. По их мнению, ПЭТ – КТ с 18-фтордезоксиглюкозой может быть надежным методом оценки состояния костного мозга и фактором прогноза у пациентов с таким морфологическим вариантом лимфомы. По их мнению, только очаговое, а не диффузное поражение, является независимым предиктором худших результатов. Авторы считают, что трепанобиопсия костного мозга при диффузной В-клеточной лимфоме нецелесообразна из-за низкой точности и ограниченных прогностических возможностей [21].

Кроме того, ряд авторов считают, что ПЭТ – КТ с 18-фтордезоксиглюкозой обладает большей чувствительностью для выявления небольших или пограничных узлов и заболеваний мягких тканей [10, 11, 22].

Оценка специфического поражения костного мозга при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме с помощью ПЭТ – КТ осуществляется посредством стандартизированного коэффициента максимального поглощения 18-фтордезоксиглюкозы.

Одним из первых эту проблему изложили R. Tian *et al.* (2009). Они провели ретроспективные исследования у 67

пациентов, у которых с помощью ПЭТ – КТ были выявлены злокачественные опухоли костей в 37 наблюдениях, а доброкачественные – в 30 случаях. После чего всем выполнялись хирургические вмешательства в различных объемах с последующим гистологическим исследованием. Сравнительный анализ позволил установить, что среднее значение SUV_{max} для злокачественных опухолей составило 6,8, а для доброкачественных новообразований стандартизированный коэффициент был равен 4,5. При значении, равном 2,5 для SUV_{max} , чувствительность, специфичность и точность составили 96,0, 44,0 и 72,4% [20].

По данным Li Wang *et al.* (2019), медиана стандартизированного максимального коэффициента поглощения SUV_{max} составила 6,3 (диапазон: 2,8–25,0). При очаговом поражении костного мозга медиана SUV_{max} была равна 7,6 (2,8–25,0), в то время как при диффузном аналогичный показатель составил 5,0 (3,3–9,7). При совпадении результатов ПЭТ – КТ и трепанобиопсии в 19 случаях и при отрицательных находках биопсии и положительных результатах ПЭТ – КТ у 21 больного в четырех случаях SUV_{max} был $\leq 3,7$, а в остальных – $\geq 3,7$ [15].

Согласно исследованиям H.J. Adams *et al.* (2015), величина стандартизированного максимального коэффициента поглощения была равна $3,40 \pm 0,85$ [8].

Полученные нами данные при различных вариантах поражения костного мозга, включая ROC-анализ, касающиеся величины стандартизированного коэффициента максимального поглощения 18-фтордезоксиглюкозы при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме в большинстве своем совпадают с мнением других авторов.

Однако, несмотря на приведенный обзор литературы, некоторые исследователи все же отрицают преимущества ПЭТ – КТ с 18-фтордезоксиглюкозой у пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой при оценке костного мозга, отдавая предпочтение классической трепанобиопсии [23, 24].

Результаты нашей работы подтверждают, что визуализация костного мозга с помощью ПЭТ – КТ с 18-фтордезоксиглюкозой имеет явные преимущества и может заменить традиционную биопсию костного мозга при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме.

Выводы

ПЭТ – КТ с фтордезоксиглюкозой позволяет оценить состояние костного мозга и других экстракраниальных поражений при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме, что особенно важно при первичной диагностике распространенности опухолевого процесса, оценке эффективности лечения и диспансерном наблюдении.

Согласно полученным данным, величина SUV_{max} , свидетельствующая о поражении костного мозга, $\geq 3,58$ (95% ДИ: 55,5–99,7; $p < 0,0001$) с чувствительностью 90,0% при специфичности 92,0%. Поражение костного мозга при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме носит диффузный, очаговый и смешанный характер, на долю которых, согласно полученным данным, приходится 68,6, 28,6 и 2,8% соответственно.

Медиана стандартизированного коэффициента максимального поглощения SUV_{max} при очаговом поражении

костного мозга равна $10,26 \pm 1,67$ (95% ДИ: 2,44–21,00), а при диффузном – $2,86 \pm 0,04$ (95% ДИ: 2,12–4,12).

ПЭТ – КТ является неинвазивным методом метаболической визуализации, позволяющим заменить традиционную трепанобиопсию костного мозга, поскольку она выявляет как диффузное, так и очаговое, особенно дистантное, поражение костного мозга в 100,0% случаев, а трепанобиопсия – в 68,6%. При этом чувствительность ее выше при очаговом поражении костного мозга, чем при диффузном.

Данный метод оценки костного мозга является альтернативным на всех этапах диагностики и лечения диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, а также важным прогностическим фактором.

Список литературы

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *Ca: A Cancer J. Clin.* 2019; 69: 7–34.
2. GLOBOCAN 2018: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/34-Non-hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf>.
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 116 (2010): 3724–3734.
4. Ali Eser, Funda Pepedil Tanrikulu, Aslıhan Sezgin, Ayşe Tülin Tuğlular The Role of PET/CT to Detect Bone Marrow Involvement in Hodgkin Lymphoma // *Bezmialem Science* 2019; 7 (2): 95–100.
5. Degen C, Christen S, Rovio A, et al. Bone marrow examination: a prospective survey on factors associated with pain. *Annals of Hematology* 89 (2010): 619–624.
6. Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity and mortality: 2002 data. *Clin Lab Haematol* 26 (2004): 315–318.
7. Macintyre EA, Vaughan-Hudson B, Linch DC, Vaughan-Hudson G, Jelliffe AM: The value of staging bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 39: 66, 1987
8. Adams HJ, Kwee TC, Fijnheer R, Dubois SV, Nievelstein RA, de Klerk JM. Bone marrow FDG-PET/CT in Hodgkin lymphoma revisited: do imaging and pathology match? *Ann Nucl Med.* 2015 Feb; 29 (2): 132–7.
9. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. акад. И. В. Поддубной, акад. В. Г. Савченко. Москва, 2018. 356 с.
10. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, Wahl RL: Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Correlation with CT. *Radiology* 190: 111, 1994.
11. Stroobans S, Dupont P, Verhoef G, Thomas J, Vleugels S, Bormans G, De Roo M, Boogaerts M, Mortelmans L: Comparison of whole-body positron emission tomography and gallium-67 citrate imaging for staging of lymphoma. *Blood* 88: 228a, 1996 (abstr. suppl 1).
12. Vishnu P, Wingerson A, Lee M, et al. Utility of Bone Marrow Biopsy and Aspirate for Staging of Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Era of Positron Emission Tomography With 2-Deoxy-2-[Fluorine-18]fluoro-deoxyglucose Integrated With Computed Tomography. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 17 (2017): 631–636.
13. Teagle AR, Barton H, Charles-Edwards E, et al. Use of FDG PET/CT in identification of bone marrow involvement in diffuse large B cell lymphoma and follicular lymphoma: comparison with iliac crest bone marrow biopsy. *Acta Radiologica* 58 (2017): 1476–1484.
14. Cortes-Romera M, Sabate-Llobera A, Mercadal-Vilchez S, et al. Bone Marrow Evaluation in Initial Staging of Lymphoma. *Clinical Nuclear Medicine* 39 (2014): e46–e52.
15. Li Wang, Lili Lin, Xin Zhao, Kui Zhao, Jimin Shi J The value of 18F-FDG PET/CT in the Detection of Bone Marrow Involvement in Patients with Primary DLBCL Compared with Bone Marrow Biopsy. *Cancer Sci Clin Ther* 2019; 3 (4): 211–220.
16. Berthel L, Cochet A, Kanoun S, et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med* 54 (2013): 1244–1250.
17. Schöder H, Noy A, Gönen M, Weng L, Green D, Erdi YE, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (21): 4643–51. Comment in: *J Clin Oncol.* 2005; 23 (21): 4577–80.
18. Muslimani AA, Farag HL, Francis S, et al. The Utility of 18-F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Evaluation of Bone Marrow Involvement by Non-Hodgkin Lymphoma. *American Journal of Clinical Oncology* 31 (2008): 409–412.
19. Adams H. J. A., Kwee TC, Keizer B, et al. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 41 (2014): 565–574.
20. Tian R, Su M, Tian Y, et al. Dual-time point PET/CT with F-18 FDG for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *Skeletal Radiol* 38 (2009): 451–458.
21. Yumei Chen, Mingge Zhou, Jianjun Liu, Gang Huang Prognostic Value of Bone Marrow FDG Uptake Pattern of PET/CT in Newly Diagnosed Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Journal of Cancer* 2018, Vol. 9. 2018; 9 (7): 1231–1238.
22. Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, Dahlborg M, Lee SJ, Kunkel L, Hawkin RA, Maddahi J, Phelps ME: Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med* 38: 343, 1997.
23. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* 2013; 122: 61–67.
24. Kim TM, Paeng JC, Chun IK, et al. Total lesion glycolysis in positron emission tomography is a better predictor of outcome than the International Prognostic Index for patients with diffuse large B cell lymphoma. *Cancer* 2013; 119: 1195–1202.

Для цитирования: Огнерубов Н. А., Антипова Т. С., Блохин А. В. Оценка состояния костного мозга при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме: возможности ПЭТ – КТ. *Медицинский алфавит.* 2020; (38): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-14-20>.

For citation: Ognerubov N. A., Antipova T. S., Blokhin A. V. Assessment of bone marrow status in diffuse B-cell large cell lymphoma: PET/CT Capabilities. *Medical alphabet.* 2020; (38): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-14-20>.



Антихеликобактерная терапия способна снизить риск рака желудка на многие годы

Новое исследование, опубликованное в *Gastroenterology*, показало, что уничтожение бактерии *Helicobacter pylori* в желудке снижает риск рака этого органа даже у людей с повышенным риском его развития.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) – бактерия, которой инфицирована примерно половина населения планеты. За открытие ее роли в развитии язвенной болезни желудка в 2005 году была присуждена Нобелевская премия. Эрадикация этой бактерии (уничтожение при помощи антибактериальной терапии) – важнейшая часть лечения гастрита и язвы желудка.

Известно, что присутствие *H. pylori* в желудке связано с повышенным риском развития рака этого органа. Ранее некоторые исследования показывали, что ее эрадикация может снизить риск развития этой болезни.

Новое исследование интересно тем, что за его участниками наблюдали в течение 20 лет. В нем приняли участие 800 человек из двух городов Колумбии, в которых высока заболеваемость раком желудка. У всех были предраковые поражения слизистой (дисплазия, кишечная метаплазия, атрофический гастрит), 97% были инфицированы *H. pylori*. Первая половина из них прошла курс антибактериального лечения, вторая получила плацебо.

У участников брали биопсию слизистой оболочки желудка спустя 3, 6, 12, 16 и 20 лет после начала иссле-

дования. Результаты оценивали по специальной гистологической шкале для определения риска развития рака желудка. Участникам, которые не прошли лечение в начале исследования, предложили пройти его на шестом году исследования (это предложение приняли не все).

В конце исследования у людей, которые прошли лечение от *H. pylori*, риск развития рака желудка, согласно гистологическим данным, был на 41% ниже, чем у тех, кто не лечился. После лечения атрофический гастрит у участников претерпевал частичное обратное развитие, а кишечная метаплазия (изменение строения слизистой оболочки желудка) прогрессировала медленнее. Лучшие гистологические показатели у участников исследования, которые прошли лечение, были на 12-м году исследования. После этого риск рака желудка начал понемногу увеличиваться.

В выводах исследования ученые указали, что эрадикация *H. pylori* снижает риск развития рака желудка у людей с повышенным риском на многие годы.

Источник: medportal.ru



Возможности магнитно-резонансной томографии в уточнении степени злокачественности хондросаркомы костей

А. В. Федорова, к.м.н., н.с.¹
 Н. В. Кочергина, д.м.н., проф., в.н.с.^{1,2}
 А. Б. Блудов, к.м.н., н.с.¹
 И. В. Булычева, д.м.н., врач-патоморфолог¹
 Е. А. Сушенцов, к.м.н., зав. отделением онкоортопедии¹
 О. Г. Спирина, к.м.н., врач-рентгенолог¹
 Я. А. Щипахина, к.м.н., н.с.¹
 А. С. Неред, к.м.н., врач-рентгенолог³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

³Сеть медицинских центров ООО «Медскан», Москва

Role of magnetic resonance imaging in prediction of chondrosarcoma of bone grade

A. V. Fedorova, N. V. Kochergina, A. B. Bludov, I. V. Boulycheva, E. A. Sushentsov, O. G. Spirina, Ya. A. Shchipakhina, A. S. Nered

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Medscan Co.; Moscow, Russia

Резюме

Цель. Определить диагностическую ценность стандартной МРТ в уточнении степени злокачественности хондросарком костей на предоперационном этапе. **Материалы и методы.** Были проанализированы данные МРТ без внутривенного контрастирования 70 пациентов с хондросаркомами (по 35 пациентов в группах низко- и высокозлокачественных хондросарком). Вычислялись весовые коэффициенты информативности отдельно для «обучающей» и «экзаменационной» выборок, на основе которых создавалось «решающее правило» для разграничения групп низко- и высокозлокачественных хондросарком. **Результаты.** Чувствительность метода составила 87,0 %, специфичность – 95,6 %, точность – 91,3 %. **Заключение.** Магнитно-резонансная томография является высокоинформативным методом предсказания степени злокачественности хондросарком на предоперационном этапе ведения пациентов.

Ключевые слова: опухоли костей, хондросаркома, магнитно-резонансная томография, степень злокачественности.

Summary

Purpose. Determining the diagnostic value of magnetic resonance imaging in the accurate definition of chondrosarcoma of bone grade at the pre-surgery examination. **Material and methods.** We analyzed examination data (magnetic resonance imaging with no contrast enhancement) of 70 patients with chondrosarcoma (35 patients with low-grade chondrosarcoma and 35 patients with high grade chondrosarcoma). Informative weighted coefficients were determined separately for 'learning' and 'examination' samples. On the basis of weighted coefficients, the decisive rule was created for differentiation between low-grade and high-grade chondrosarcoma. **Results.** The sensitivity of the method was 87.0 %, specificity was 95.6 %, total correct classification was 91.03 %. **Conclusion.** Magnetic resonance imaging is a highly informative method for prediction of chondrosarcoma grade at the pre-surgery examination.

Key words: bone tumor, chondrosarcoma, magnetic resonance imaging, grade.

Введение

Хондросаркомы занимают третье место по частоте выявляемости среди первичных злокачественных опухолей, поражающих костную ткань, у взрослых после миеломы и остеосаркомы и составляют до 20 % всех случаев саркомы кости [2]. По данным патоморфологического исследования, на основании различных признаков выделяют три степени дифференцировки хондросарком (Grade 1–3) [9]. В классификации ВОЗ выделяют две группы хондросарком – низкозлокачественные (НЗХС) и высокозлокачественные (ВЗХС).

К опухолям низкой степени злокачественности относят хондросаркомы G1 и светлоклеточные хондросаркомы, к высокозлокачественным – хондросаркомы G2–3, а также мезенхимальные и дедифференцированные хондросаркомы [2]. Наиболее значимым прогностическим фактором и решающим критерием выбора тактики лечения пациентов с хондросаркомами является определение степени злокачественности опухоли на этапе первичной диагностики. Именно степень злокачественности опухоли

непосредственно определяет частоту локорегионарного рецидивирования и метастазирования. Для выбора тактики лечения наиболее важно точно дифференцировать НЗХС и ВЗХС. Радикальное иссечение опухоли и ее удаление единым блоком применяется при лечении ВЗХС, при НЗХС возможно иссечение опухоли в пределах здоровых тканей [4].

Степень дифференцировки опухоли зачастую отличается при исследовании материала, полученного при биопсии на первичном этапе

обследования, и послеоперационного материала. По данным японского исследования 174 пациентов с хондросаркомами различной степени злокачественности [6], в 37,7% случаев степень злокачественности, по итогам исследования послеоперационного материала, оказалась выше, в оставшихся 62,3% – не изменилась. Это объясняется такой особенностью хондросарком, как гетерогенность структуры: в данной опухоли одновременно могут присутствовать участки с различной степенью дифференцировки. Разница в степени дифференцировки на этапе биопсии и этапе исследования операционного препарата говорит о том, что при проведении биопсии материал был взят не из участка опухоли с наименьшей степенью дифференцировки. Это диктует необходимость более тщательного подхода к выбору участка опухоли, из которого будет взята биопсия на первичном этапе, а также анализа как можно большего количества образцов из различных участков опухоли на этапе исследования операционного материала. В этом вопросе помощь врачам-клиницистам и патоморфологам может оказать врач-рентгенолог, так как несмотря на то что «золотым стандартом» определения дифференцировки опухолей является проведение гистологического исследования, с внедрением новых диагностических методов появилась возможность косвенно оценить макроструктуру опухоли, по данным лучевых методов, а также указать на участок опухоли с наименьшей степенью дифференцировки *in vivo*. В данном контексте наиболее перспективным методом, более точно отражающим макроструктуру опухоли, является магнитно-резонансная томография (МРТ).

Первые результаты работ, основанных на сопоставлении данных МРТ и патоморфологических исследований хондросарком, появились в начале 90-х годов [3] [7]. Полученные данные не позволяли выявить достоверные различия в изображении гистологических типов хондросарком, а также установить степень дифференцировки.

В исследовании 1997 года Janzen и соавт. [5] был впервые отмечен такой признак разграничения НЗХС и ВЗХС, как отек мягких тканей на уровне поражения (достоверно чаще встречался для ВЗХС).

В исследовании Нye Jin Yoo и соавт. [8] были выделены следующие признаки, позволяющие разграничить хондросаркомы по степеням злокачественности: наличие в центральном отделе неконтрастируемой зоны с высокой интенсивностью МР-сигнала в режиме T1 (достоверно чаще у ВЗХС); наличие в структуре жировых включений (достоверно чаще в НЗХС); сохранная дольчатость внутренней структуры (достоверно чаще у НЗХС); формирование внекостного компонента (достоверно чаще у ВЗХС); наличие в центральном отделе крупной зоны, не накапливающей контрастный препарат (достоверно чаще у ВЗХС).

МР-признаки, позволяющие дифференцировать хондросаркомы высокой и низкой степени злокачественности в крупной выборке, были выявлены в британском исследовании 179 пациентов [1]. При многофакторном анализе статистическую значимость в данном исследовании показали следующие признаки: увеличение поперечных размеров кости, наличие периостальной реакции, внекостного компонента и размер опухоли.

Таким образом, проблема дифференциальной диагностики НЗХС и ВЗХС окончательно не решена и по-прежнему стоит остро, так как непосредственно определяет тактику хирургического лечения данных пациентов и прогноз опухолевого процесса.

Цель исследования

Улучшение и оптимизация дифференциальной диагностики хондросарком путем уточнения возможности МРТ в определении низко- и высокозлокачественных форм.

Материалы и методы

В исследование включены результаты обследования 70 пациентов с хрящобразующими опухолями

костей, находившихся на обследовании и лечении в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н. Н. Блохина в 2011–2017 годах.

Все пациенты не получали до начала обследования химиотерапию и лучевую терапию.

Преобладала локализация опухоли в длинных трубчатых костях, количество пациентов в данной группе составило 39 (56,0%) человек. Вторыми по частоте встречаемости опухолями были опухоли костей таза – 23 (33,0%) пациента. Реже встречались опухоли позвонков и лопаток – по 4 (5,5%) случая. Встречались как внутрикостные опухоли, так и поверхностные хондросаркомы (на фоне костно-хрящевых экзостозов, в одном случае – юстакортикальная хондросаркома).

В выборку были включены как первичные хондросаркомы, так и вторичные (на фоне костно-хрящевых экзостозов и энхондром).

Все пациенты были разделены на две равные группы – НЗХС (Grade 0–1) и ВЗХС (Grade 2–3 и недифференцированная хондросаркома) по 35 человек в каждой.

Диагноз ВЗХС во всех случаях был подтвержден на основании морфологического исследования послеоперационного материала.

Среди пациентов группы НЗХС морфологически диагноз был подтвержден у 26 пациентов, в оставшихся случаях диагноз НЗХС был установлен на основании динамического наблюдения пациента, по данным лучевых методов обследования сроком не менее 6 месяцев (пациент относился к группе НЗХС, если выявленные, по данным лучевых методов обследования, изменения в костях сохранялись без динамики).

Таким образом, для большинства пациентов степень дифференцировки опухоли была определена по данным гистологического исследования. При этом на морфологических исследованиях присутствовал врач-рентгенолог. Он отмечал участок, который, по данным лучевых методов исследования, был подозрителен на участок

опухоли с наименьшей степенью дифференцировки. Такой участок маркировался отдельно.

Для вычисления весовых коэффициентов информативности (ВКИ) использовались данные о 46 объектах, которые были включены в «обучающую» выборку. Из них на группы НЗХС и ВЗХС приходилось по 23 объекта. Остальные 24 объекта были включены в «экзаменационную» выборку (также по 12 объектов в каждой группе).

Для обработки признаков по данным методов лучевой диагностики был применен пакет программ «АСТА», разработанный в лаборатории медицинской кибернетики НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина для анализа медико-биологических данных. С помощью этих программ были проведены бинарная статистика с вычислением коэффициентов Стиюдента, анализ на основании тестов хи-квадрат (χ^2) и точного критерия Фишера. Вычислялись коэффициенты информативности Вапника–Червоненкиса. Многофакторный анализ клинико-лучевых признаков состоял в построении «решающих правил» (по методу Байеса), использующих различные наборы признаков. При многофакторном анализе каждый признак приобретал весовой коэффициент информативности, который определялся частотой встречаемости данного признака в группах НЗХС и ВЗХС. Для разграничения НЗХС и ВЗХС на основании совокупности признаков с их ВКИ создавалось «решающее правило» (по методу Байеса) для каждого метода исследования.

Диагностическую информативность метода в группах НЗХС и ВЗХС оценивали с помощью чувствительности, специфичности и точности. Чувствительность в контексте данного исследования – это способность метода выявлять группу НЗХС. Специфичность в контексте данного исследования – это способность метода выявлять группу ВЗХС. Точность – степень близости полученного результата к принятому опорному значению (в данном исследовании – к 100 %).

Таблица
Показатели информативности МРТ

Показатель	«Обучающая» выборка, %	«Экзаменационная» выборка, %
Чувствительность	87,0	66,7
Специфичность	95,6	100,0
Точность	91,3	83,3

Результаты и обсуждение

Были отобраны наиболее информативные признаки, на основе которых было разработано «решающее правило». Пороговое значение для разграничения групп НЗХС и ВЗХС составило 0. Признаки, характерные для группы ВЗХС, имеют значение меньше 0; признаки, характерные для группы НЗХС, имеют значение больше либо равное 0.

Для группы ВЗХС наиболее информативным признаком была неоднородность внутренней структуры (ВКИ «–277»). Далее в порядке убывания следовали следующие признаки: разрушение коркового слоя с формированием внекостного компонента (ВКИ «–219»); отек окружающих мягких тканей (ВКИ «–201»); отсутствие дольчатости структуры опухоли (ВКИ «–195»); наличие перифокального отека костного мозга (ВКИ «–161»); расположение опухоли поверхностно (ВКИ «–160»); наличие «хрящевой шапочки» (ВКИ «–155»); наличие «костной ножки» (ВКИ «–154»); локализация в костях таза (ВКИ «–147»); отсутствие жировых включений (ВКИ «–138»); нечеткий контур (ВКИ «–125»); локализация в позвонках (ВКИ «–110»); локализация в эпиметафизе трубчатой кости (ВКИ «–110»); мелкоочаговая деструкция коркового слоя (ВКИ «–109»).

Наиболее информативными признаками для выявления группы НЗХС стали следующие: наличие в структуре опухоли жировых включений (ВКИ «+294»); отсутствие внекостного компонента (ВКИ «+235»); неизмененный корковый слой (ВКИ «+208»); истончение коркового слоя менее чем на половину толщины (ВКИ «+179»); однородность структуры опухоли (ВКИ «+98»); локализация в метафизе трубчатой кости (ВКИ «+170»); локализация

в трубчатой кости (ВКИ «+89»); отсутствие отека окружающих тканей (ВКИ «+83»); интрамедуллярная локализация опухоли (ВКИ «+79»); дольчатость структуры опухоли (ВКИ «+74»); локализация опухоли в эпиметафизе трубчатой кости (ВКИ «+70»); ровность контура (ВКИ «+69») и «вздутие» коркового слоя (ВКИ «+69»).

Для проверки информативности «решающего правила» была сформирована «экзаменационная» выборка, куда вошли данные 12 пациентов с НЗХС и 12 пациентов с ВЗХС.

Показатели информативности «обучающей» и «экзаменационной» выборок для МРТ представлены в таблице.

В обеих выборках показатель специфичности выше, чем показатель чувствительности, что говорит о большей информативности МРТ в выявлении ВЗХС.

Полученные нами данные не противоречат литературным источникам. Так же, как и в литературе, высокими коэффициентами информативности обладают такие признаки, как наличие жировых включений в структуре опухоли для НЗХС, неоднородность ее внутренней структуры для ВЗХС, наличие (для ВЗХС) и отсутствие (для НЗХС) внекостного компонента, изменения (отек) со стороны прилежащих мягких тканей для ВЗХС.

В одном случае в «обучающей» выборке была допущена ошибка классификация объекта из группы ВЗХС как НЗХС (ложноположительный результат). В данном случае имел место малых размеров рецидивный опухолевый узел, расположенный параостально около плечевой кости. Данный случай получил высокие положительные ВКИ за счет малых размеров и, вследствие этого, отсутствия

таких типичных для ВЗХС признаков, как формирование внескостного компонента, изменений со стороны коркового слоя кости и окружающих тканей, а также нечеткости и неровности контура.

Ошибки классификации НЗХС как ВЗХС (ложноотрицательный результат) зависели от различных причин. Тазовая локализация опухоли сама по себе уже давала высокие отрицательные ВКИ, свойственные в большей степени ВЗХС. Также высокие отрицательные ВКИ были свойственны вторичным хондросаркомам на фоне костно-хрящевых экзостозов за счет таких признаков, как параостальное расположение опухоли, наличие «костной ножки» и «хрящевой шапочки», а также, зачастую, отсутствие выраженной дольчатости в структуре «хрящевой шапочки». Кроме того, такие опухоли практически всегда вызывают отек прилежащих мягких тканей за счет давления опухоли на них, что также является признаком, в большей степени свойственным ВЗХС.

Приведем пример классификации объекта с использованием «решающего правила» (см. рис.).

В дистальном эпиметафизе (–110) правой бедренной кости (+89) интрамедуллярно (+79) выявляется опухоль неоднородной структуры (–277) с нечетким (–125) неровным (–4) контуром, с перифокальным отеком костного мозга (–161). Корковый слой на фоне опухоли истончен более чем на половину толщины (–69). Разволокнения (+4) и мелкоочаговой деструкции (+8) коркового слоя не отмечается. В структуре опухоли отсутствует дольчатость (–195). Внекостный компонент отсутствует (+235). Жировых включений не отмечается (–138). Отека прилежащих мягких тканей также нет (+83).

Сумма ВКИ «решающего правила» составила «–441», что ниже порогового значения (0) и позволяет отнести опухоль к группе ВЗХС.

По данным патоморфологического исследования послеоперационного материала пациенту поставлен диагноз «хондросаркома grade 2» (группа ВЗХС).



Рисунок. МРТ в режиме T2 TIRM, коронарная проекция (а) и аксиальная проекция (б). Пациент Б., 36 лет, жалобы на боли в области коленного сустава.

Этот случай является примером истинно отрицательного результата.

Данный случай был прослежен. На предоперационной биопсии опухоли было получено морфологическое заключение «хондросаркома grade 1», вследствие чего была проведена экономная операция – экскохлеация опухоли с замещением дефекта костным цементом. Уже через месяц после операции на контрольном обследовании выявлен продолженный рост опухоли вокруг костного цемента.

Этот случай является ярким примером того, что ошибочная диагностика опухоли из группы ВЗХС как НЗХС может привести к неадекватному объему оперативного вмешательства и, как следствие, к возникновению ранних рецидивов.

Выводы

Разработано и проверено «решающее правило», которое является суммой ВКИ статистически достоверных признаков, разграничивающих НЗХС и ВЗХС, которое позволило уточнить информативность (чувствительность, специфичность и точность) МРТ в разграничении ВЗХС и НЗХС.

Чувствительность метода (то есть его способность выявлять группу низкоккачественных хондросарком) составила 87,0%, специфичность (способность выявлять группу высококкачественных хондросарком) – 95,5%, точность (частота правильной классификации) – 91,3%.

МРТ является высокоинформативным методом предсказания степени злокачественности хондросарком на предоперационном этапе ведения пациентов. Для уменьшения количества ошибочных заключений патоморфологов в разграничении НЗХС и ВЗХС на этапе биопсии в алгоритм обследования пациента до операции рекомендуется включать стандартную МРТ.

Список литературы

1. Douis H. The imaging of cartilaginous bone tumors. II. Chondrosarcoma. H. Douis, A. Saifuddin. *Skeletal Radiol.* 2013. Vol. 42 (5). P. 611–626.
2. Fletcher C, Bridge J, Hogendoorn P, Mertens F, eds.: *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone*, 4th edn. Lyon: IARC; 2013.
3. Geirmaerd M. J. Cartilaginous tumors: correlation of gadolinium-enhanced MR imaging and histopathologic findings. M. J. Geirmaerd, J. L. Bloem, F. Eulderink et al. *Radiology.* 1993. Vol. 186 (3). P. 813–817.
4. Gelderblom H. The clinical approach towards chondrosarcoma. H. Gelderblom, P. C. Hogendoorn, S. D. Dijkstra et al. *Oncologist.* 2008. Vol. 13 (3). P. 320–329.
5. Janzen L. Intramedullary chondroid tumors of bone: correlation of abnormal peritumoral marrow and soft-tissue MRI signal with tumor type. L. Janzen, P. M. Logan, J. X. O'Connell et al. *Skeletal Radiol.* 1997. Vol. 26 (2). P. 100–106.
6. Konishi E. Primary central chondrosarcoma of long bone, limb girdle and trunk: Analysis of 174 cases by numerical scoring on histology. E. Konishi, Y. Nakashima, M. Mano et al. *Pathol. Inf.* 2015. Vol. 65 (9). P. 468–475.
7. Varma D. G. Chondrosarcoma: MR imaging with pathologic correlation. D. G. Varma, A. G. Ayala, C. H. Carrasco et al. *Radiographics.* 1992. Vol. 12 (4). P. 687–704.
8. Yoo H. J. Differentiating high-grade from low-grade chondrosarcoma with MR imaging. H. J. Yoo, S. H. Hong, J. Y. Choi et al. *Eur. Radiol.* 2009. Vol. 19 (12). P. 3008–3014. DOI: 10.1007/s00330-009-1493-4.
9. Нейштадт Э. Л. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. Э. Л. Нейштадт, А. Б. Маркочев. М.: Фолиант, 2007. 344 с.

Для цитирования: Федорова А. В., Кочергина Н. В., Блудов А. Б., Булычева И. В., Сушенцов Е. А., Спирина О. Г., Щипакина Я. А., Неред А. С. Возможности магнитно-резонансной томографии в уточнении степени злокачественности хондросаркомы костей. Медицинский алфавит. 2020; (38): 21–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-21-24>.

For citation: Fedorova A. V., Kochergina N. V., Bludov A. B., Boulycheva I. V., Shentsov E. A., Spirina O. G., Shchipakina Ya. A., Nered A. S. Role of magnetic resonance imaging in prediction of chondrosarcoma of bone grade. Medical alphabet. 2020; (38): 21–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-21-24>.



Клинический случай длительного лечения пациентки с высокозлокачественной лейомиосаркомой матки

О. А. Розонова, аспирант, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

Е. В. Артамонова, д.м.н., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 1¹, проф. кафедры²

Н. А. Козлов, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Clinical case of long-term treatment of patient with uterine high-grade leiomyosarcoma

O. A. Rozonova, E. V. Artamonova, N. A. Kozlov

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Лейомиосаркома матки относится к злокачественным опухолям с агрессивным течением, плохим прогнозом и неудовлетворительными отдаленными результатами лечения. Пятилетняя общая выживаемость колеблется от 52–85% при I стадии заболевания до 10–29% при IV стадии. Методом лечения, определяющим прогноз как локализованных, так и диссеминированных лейомиосарком, на сегодняшний день является радикальная операция. В случае нерезектабельных лейомиосарком проводится лекарственная терапия. Проблема выбора оптимального метода лечения каждого пациента с лейомиосаркомой по-прежнему является актуальной. Нами представлен случай длительного лечения пациентки с лейомиосаркомой матки высокой степени злокачественности из собственной клинической практики. За время лечения пациентке выполнено четыре оперативных вмешательства и проведено девять линий лекарственной терапии. В настоящий момент пациентка находится в процессе 10-й линии лечения. Продолжительность жизни с момента постановки диагноза составляет более 108 месяцев, а с момента диссеминации заболевания – более 97 месяцев. Клинический пример показывает, что своевременное выполнение радикальных оперативных вмешательств и рациональный выбор схем лекарственной терапии позволяют значительно увеличить среднестатистические показатели выживаемости.

Ключевые слова: лейомиосаркома, матка, химиотерапия, эффективность лечения.

Summary

Uterine leiomyosarcoma refers to malignant tumors with an aggressive course, poor prognosis, and unsatisfactory long-term treatment results. The five-year overall survival rate ranges from 52–85% for the first stage of the disease to 10–29% for the fourth stage. The treatment method that determines the prognosis of both localized and disseminated leiomyosarcomas is currently radical surgery. In the case of unresectable leiomyosarcomas, drug therapy is performed. The problem of choosing the optimal treatment method for each patient with leiomyosarcoma is still relevant. We present a case of long-term treatment of a patient with high-grade uterine leiomyosarcoma from our own clinical practice. During treatment, the patient underwent 4 surgical interventions and 9 lines of drug therapy. At the moment, the patient is in the process of 10 lines of treatment. Duration of life from the moment of diagnosis is 108 plus months, and from the moment of dissemination of the disease is 97 plus months. This clinical case shows that timely performance of radical surgical interventions and rational choice of drug therapy regimens can significantly increase the average survival rate.

Key words: leiomyosarcoma, uterus, chemotherapy, efficiency.

Введение

Лейомиосаркома (ЛМС) является самым частым гистологическим типом сарком матки. В подавляющем большинстве случаев ЛМС имеет высокую степень злокачественности. На долю ЛМС приходится, по данным разных авторов, от 1 до 3% всех злокачественных новообразований матки и примерно 40% всех сарком матки [1]. Ежегодная заболеваемость лейомиосаркомой матки составляет около 0,4–0,9 случая на 100 тысяч женщин [2, 3]. ЛМС чаще встречаются в возрасте старше 40 лет, причем после 50 лет заболеваемость данной патологией резко возрастает [4].

ЛМС матки характеризуются дольго агрессивным клиническим

течением и соответственно плохим прогнозом. Пятилетняя выживаемость больных ЛМС матки, в зависимости от стадии заболевания, по данным разных авторов, составляет при I стадии 52–85%, при II стадии – около 60%, III стадии – около 45%, IV стадии – 10–29% [1, 5, 6]. Главной особенностью ЛМС любой локализации, объясняющих плохой прогноз, является их способность к многократному рецидивированию. Так, частота развития рецидива может достигать 90% [7].

Клинический случай

Представляем случай длительного лечения пациентки с высокозлокачественной лейомиосаркомой матки из собственной клинической практики.

У пациентки С. 1960 г.р. в ноябре 2011 года по данным УЗИ органов малого таза по месту жительства была выявлена миома больших размеров. По этому поводу 03.12.11 была выполнена экстирпация матки с придатками (операция № 1). По данным гистологического исследования операционного материала выявлена лейомиосаркома высокой степени злокачественности. В послеоперационном периоде было проведено дообследование с целью исключения отдаленных метастазов, после чего в онкологическом учреждении по месту жительства был выставлен диагноз «лейомиосаркома матки G2, T1bN0M0 (стадия IB)». Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентки были отмечены стенокардия напряжения, нестенозирующий атеросклероз аорты и коронарных артерий, гипертоническая болезнь (I стадия, II степень, риск ССО – 2) и поверхностный гастрит вне обострения.

Соматический статус на момент постановки диагноза: ECOG 0.

В октябре 2012 года при контрольном обследовании, по данным УЗИ органов брюшной полости, были выявлены метастазы по брюшине. По месту жительства с 26.12.12 по 14.11.13 пациентка получила шесть курсов I линии химиотерапии по схеме VAC: винкристин 1,5 мг/м² внутривенно в 1-й день + доксорубицин 75 мг/м² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 1200 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели. Данных о причинах выбора схемы лечения в медицинской документации представлено не было.

После проведения шестого курса лечения при контрольном обследовании 25.11.13 выявлено прогрессирование заболевания в виде роста имевшихся метастазов по брюшине, а также появления метастазов в большом сальнике. 03.12.13 по месту жительства пациентке было проведено хирургическое лечение в объеме удаления метастазов на брюшине, оментэктомии (операция № 2). Согласно предоставленной медицинской документации операция носила радикальный характер. С 17.12.13 по 11.02.14 проведено три курса II линии лекарственного лечения по схеме MAID: ифосфамид 2000 мг/м² в сутки внутривенно – часовая инфузия в 1–3-й дни (+ месна 100 % дозы ифосфамида) + доксорубицин 60 мг/м² внутривенно 72-часовая инфузия + дакарбазин 900 мг/м² (растворенный вместе с доксорубицином) внутривенно – 72-часовая инфузия каждые 3 недели.

Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением до декабря 2015 года, когда при контрольном обследовании были выявлены рецидив опухоли в малом тазу, метастазы на брюшине и в тканях передней брюшной стенки. Пациентка самостоятельно обратилась за консультацией в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина. При пересмотре микропрепаратов операционного ма-

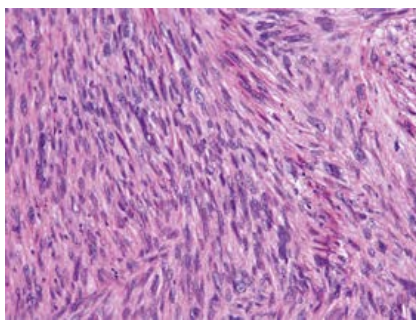


Рисунок 1. Лейомиосаркома высокой степени злокачественности: опухоль имеет типичное гистологическое строение в виде длинных перпендикулярных пучков из веретеновидных клеток с тяжелой ядерной атипией и высокой митотической активностью. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200х.

териала опухоль классифицирована как лейомиосаркома high grade тела матки (рис. 1).

С 22.12.15 по 09.07.16 проведено шесть курсов III линии химиотерапии по схеме GemTax: гемцитабин 900 мг/м² внутривенно – 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни + доцетаксел 100 мг/м² на 8-й день каждые 3 недели со стабилизацией заболевания по данным контрольного обследования. 08.08.16 выполнено радикальное хирургическое лечение (операция № 3) в объеме удаления рецидивной опухоли в малом тазу, резекции подвздошной кишки, резекции правого купола диафрагмы, иссечения метастаза передней брюшной стенки.

При контрольном обследовании через 2 месяца после операции в ноябре 2016 года выявлен рецидив ЛМС в малом тазу. С учетом эффекта лечения, достигнутого при лечении по схеме GemTax, этот режим был вновь выбран в качестве IV линии лечения. С 18.12.16 по 17.01.17 проведено два курса по данной схеме с редукцией доз на первый уровень в связи с предлеченностью: гемцитабин 675 мг/м² внутривенно – 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни + доцетаксел 75 мг/м² на 8-й день каждые 3 недели.

При обследовании после двух курсов отмечено прогрессирование в виде роста рецидивной опухоли в малом тазу. По этому поводу в качестве V линии лекарственного лечения пациентке была назначена таргетная терапия пазопанибом 800 мг в сутки внутрь ежедневно, которую она получала в течение 6 месяцев с 19.02 по 28.08.17 со стабилизацией заболевания.

При обследовании в сентябре 2017 года были обнаружены метастазы на брюшине. В связи с выявленным прогрессированием заболевания с 26.09.17 по 09.06.18 проведено 10 курсов химиотерапии VI линии по схеме ADIC с исходно редуцированной дозой доксорубицина в связи с предлеченностью: доксорубицин 75 мг/м² + дакарбазин 900 мг/м² (растворенный с доксорубицином) внутривенно 96-часовая инфузия каждые 4 недели с положительной динамикой в рамках стабилизации заболевания. Принимая во внимание кардиотоксичность доксорубицина (максимальная суммарная доза до начала лечения составила 630 мг/м²), лечение проводилось под тщательным мониторингом функции сердца (Эхо-КГ с определением фракции выброса левого желудочка, уровень мозгового натрийуретического пептида, консультация кардиолога).

При контрольном обследовании через 3,5 месяца после окончания лечения (КТ органов брюшной полости и малого таза 12.10.18) отмечено прогрессирование заболевания в виде роста перитонеальных метастазов. Наиболее крупные узлы (рис. 2) располагались под нижним полюсом печени (3,5 × 2,5 см) и в левой подвздошной области (7,0 × 5,8 см).

Для решения вопроса о возможности назначения гормонотерапии пациентке было выполнено иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли, подтвердившее позитивный гормональный статус опухоли: экспрессия рецепторов эстрогенов составила 7 баллов (65%, «+++»), экспрессия рецепторов прогестерона – 5 баллов (20%, «++»). Учитывая полученные результаты, в качестве VII линии лекарственного лечения пациентке была назначена гормонотерапия ингибиторами ароматазы по схеме: летрозол 2,5 мг в сутки ежедневно внутрь.

На фоне приема летрозола в течение 1,5 месяца (03.11–21.12.18) у пациентки развилась клиническая картина частичной кишечной непроходимости. Проведенная КТ органов брюшной полости и малого таза 25.11.18 (рис. 3) показала, что большую часть полости таза, левые и центральные отделы брюшной полости занимает массив-

ный опухолевый конгломерат размерами $20,0 \times 15,0$ см (ранее описанный узел располагался в левой подвздошной области и имел размеры $7,0 \times 5,8$ см); верхний полюс конгломерата достигал левого купола диафрагмы, нижний полюс интимно прилежал к культе влагалища и дну мочевого пузыря, деформируя его. Также определялись другие узлы, наибольший из которых размерами $9,5 \times 5,0$ см (ранее $3,5 \times 2,5$ см) располагался межпеченью под нижним полюсом печени.

Явления частичной кишечной непроходимости были купированы консервативно. 28.01.19 пациентке была выполнена операция № 4 в объеме удаления рецидивной опухоли в малом тазу, правосторонней гемиколэктомии, резекции стенки мочевого пузыря. Остаточная опухоль – метастазы на брюшине. С 13.03 по 28.09.19 было проведено 10 курсов химиотерапии VIII линии по схеме: ифосфамид $2,5 \text{ г/м}^2$ в сутки внутривенно в 1–5-й дни (+ месна 100% дозы ифосфамида) каждые 3 недели со стабилизацией заболевания, которая сохранялась еще на протяжении 4,5 месяца после окончания лечения.

При обследовании в феврале 2020 года было отмечено прогрессирование заболевания в виде роста метастазов на брюшине, а также появления метастазов в брыжейке кишки и культе влагалища, в связи с чем с 07.03 по 03.06.20 пациентка получила три курса IX линии химиотерапии по схеме: темозоламид 150 мг/м^2 в сутки в 1–5-й дни внутрь каждые 28 дней.

По данным контрольного обследования, после трех курсов лечения (КТ 05.06.20) отмечено прогрессирование заболевания в виде роста метастазов на брюшине и в культе влагалища. С 31.07.20 пациентке была начата X линия лечения по схеме: трабектедин $1,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно – 24-часовая инфузия каждые 3 недели. При контрольном обследовании после трех курсов лечения (контрольная КТ 29.09.20) отмечена стабилизация заболевания.

В настоящий момент пациентка продолжает терапию трабектедином; лечение сопровождается анемией II степени, нейтропенией II степени и астенией II степени. Соматический статус: ECOG 1.

Сводная таблица по особенностям лечения и оценке эффективности те-



Рисунок 2. КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием 12.10.18 (наиболее крупные очаги указаны стрелкой).



А. Аксиальный срез.



Б. Фронтальный срез.

Рисунок 3. КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием 25.11.18 (наиболее крупные очаги указаны стрелкой).

рапии пациентки представлена ниже.

Таким образом, онкологический анамнез представленной нами пациентки с локализованной высокозлокачественной лейомиосаркомой матки составляет уже 9 лет. За это время пациентка перенесла четыре оперативных вмешательства, получила девять линий лекарственного лечения. В настоящее время пациентка продолжает получать химиотерапию X линии с эффектом лечения в виде стабилизации заболевания.

Обсуждение

ЛМС являются относительно химио- и радиорезистентными опухолями [8, 9, 10]. В этой связи методом выбора

при данной патологии является оперативное лечение, даже при наличии отдаленных метастазов. Кроме того, показано, что повторные радикальные операции без остаточной опухоли достоверно увеличивают общую выживаемость. Поэтому при развитии рецидивов заболевания обязательно должна проводиться оценка возможности выполнения полной циторедукции [7, 11]. С целью попытки уменьшения объема хирургического вмешательства может использоваться предоперационная химиотерапия, что также является тестом чувствительности опухоли к лечению. Основным и единственным методом лечения нерезектабельных лейомиосарком матки является лекарственный. Арсенал препаратов, использующихся в настоящее время для лечения ЛМС в монотерапии и в комбинации, весьма ограничен – антрациклины, ифосфамид, гемцитабин, доцетаксел, дакарбазин, трабектедин, темозоламид, пазопаниб, гормонотерапия при положительном статусе рецепторов эстрогена и прогестерона в опухоли. На сегодняшний день наибольшую частоту объективного ответа демонстрируют комбинация гемцитабина и доцетаксела (32%) и комбинация доксорубина и ифосфамида (30%) [8, 12].

Учитывая агрессивный характер течения лейомиосаркомы матки, приведенный клинический пример является скорее исключением из правил.

В литературных источниках случаи столь длительного течения заболевания при лейомиосаркомах упоминаются довольно редко.

G. Garcia *et al.* представили клиническое наблюдение лейомиосаркомы матки с пульмональными метастазами. Пациентке в возрасте 51 года была выполнена гистерэктомия по поводу миомы матки. По данным гистологического исследования операционного материала выявлена гормонопозитивная лейомиосаркома матки (степень злокачественности и стадия заболевания в статье не указаны). Через год после операции, по данным КТ, отмечено появление метастазов в легких. По этому поводу было проведено семь курсов I линии химиотерапии по схеме «доксорубин + ифосфамид» с частичным эффектом. Далее пациентке выполнена метастазэктомия и, учитывая наличие

Таблица
Эффективность лечения пациентки с локализованной лейомиосаркомой матки

Номер рецидива / прогрессирования	Хирургическое лечение (да/нет, в случае «да» – указать радикальность*)	Линия лекарственного лечения	Режим лекарственного лечения	Эффект от лекарственного лечения	Интервал без прогрессирования (от окончания лечения до прогрессирования), месяцев
Первичное лечение	Да, R0	–	–	–	10
1	Нет	I	VAC (6 курсов)	Прогрессирование	0
2	Да, R0	II	MAID (3 курса после операции)	Оценить невозможно	22
3	Да, R0	III	GemTax (6 курсов до операции)	Стабилизация	2
4	Нет	IV	GemTax (2 курса)	Прогрессирование	0
5	Нет	V	Пазопаниб	Стабилизация	6 (в данном случае от начала лечения до прогрессирования)
6	Нет	VI	ADIC (10 курсов)	Стабилизация	3,5
7	Нет	VII	Летрозол	Прогрессирование	1,5 (в данном случае от начала лечения до прогрессирования)
8	Да, R2	VIII	Ифосфамид (10 курсов)	Стабилизация	4,5
9	Нет	IX	Темозоламид (3 курса)	Прогрессирование	0
10	Нет	X	Трабектедин (в процессе лечения)		

Примечание: * R0 – после резекции данных о наличии опухолевого поражения нет; R1 – после резекции имеются микроскопические признаки опухоли; R2 – после резекции имеются макроскопические признаки опухоли.

экспрессии гормональных рецепторов в опухоли, назначен мегестрол. На фоне гормонотерапии в течение 5 лет пациентка наблюдалась без признаков рецидива заболевания. Однако через 5 лет по данным КТ отмечено прогрессирование заболевания в виде появления новых метастазов в легких. Пациентке проведено шесть курсов II линии химиотерапии по схеме GemTax с положительной динамикой, и далее вновь выполнена метастазэктомия. Таким образом, время от постановки диагноза составило 10 лет [13].

V. Rajpurohit *et al.* представили случай высокозлокачественной забрюшинной лейомиосаркомы, исходящей из яичниковой вены, у 55-летней пациентки. На первом этапе было выполнено радикальное удаление забрюшинной опухоли (стадия заболевания не указана), далее проведено шесть курсов адъювантной химиотерапии по схеме «доксорубин + ифосфамид». Через 29 месяцев от окончания лечения по данным КТ выявлены метастазы в поясничных позвонках и крестце. По этому поводу была проведена паллиативная лучевая терапия с обезболивающей целью. Далее пациентка наблюдалась. Никакого химиотерапевтического лечения не проводилось. Через 53 месяца при

контрольном обследовании были выявлены новые метастазы в позвоночнике. Время от постановки диагноза в данном случае составило около 7 лет [14].

Заключение

Лейомиосаркома матки является редкой высокоагрессивной опухолью. Несмотря на достигнутые успехи в лечении лейомиосаркомы матки, их нельзя назвать удовлетворительными. Прогноз данной группы пациентов остается неблагоприятным. Представленное клиническое наблюдение показывает, что индивидуальный подход к лечению (своевременное выполнение радикальных оперативных вмешательств, рациональный выбор схем лекарственной терапии) позволяет значимо увеличить среднестатистические показатели выживаемости. В этой связи для улучшения результатов лечения лейомиосарком необходимо продолжить поиск молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркеров, что, возможно, поможет персонализировать тактику лечения.

Список литературы

1. D'angelo E., Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol.* 2010, v. 116, p. 131–139.
2. Skorstad M., Kent A., Lieng M. Uterine leiomyosarcoma – incidence, treatment, and the impact of

morcellation. A nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 984–90.

3. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277–300.
4. Major F.J., Blessing J.A., Silverberg S.G., Morrow C.P., Creasman W.T., Currie J.L., Yordan E., Brady M.F. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1993 Feb 15; 71 (4 Suppl): 1702–9.
5. Kim H.J., Kim Y., Lee S.J., Lee J., Park S.H. Pazopanib monotherapy in the treatment of pretreated, metastatic uterine sarcoma: a single-center retrospective study. *J Gynecol Oncol.* 2018, 29 (1): e3.
6. Kapp D.S., Shin J.Y., Chan J.K. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 112 (2008) 820–830.
7. Cybulska P., Sioulas V., Orfanelli T., Zivanovic O., Mueller J.J., Broach V.A., Long Roche K.C., Sonoda Y., Hensley M.L., O'Ceirbhail R.E., Chi D.S., Alektiar K.M., Abu-Rustum N.R., Leitao M.M. Secondary surgical resection for patients with recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2019 Aug; 154 (2): 333–337.
8. Sutton G., Blessing J.A., Malfetano J.H. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 62 (1996) 226–229.
9. Omura G.A., Major F.J., Blessing J.A., et al., A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 52 (1983) 626–632.
10. Piver M.S., Lele S.B., Marchetti D.L., et al., Effect of adjuvant chemotherapy on time to recurrence and survival of stage I uterine sarcomas. *J. Surg. Oncol.* 38 (1988) 233–239.
11. Giuntoli 2nd R.L., Metzinger D.S., DiMarco C.S., et al., Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol. Oncol.* 89 (2003) 460–469.
12. Hensley M.L., Blessing J.A., DeGeest K., Abulafia O., Rose P.G., Homesley H.D. Fixed dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group phase II study. *Gynecol. Oncol.* 109 (2008) 323–328.
13. Garcia G., Kedia S., Dhar M. Long-term Survival in a Patient with Recurrent Pulmonary Metastases from Uterine Leiomyosarcoma. *Cure us.* 2015 Dec 15; 7 (12): e405.
14. Rajpurohit V., Mehta P., Kothari N., Nathani S. Leiomyosarcoma of the Right Ovarian Vein: a Case Report with Multimodality Management and Long-Term Follow-Up. *Indian J Surg Oncol.* 2019 Sep; 10 (3): 523–526.

Для цитирования: Розонова О.А., Артамонова Е.В., Козлов Н.А. Клинический случай длительного лечения пациентки с высокозлокачественной лейомиосаркомой матки. *Медицинский алфавит.* 2020; (38): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-25-28>.

For citation: Rozonova O.A., Artamonova E.V., Kozlov N.A. Clinical case of long-term treatment of patient with uterine high-grade leiomyosarcoma. *Medical alphabet.* 2020; (38): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-25-28>.



Молекулярно-генетические методы диагностики и таргетная терапия в педиатрической онкологии (обзор литературы)

А. А. Рожков, студент Клинического института детского здоровья¹

Р. И. Нуриев, аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины^{1,2}

М. И. Секачева, д.м.н., проф. кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины, директор Института персонализированной медицины¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова» Российской академии наук, Москва

Molecular diagnostics and targeted treatment approaches in pediatric oncology (literature review)

A. A. Rozhkov, R. I. Nuriev, M. I. Sekacheva

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Scientific and Research Institute for Vaccines and Sera n.a. I. I. Mechnikov; Moscow, Russia

Резюме

Непрерывная эволюция технологий в области молекулярной диагностики и геномного анализа, разработка новых подходов в фармакогенетике и появление целого спектра различных таргетных препаратов расширили возможности клинической практики, позволяя персонализировать подход к каждому конкретному пациенту. Диагностика и терапия педиатрических онкологических заболеваний являются одним из ярких примеров успешного применения персонализированного подхода в клинической практике. На сегодняшний день множество педиатрических опухолевых заболеваний успешно лечатся с помощью таргетных препаратов, что значительно увеличивает выживаемость пациентов. Таргетная терапия позволяет подобрать конкретный препарат для каждого больного, повышая тем самым эффективность лечения, снижая риск возникновения побочных эффектов, а также уменьшая вероятность развития рецидива заболевания.

Ключевые слова: персонализированная медицина, онкология, таргетная терапия, молекулярная диагностика, детская онкология.

Summary

The continuous evolution of new technologies in the field of molecular diagnostics and genome analysis, the development of new approaches in pharmacogenetics and the emergence of a range of different targeted drugs have expanded the possibilities of clinical practice, resulting in personalized approaches to treatment. The diagnosis and therapy of pediatric oncological diseases are some of the vivid examples of the successful application of a personalized approach in clinical practice. Today, many pediatric neoplastic diseases are successfully treated with targeted drugs, which significantly increases patient survival. Targeted therapy allows to choose a specific drug for each patient, thereby increasing the effectiveness of treatment, reducing the risk of side effects, and also reducing the likelihood of a relapse of the disease.

Key words: personalized medicine, oncology, targeted therapy, molecular diagnostics, pediatric oncology.

Введение

Персонализированная медицина – это современная и быстроразвивающаяся модель организации клинической практики, использующая новые технологии для принятия решений в отношении прогнозирования, профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний. Одной из основных областей медицины, в которых персонализированная медицина уже сегодня играет крайне важную роль, является область генетически обусловленных заболеваний, включая также и наследственные онкологические заболевания [1]. Дети составляют примерно половину всех пациентов с генетическими

заболеваниями, причем 30 % таких детей не доживают до 5 лет [2]. Несмотря на то что отдельные случаи заболеваний редки, в совокупности они представляют серьезную проблему для глобальных систем здравоохранения.

Вследствие крайне низкой распространенности многих генетических синдромов их трудно идентифицировать клинически, поэтому генетическое тестирование стало основой диагностики в широких популяциях. В последние 10 лет технологии секвенирования следующего поколения позволили одновременно выявлять несколько мутаций, которые могут быть от-

ветственны за развитие какого-либо заболевания. Быстрое развитие также получили методы экзомного секвенирования (ЭС) и геномного секвенирования (ГС). ГС в последние годы быстро становится практически первым и наиболее важным тестом в клинической практике, так как снижает стоимость и улучшает эффективность диагностики. Растущее число исследований показывают, что ГС позволяет обнаружить широкий диапазон генетических аномалий в одном лабораторном рабочем процессе [2, 3].

В настоящее время существуют различные варианты молекулярно-генетических тестов, широко

применяемых при диагностическом поиске: анализ генов и эпигенетических изменений ДНК, хромосомные тесты, биохимические и протеомные тесты. Кроме того, развиваются методы секвенирования экзона, что позволяет избирательно анализировать кодирующие области и используется для обнаружения редких вариантов кодирования, а затем для идентификации заболеваний [4]. Молекулярно-генетический анализ используется не только при диагностике различных заболеваний, но и для прогностических исследований, тестирования на носительство, при пренатальных тестированиях, для скрининга новорожденных и фармакогенетических наблюдений. Наиболее интересным и перспективным в современной онкологии является исследование генома опухоли, позволяющее прогнозировать клиническое течение онкологического заболевания и подбирать оптимальные методы терапии.

Методы молекулярно-генетических исследований

До внедрения технологии секвенирования следующего поколения (NGS) в клинической практике использовалось несколько технологий для выявления генетических заболеваний. Одним из самых первых является G-полосчатый анализ кариотипа, который может обнаружить структурные и числовые хромосомные aberrации, а также мозаичность. Однако диагностическое значение данного теста на сегодняшний день ограничено, поскольку аномалии ниже 5–10 мегабаз часто остаются незамеченными [4].

В начале 1990-х годов была разработана методика флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). FISH способна обнаруживать генетические аномалии с большей чувствительностью, чем G-полосчатый анализ кариотипа, тем самым позволяя выявлять субмикроскопические события (например, делеции, прилегающие к теломере), которые в некоторых случаях могут приводить к заболеваниям [5]. Методика FISH,

однако, имеет ограничения, и аномалии ниже 50–300 КБ не могут быть обнаружены [6]. G-полосчатый анализ кариотипа и FISH сегодня в значительной степени были заменены хромосомными микрочипами (ХМЧ), что позволило одновременно оценивать все хромосомы для определения дисбаланса числа копий и, в некоторых случаях, однопартийной изодисомии. Использование ХМЧ показало, что субмикроскопические цитогенетические аномалии вносят значительный вклад в возникновение врожденных дефектов и неонатальных расстройств. ХМЧ часто предлагается в качестве теста первой линии при оценке здоровья детей с генетическими заболеваниями. Тем не менее эта технология также имеет недостатки, например она не позволяет обнаруживать сбалансированные хромосомные перестройки, такие как сбалансированная транслокация и инверсии [7].

Учитывая крайне важное значение генетических исследований при постановке диагноза, имеющиеся ограничения вышеописанных стандартных методов вызывают большую озабоченность и представляют собой серьезное препятствие для дальнейшего прогресса в диагностике пациентов с подозрением на генетическое заболевание. Например, соответствующая диагностическая значимость ХМЧ при распространенных заболеваниях, таких как расстройства аутистического спектра (ASD) в педиатрии, в среднем достаточно низкая (9,3–13,1 %) [8]. Диагностические возможности при других часто встречающихся, но фенотипически неспецифических заболеваниях (например, несиндромальных врожденных дефектах) могут быть аналогичны [8].

Мутационные сигнатуры опухоли

Успехи генетических тестирования и исследования в области генетики онкологических заболеваний позволили выявить онкогены, способствующие возникновению и развитию неопластических процессов, и гены-супрессоры роста опухоли.

Подавляющее большинство мутаций в геноме опухоли являются приобретенными, которые, как правило, не участвуют в развитии опухоли [8]. Эти соматические мутации могут возникать в результате воздействия экзогенных факторов, таких как химические или физические канцерогены, или эндогенных процессов, таких как спонтанные мутации [9]. Тем не менее недавно было показано, что анализ этих мутаций позволяет детальнее понять эволюцию опухоли [10]. Поскольку множественные эндогенные и экзогенные факторы могут действовать одновременно или последовательно на геном в течение жизненного цикла клетки, мутационный каталог генома опухоли содержит смесь сигнатур, сформированных различными мутационными процессами. Некоторые из этих процессов активны непрерывно в течение всей жизни раковой клетки (тактовые сигнатуры), тогда как другие активируются лишь периодически при наличии определенных факторов [9].

Недавно было показано, что мутационные сигнатуры могут служить биомаркерами специфических клинически важных характеристик рака [10], например, имея потенциальную ценность в качестве предикторов ответа на терапию. Важно отметить, что молекулярные механизмы, лежащие в основе конкретных сигнатур, можно проанализировать и в дальнейшем объединить со стратегиями лечения. Таким образом, систематическая характеристика мутационных сигнатур в геноме опухоли пациента является перспективным новым инструментом не только молекулярной диагностики и классификации опухолей, но и выбора терапии [11–13].

Онкологические заболевания в педиатрии

Детские онкологические заболевания представляют серьезную проблему в клинической практике, поскольку могут возникать внезапно, без ранних симптомов, и прогрессировать крайне быстро. Выживаемость педиатрических

пациентов с онкологическими заболеваниями значительно улучшилась за последние десятилетия, и в настоящее время 15-летняя общая выживаемость таких пациентов составляет 81 % [14]. Тем не менее некоторые опухоли по-прежнему имеют крайне неблагоприятный прогноз и склонны к быстрому прогрессированию и рецидивам, несмотря на комплексное лечение [1].

Самой большой подгруппой солидных детских злокачественных новообразований является класс злокачественных опухолей головного мозга, на долю которых приходится 27,9 % случаев онкологической смертности у детей. Например, при медуллобластоме и эпендимоме, двух наиболее распространенных злокачественных опухолях головного мозга в детском возрасте, показатели выживаемости сильно различаются в зависимости от молекулярной подгруппы и могут в некоторых случаях быть равными 22 или 20 % соответственно. Прогноз становится еще более неблагоприятным при возникновении рецидива и отсутствии своевременной терапии [15].

Идентификация молекулярных изменений, приводящих к росту опухоли у отдельного пациента, позволяет лечащему врачу выбрать наиболее перспективное лечение для каждого конкретного больного. Данный подход таргетной терапии, тесно связанный с персонализированной медициной, уже сегодня очень быстро развивается в области лечения онкологических заболеваний, в том числе и у детей [16]. Индивидуальный подход к диагностике и лечению показал преимущество как с точки зрения ответа на терапию, так и выживаемости при онкологических заболеваниях [17–19].

Таргетная терапия в детской онкологии

Достижения последних десятилетий в области терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей являются одной из наиболее ярких страниц современной

медицины. Принципиальная возможность излечения подавляющего большинства пациентов и их возвращения к полноценной жизни стала, безусловно, главным результатом серии клинических исследований, выполненных на протяжении четырех десятилетий [20]. ОЛЛ является самым распространенным злокачественным заболеванием у детей. В структуре педиатрической онкологической патологии доля ОЛЛ составляет до 25 % от всех опухолей и до 75 % от всех гемобластозов. Заболеваемость ОЛЛ претерпевает существенные географические вариации, составляя в среднем 30–40 случаев на 1 млн человек в год. Характерной особенностью является так называемый младенческий пик – увеличение заболеваемости ОЛЛ до 75 на 1 млн в год в возрасте от 2 до 5 лет [21].

Благодаря исследованиям в области геномного профилирования и секвенирования были установлены молекулярно-генетические подтипы ОЛЛ, которые на сегодняшний день, возможно, являются наилучшим примером успехов персонализированного подхода к терапии. Они включают случаи с дерегуляцией гена транскрипционного фактора, случай с комплексной внутриврохромосомной амплификацией хромосомы 21. При некоторых подтипах ОЛЛ нет отдельной определяющей хромосомной перестройки, но эти подтипы характеризуются другими патологическими и геномными признаками. Например, у пациентов с ОЛЛ с генетическим вариантом Ph-like наблюдается профиль экспрессии генов лейкозных клеток подобный тому, который имеют пациенты с Ph-положительным ОЛЛ, однако у них отсутствует химерный ген *BCR-ABL1* и наблюдается широкое разнообразие генетических альтераций [21–24]. Наиболее часто встречающимися из этих альтераций являются слияния, вовлекающие *ABL* (*ABL1*, *ABL2*, *CSF1R*, и *PDGFRB*), активность которых можно блокировать с помощью специфических ингибиторов, таких как иматиниб и дазатиниб. Кроме

того, часто встречаются слияния, мутации или делеции, активирующие передачу сигнала через сигнальный путь JAK-STAT, включая перестройки *JAK2*, *CRLF2*, *EPOR* и мутации *JAK1*, *JAK2* и *JAK3* и рецептор интерлейкина-7. Так или иначе, большинство мутаций вовлекают гены, кодирующие белки, участвующие в клеточной передаче сигнала, выполняющие функции онкосупрессоров или участвующие в лимфоидной дифференцировке [22].

Открытия в области молекулярно-генетического патогенеза ОЛЛ и разработка методов таргетной коррекции изменений, происходящих вследствие возникновения драйверных мутаций, подготовили почву для развития новых подходов персонализированной терапии пациентов. Одним из других ярких примеров такого подхода является использование ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) – заболеванием, в основе развития которого лежит наличие в геноме гибридного онкопротеина *BCR-ABL1* [25]. Лечение с применением ингибиторов тирозинкиназы (иматиниб и схожих препаратов) превратило ХМЛ из заболевания, требующего интенсивной терапии, часто включающей в себя трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, в хроническое заболевание, которое в большинстве случаев можно успешно вести в течение десятилетий с помощью перорального применения ингибиторов тирозинкиназы с потенциальной возможностью прекращения лечения у некоторых пациентов [26]. Это стало основанием для использования этих препаратов при лечении пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ. Так, до начала использования ингибиторов тирозинкиназы выживали менее половины детей с Ph-позитивным ОЛЛ. Сочетание иматиниба с цитотоксической химиотерапией оказалось высокоэффективным для лечения детей с Ph-позитивным ОЛЛ и минимизировало необходимость в проведении трансплантации гемопоэтических клеток [21].

Еще одним примером таргетной терапии в педиатрии является раздел иммунотерапии, вовлекающий нацеленное воздействие к различным кластерам (антигенам) дифференцировки. Широко известны и используются препараты, блокирующие молекулу CD20 на поверхности В-лимфоцитов. Кроме того, в последние годы активно развивается таргетная терапия, направленная на другие маркеры [28]. Например, применяются препараты, блокирующие CD19 [29]. В исследованиях на мышиных моделях была показана эффективная деплеция немодифицированными анти-CD19-антителами В-клеток и клеток злокачественных CD19-позитивных В-клеточных лимфом/лейкемий главным образом за счет Fc-receptor- γ (FcR γ)-опосредованной активации макрофагов. При этом подавление В-клеток было в два раза более длительным, чем при использовании анти-CD20-моноклональных антител, приводя к потенциально более серьезному дефициту иммуноглобулинов после эффективной терапии анти-CD19 [28]. Кроме того, активно развивается разработка новых моноклональных антител, избирательно блокирующих иммунные контрольные точки. Использование данных препаратов у детей с онкологическими заболеваниями на сегодняшний день ограничено вследствие недостаточного количества клинических исследований и соображений безопасности, однако в будущем является очень перспективным направлением [29].

Применение геномного секвенирования позволило расширить спектр препаратов, используемых в таргетной терапии солидных опухолей. Примером таких препаратов могут служить ларотректиниб и энтректиниб. Ларотректиниб одобрен для лечения взрослых и детей с солидными опухолями, имеющими мутации генов нейротрофической рецепторной тирозинкиназы (*NTRK*). К возникновению данных мутаций приводят хромосомные перестройки, что в свою очередь

определяет чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы [30]. Перестройки в *NTRK1* при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) впервые были описаны у пациентов с аденокарциномой легкого без сопутствующих мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR), онкогенной ГТФазы KRAS, и рецепторных тирозинкиназ ALK или ROS1 [31]. Кроме НМРЛ, перестройки в гене *NTRK* встречаются при колоректальной карциноме, внутривенной холангиокарциноме, папиллярном раке щитовидной железы, глио-нейронных опухолях и саркомах различных локализаций. Наличие данных мутаций диагностируется с помощью секвенирования следующего поколения и флуоресцентной гибридизации *in situ* [31].

Клинические испытания ларотректиниба показали, что препарат имеет хорошую переносимость среди педиатрических больных [32]. В исследования препарата включали взрослых и детей (в возрасте от месяца до 21 года) с местнораспространенными или метастатическими солидными опухолями или опухолями ЦНС, которые рецидивировали, прогрессировали или не реагировали на доступную терапию независимо от наличия мутаций в гене *NTRK*. Согласно результатам исследований, общая частота ответа у взрослых и детей составила 75 % (95 % ДИ: 61–85), полный ответ был достигнут у 22 % пациентов и частичный ответ – у 53 % пациентов. Данный эффект на терапию наблюдался при минимальных побочных эффектах, большинство пациентов имели адекватную функцию внутренних органов и полное восстановление после острых токсических реакций на предыдущую противоопухолевую терапию [32].

Другим препаратом, показанным для лечения пациентов с солидными опухолями с перестройками генов *NTRK*, а также с метастатическим НМРЛ с перестройками гена *ROS1* является энтректиниб. Данный препарат селективно ингибирует активность TrkA, TrkB, TrkC,

ROS1 и ALK, приводя к снижению пролиферации злокачественных клеток [33].

Исследования препарата проводились на пациентах с ROS1-положительным немелкоклеточным раком легкого и местнораспространенными или метастатическими солидными опухолями с перестройками генов *NTRK* (более 10 различных видов опухолей, включая рак молочной железы, холангиокарциному, колоректальный рак, нейроэндокринный рак, рак легкого, рак слюнной железы, рак поджелудочной железы и рак щитовидной железы) [34–36]. При ROS1-положительном метастатическом НМРЛ в результате лечения энтректинибом общий ответ был достигнут у 78 % пациентов, длительность ответа составляла от 1,8 до 36,8 месяца и более [35]. Кроме того, применение энтректиниба привело к уменьшению объема опухоли более чем у половины пациентов с местнораспространенными или метастатическими солидными опухолями с перестройками генов *NTRK* (частота объективного ответа – 57 %), длительность ответа составила от 2,8 до 26,0 месяца и более [36]. Объективный ответ на терапию энтректинибом наблюдался также у пациентов с наличием метастазов в ЦНС на момент начала исследования [37]. В подгруппе детей с опухолями ЦНС общий коэффициент ответа на терапию составил 100 %, включая один полный ответ, три подтвержденных частичных ответа и один неподтвержденный частичный ответ. В группе пациентов с *NTRK*-позитивными экстракраниальными солидными опухолями частичный ответ был достигнут в 83 % случаев и полный ответ – у 17 %. У пациентов с отсутствием перестроек в таргетных генах ответа на терапию получено не было [33–37].

Заключение

Развитие персонализированного подхода в медицине открывает широкий спектр новых возможностей диагностики, лечения

и прогнозирования множества заболеваний, среди которых важное место занимают детские онкологические заболевания. Благодаря совершенствованию методов молекулярно-генетических исследований появилась возможность проанализировать не только геном пациента, но и геном опухоли, что позволяет более точно определить патогенез заболевания и разработать тактику лечения на основе полученных данных с применением препаратов, направленных на конкретную мишень. На сегодняшний день множество педиатрических опухолевых заболеваний успешно лечатся с помощью таргетных препаратов, что значительно увеличивает выживаемость пациентов. Таргетная терапия позволяет подобрать конкретный препарат для каждого больного, повышая тем самым эффективность лечения, снижая риск возникновения побочных эффектов, а также уменьшая вероятность развития рецидива заболевания. Таким образом, сегодня персонализированная медицина является широко распространенным подходом в клинической практике и позволяет пересмотреть некоторые принципы оказания медицинской помощи больным как редкими, так и распространенными формами генетических и онкологических заболеваний.

Список литературы

- Localio AR, Mulrow CD, Griswold ME. Advancing Personalized Medicine Through Prediction. *Ann Intern Med.* 2020; 172: 63–64.
- David Bick, Marilyn Jones, Stacie L Taylor, Ryan J Taff, John Belmont. HudsonAlpha institute for Biotechnology, Huntsville, Alabama, USA Rady Children's Hospital San Diego, San Diego, California, USA Illumina Inc, San Diego, California, USA. Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases. Review 19 March 2019.
- de Ligt J, Boone PM, Pfundt R, Vissers LE, Richmond T, Geoghegan J, et al. Detection of clinically relevant copy number variants with whole-exome sequencing. *Hum Mutat.* 2013; 34 (10): 1439–48.
- Krumm N, Sudmant PH, Ko A, O'Roak BJ, Malig M, Coe BP, et al. Copy number variation detection and genotyping from exome sequence data. *Genome Res.* 2012; 22 (8): 1525–32.
- Zhang F, Lupski JR. Non-coding genetic variants in human disease. *Hum Mol Genet.* 2015; 24 (R 1): R 102–10.
- Jennifer E. Posey. Genome sequencing and implications for rare disorders. *Posey Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2019.
- Jeffrey E. Rubnitz, MD, PhD and William M. Crist, MD. Molecular Genetics of Childhood Cancer: Implications for Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Review. March 13, 2015.
- Martin CL, Warburton D. Detection of chromosomal aberrations in clinical practice: from karyotype to genome sequence. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2015; 16: 309–26.
- Ginsburg G. S., Kuderer N. M. Comparative effectiveness research, genomics-enabled personalized medicine, and rapid learning health care: A Common Bond. *J. Clin. Oncol.*, 2012, 30 (34), 4233–4242.
- Catenacci DVT. Next-generation clinical trials: novel strategies to address the challenge of tumor molecular heterogeneity. *Mol Oncol* 2015; 9: 967–96.
- Servant N, Roméjon J, Gestraud P, La Rosa P, Lucotte G, Lair S, Bernard V, Zeitouni B, Coffin F, Jules-Clement G, Yvon F, Lermine A, Poulet P, Liva S, Pook, S, Popova T, Barette C, Prud'homme F, Dick J.G, Kamal M, Le Tourneau C, Barillot E, Hupé P. Bioinformatics for precision medicine in oncology: Principles and application to the SHIVA clinical trial. *Front. Genet.*, 2014, 5, 152.
- Arne Van Hoeck, Niels H. Tjoonk, Ruben van Bostel, Edwin Cuppen. Portrait of a cancer: mutational signature analyses for cancer diagnostics. Center for Molecular Medicine and Oncode Institute, University Medical Centre Utrecht, Heidelberglaan. review. 2019.
- Khoury M.J, Iademarco M.F, Riley W.T. Precision public health for the era of precision medicine. *Am. J. Prev. Med.*, 2016.
- Nita L. Seibel, Katherine Janeway, Carl E. Allen, Susan N. Chi, Y Jae Cho, Julia L. Glade Bender, AeRang Kim, Theodore W. Laetsch, Meredith S. Irwin, Naoko Takebe, James V. Tricoli and D. Williams Parsons. Pediatric Oncology Enters the Era of Precision Medicine. *Current Problems in Cancer*; 2017 September.
- Fabio Girardi, Claudia Allemani, and Michel P. Coleman. Worldwide Trends in Survival From Common Childhood Brain Tumors: A Systematic Review. *Journal of Global Oncology*, 2019; 5, 1–25.
- Buzdin A, Sorokin M, Garazha A, Sekacheva M, Kim E, Zhukov N, et al. Molecular pathway activation – new type of biomarkers for tumor morphology and personalized selection of target drugs. *Semin Cancer Biol.* (2018) 53: 110–24.
- Christophe Le Tourneau, Jean-Pierre Delord, Anthony Gonçalves, Céline Gavaille, Coraline Dubot, Nicolas Isambert, Mario Campone, Olivier Trédan, Marie-Ange Massiani, Cécile Mauborgne, Sebastien Armanet, Nicolas Servant, Ivan Bièche, Virginie Bernard, David Gentien, Pascal Jezequel, Valéry Attignon, Sandrine Boyault, Anne Vincent-Salomon, Vincent Serois, Marie-Paule Sablin, Maud Kamal, Xavier Paoletti, for the SHIVA investigators. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Articles*; September 3, 2015.
- Tremblay, J, Hamet, P. Role of genomics on the path to personalized medicine. *Metabolism*, 2013, 62 (Suppl. 1), S2–5.
- Boeldt DL, Cheung C, Ariniello L, Darst BF, Topol S, Schork NJ, Philis-Tsimikas A, Torkamani A, Fortmann AL, Bloss CS. Patient perspectives on whole-genome sequencing for undiagnosed diseases. *Personalized Medicine* 2017; 14: 17–25.
- М. А. Масчан, Н. В. Мякова. Острый лимфобластный лейкоз: Онкогематология; 2006.
- А. Г. Румянцев. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: Детская гематология/онкология. ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, РФ; 2016.
- Bash RO, Crist WM, Shuster JJ, et al. Clinical features and outcome of T-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood with respect to alterations at the TAL1 locus: a Pediatric Oncology Group study. *Blood.* 1993; 81: 2110–2117.
- Е. Н. Имянитов. Общие представления о таргетной терапии: Практическая онкология; НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2010.
- Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (16): 1541–1552.
- Soverini S., Bassan R. & Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *J Hematol Oncol* 12, 39 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0729-2>
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031–37.
- Авдеева Ж. И., Солдатов А. А., Киселевский М. Б., Медуницын Н. В. Противоопухолевые моноклональные антитела: Иммунология. 2017. № 5. С. 256–270.
- А. И. Карачунский, Ю. В. Румянцев, А. фон Штакельберг. Анти-CD19-моноклональные антитела при острой лимфобластной лейкемии у детей: Российский журнал детской гематологии и онкологии; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва.
- Нуриев Р. И., Караулов А. В., Киселевский М. В. Новые стратегии лечения пациентов с онкологическими заболеваниями: иммунотерапевтический подход: Иммунология. 2017; 38 (1): 39–48.
- Noah Federman & Ray McDermott (2019) Larotrectinib, a highly selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor for the treatment of TRK fusion cancer, Expert Review of Clinical Pharmacology, 12: 10, 931–939, DOI: 10.1080/17512433.2019.1661775.
- Bergethson K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS 1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (8): 863–70.
- Theodore W Laetsch, Steven G DuBois, Leo Mascarenhas, Brian Turpin, Noah Federman, Catherine M Albert, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study: The Lancet Oncology; Volume 19, Issue 5, May 2018, Pages 705–714.
- Сулейманова А. М., Сагоян Г. Б., Киргизов К. И., Новые подходы в терапии солидных опухолей у детей и подростков с использованием таргетного препарата энтретиниб: Российский журнал детской гематологии и онкологии; 2019; 6 (4): 62–8.
- Anna F. Farago, Long P. Le, Zongli Zheng, Alona Muzikansky, Alexander Drilon, Manish Patel. Durable Clinical Response to Entrectinib in NTRK1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: Journal of Thoracic Oncology Volume 10, Number 12, December 2015.
- Ahn M-J, Cho BC, Siena S, et al. Entrectinib in patients with locally advanced or metastatic ROS 1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at: IASLC 18th World Conference on Lung Cancer; October 15–18, 2017; Yokohama, Japan. Abstract 8564.
- Demetri GD et al. Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients with NTRK Fusion-Positive (NTRK-tp) Tumors: Pooled Analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. Presented at ESMO 2018; October 19–23, 2018; Munich, Germany. Abstract LBA17.
- Rolfo, et al. Entrectinib: a potent new TRK, ROS 1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015; 24 (11): 1493–500.

Для цитирования: Рожков А. А., Нуриев Р. И., Секачева М. И. Молекулярно-генетические методы диагностики и таргетная терапия в педиатрической онкологии (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2020;(38): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-29-33>.

For citation: Rozhkov, A. A. Nuriev R. I., Sekacheva M. I. Molecular diagnostics and targeted treatment approaches in pediatric oncology (literature review). *Medical alphabet.* 2020; (38): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-29-33>.

Многоликость непальпируемого рака молочной железы. Своевременная диагностика, адекватное лечение и профилактика

Н. И. Рожкова, д.м.н., проф., президент Российской ассоциации маммологов, заслуженный деятель науки России, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР²

И. И. Бурдина, к.м.н., с.н.с.¹

С. Б. Запирова, к.м.н., с.н.с.¹

П. Г. Лабазанова, м.н.с.¹

М. Л. Мазо, к.м.н., ген. секретарь Российской ассоциации маммологов, с.н.с.¹, доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР²

С. Ю. Микушин, к.м.н., н.с.¹

С. П. Прокопенко, к.м.н., вице-президент Российской ассоциации маммологов, зав. отделением комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, зав. кафедрой клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР²

О. Э. Якобс, д.м.н., с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР²

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва

²Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Diversity of non-palpable breast cancer. Timely diagnosis, adequate treatment and prevention

N.I. Rozhkova, I.I. Burdina, S.B. Zapirova, P.G. Labazanov, M.L. Mazo, S. Yu. Mikushin, S.P. Prokopenko, O.E. Jacobs

Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow, Russia

Резюме

Цель. Показать многообразие проявлений непальпируемого рака молочной железы, создающих сложности диагностики и выбора лечебной тактики, акцентировать внимание на необходимость ускорения внедрения новейших органосберегающих лечебно-диагностических технологий и профилактики в систему онкомаммоскрининга. **Основные положения.** Представлены эпидемиология рака, факторы риска, позитивные тенденции онкомаммоскрининга в России. Дано описание многоликости рентгеносонографических и молекулярно-биологических проявлений непальпируемого рака молочной железы, по результатам анализа комплексного клиничко-рентгеносонопатоморфологического и молекулярно-генетического обследования 1212 больных с клинически скрытыми заболеваниями молочной железы, в том числе 708 больных непальпируемым раком разных молекулярных подтипов, проявляющихся многообразием вариантов – узловой формой роста (40,1%), скоплением микрокальцинатов (17,5%), участком локальной тяжелой перестройки структуры (31,2%), раком, сопровождающимся патологической секрецией (6,6%), рентгеноотрицательным раком (4,6%). При распределении по стадиям 70,3% случаев были T1N0M0, 25% – TisN0M0 и микроинвазивный рак. Для дифференциальной диагностики использовались высокотехнологичные радиологические методики – 3D-рентгенологический и ультразвуковой томосинтез. Эффективная дооперационная диагностика позволяла осуществлять адекватное органосберегающее лечение, включая онкопластическую хирургию, высокомогущностную лучевую терапию и современное таргетное лекарственное лечение, своевременную реабилитацию и профилактику. **Заключение.** Непальпируемый рак молочной железы многолик. Знание вариантов его проявлений и применение современных методов диагностики необходимо при онкомаммоскрининге, что создает предпосылки для адекватного своевременного органосберегающего лечения, сохраняющего жизнь пациенткам и ее качество.

Ключевые слова: рак, молочная железа, непальпируемый рак молочной железы, факторы риска, диагностика, профилактика.

Summary

The goal. To show the variety of manifestations of non-palpable breast cancer, which create difficulties in diagnostics and the choice of treatment tactics, to focus on the need to accelerate the introduction of the latest organ-saving treatment and diagnostic technologies and prevention into the system of mammary cancer screening. **The main provisions.** The epidemiology of cancer, risk factors, positive trends in mammary cancer screening in Russia are presented. A description is given of the diversity of X-ray sonographic and molecular biological manifestations of non-palpable breast cancer based on the results of the analysis of a complex clinical X-ray sonographic pathomorphological and molecular genetic examination of 1,212 patients with clinically latent breast diseases, including 708 patients with non-palpable cancer of various molecular subtypes, manifested by a variety of options – a nodular growth (40.1%), an accumulation of microcalcifications (17.5%), a site of local heavy rearrangement of the structure (31.2%), cancer accompanied by pathological secretion (6.6%), X-ray negative cancer (4.6%). When distributed by stages, 70.3% had T1N0M0, 25% had TisN0M0 and microinvasive cancer. For differential diagnosis, high-tech radiological techniques were used – 3D X-ray and ultrasound tomosynthesis. Effective preoperative diagnostics allowed for adequate organ-saving treatment, including oncoplastic surgery, high-power radiation therapy and modern targeted drug treatment, timely rehabilitation and prevention. **Conclusion.** Non-palpable breast cancer has many faces. Knowledge of the variants of its manifestations and the use of modern diagnostic methods are necessary for mammary cancer screening, which creates the preconditions for adequate timely organ-saving treatment that preserves the life of patients and its quality.

Key words: cancer, breast, non-palpable breast cancer, risk factors, diagnosis, prevention.

Введение

Важнейшей целью стратегии развития отечественного здравоохранения на будущее десятилетие является увеличение продолжительности жизни наших граждан до 80 и более лет. Одним из условий ее достижения является смена вектора развития российской медицины на формирование принципов ответственного отношения к здоровью, стремлению к здоровому образу жизни при условии активного внедрения современных достижений радиологии, хирургии, молекулярной биологии и прочих возможностей нового времени цифровизации и информатизации, способствующих повышению эффективности управления охраной здоровья.

Среди множества проблем здравоохранения стран мирового сообщества одной из самых актуальных является рост онкологической заболеваемости, в том числе рака молочной железы (РМЖ). Распространенность и рост смертности от РМЖ делают задачу раннего распознавания чрезвычайно актуальной как в медицинском, так и социальном аспектах, поскольку это касается в большинстве случаев женщин детородного возраста, занимающих наиболее активные жизненные позиции в сфере общественного производства.

Средний прирост заболеваемости РМЖ в России – более 22 %. Особую обеспокоенность вызывают угрожающие тенденции омоложения РМЖ. Так, за последние 10 лет частота возникновения РМЖ у женщин в возрасте от 14 до 45 лет выросла на 64 %. Это заставляет искать пути ускорения внедрения современных технологий скрининга, ранней диагностики, лечения, а также активизации мероприятий по профилактике заболеваний репродуктивных органов [3].

Мировой опыт свидетельствует, что выявление опухоли до клинических проявлений позволяет выполнять органосберегающее лечение и обеспечивает 20-летнюю выживаемость в 92–98 % случаев. Концепция активного онкомаммоскрининга уже в течение многих лет широко применяется в передовых странах Европы и Америки, благодаря чему смертность снижена на 20–70 % [49].

К настоящему времени в России достигнуты определенные успехи в решении проблемы ранней диагностики и лечения заболеваний молочной железы. Минздравом РФ были выделены значительные средства, благодаря чему в России функционирует более 3 тысяч маммографических кабинетов, на 45 % увеличилось число случаев выявленного рака у женщин, проходящих проверочное обследование. Одногодичная летальность от рака молочной железы снизилась на 26,0 %, стандартизованный показатель смертности снизился на 18,4 %, выявляемость I–II стадии повысилась до 71,4 %. При этом 5-летняя выживаемость при I стадии рака достигает 80–95 % [3, 4, 10, 17, 31, 36, 37, 39, 40, 49].

Результаты и обсуждение

К настоящему времени накоплен значительный опыт по изучению этиологии и патогенеза рака, свидетельствующих о непосредственном влиянии на рост заболеваемости раком факторов окружающей среды, внутренней предрасположенности женщины и развития доброкачественных заболеваний молочной железы. Это дает возможность осуществлять профилактику [9, 12, 44].

Известно не менее 80 факторов, повышающих риск развития РМЖ. Их объединяют в следующие группы:

- *половые, возрастные и конституциональные факторы* – женский пол, европеоидная раса, возраст старше 40 лет;
- *генетические факторы* – наличие РМЖ в анамнезе у кровных родственников (наследственные и семейные случаи РМЖ); носительство мутантных генов *BRCA1* и *BRCA2*, *CHEK2*, мутации других генов (*p53*, *ATM*, *NBS1*, *LKB1*); генетические синдромы, при которых в состав первично-множественных опухолей входит РМЖ; раково-ассоциированные генодерматозы (болезнь Коудена, синдром Блума);
- *репродуктивные факторы* – раннее менархе (до 12 лет); поздняя менопауза (после 54 лет); отсутствие родов и грудного вскармливания; поздние первые роды

(после 30 лет); нарушения менструального цикла; бесплодие;

- *гормональные и обменные факторы* – гиперэстрогения; гиперпролактинемия; гипотиреоз; доброкачественные заболевания молочной железы (дисгормональная гиперплазия); ожирение (в постменопаузальном возрасте); сопутствующие гинекологические и хронические заболевания (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз, болезни печени); менопаузальная гормональная терапия; использование оральных контрацептивов более 10 лет;
- *факторы внешней среды и образа жизни* – высокий социально-экономический статус; урбанизация; воздействие ионизирующей радиации, химических канцерогенов и ксеноэстрогенов; длительные стрессовые ситуации; высококалорийная диета; избыток алкоголя; курение.

Признавая значимость всех вышеперечисленных факторов риска РМЖ с учетом патогенетической онкопрофилактики, необходимо подчеркнуть роль доброкачественных заболеваний молочной железы (ДЗМЖ). Самым распространенным из них является мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь, дисплазия молочной железы), которая диагностируется у каждой четвертой женщины в возрасте до 30 лет, у 50–60 % женщин 30–50 лет и значительно реже – в менопаузе [5, 23, 30, 33].

Наиболее склонны к формированию очагов рака *in situ* фибросклероз, склерозирующий аденоз, сопровождающиеся скоплением микрокальцинатов пылевидных с более крупными, с невысокой плотностью на единицу площади, которые имеют большое сходство с проявлениями непальпируемого рака [1, 9, 27, 28].

Согласно последним научным исследованиям [26, 29], микрокальцинаты в молочной железе отражают процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЕМТ) – обратимого процесса эпигенетического перепрограммирования. Показано, что под влиянием пусковых механизмов, при-

водящих к гормональному дисбалансу, усиливающих кровоток, стимулирующий патологические процессы в микроокружении, эпителиальные клетки молочной железы приобретают характеристики мезенхимальных клеток – более подвижных, лабильных, имеющих склонность к переходу в злокачественные стволовые клетки. Это происходит за счет эпигенетического перепрограммирования. В этой связи необходим акцент на выявление и своевременное лечение таких форм мастопатии [35].

Повышенная маммографическая плотность в пострепродуктивном и менопаузальном периоде, согласно NCCN (National Comprehensive Cancer Network, v. 1.2017. Breast Cancer Risk Reduction. CNCCN.org), определяется по степени выраженности разных вариантов мастопатии. Наиболее неблагоприятны степени плотности по ACR C и D, при которых отмечается экспрессия – гиперактивация генов воспаления и пролиферации, сходная с изменениями при раке молочной железы, что требует адекватной своевременной терапии [16, 20, 24, 41].

Все эти факторы учтены при разработке системы обследования с целью комплексного решения проблемы ранней диагностики и лечения заболеваний молочной железы доброкачественной и злокачественной природы, а также проведения активной профилактической работы по предупреждению заболеваний.

Достижения последних лет связаны с возможностью выявлять клинически скрытые, многообразные варианты непальпируемых форм рака, что способствовало развитию органосохранного лечения, повышающего качество жизни женщины.

Нами были комплексно клинко-рентгеносонографически обследованы 24 102 женщины, из них у 13 016 (54 %) были выявлены различные заболевания молочных желез, среди которых 1 212 были клинически скрытыми, в том числе 708 больных непальпируемым раком в возрасте от 23 до 82 лет со средним возрастом 54,5 года, медианой – 52,0 года, который проявлялся различными

вариантами. При распределении по стадиям у 70,3 % больных был T1N0M0, у 25 % – TisN0M0 и микроинвазивный рак.

Непальпируемый рак молочной железы многолик и проявляет себя разными вариантами визуализации. В связи с малыми размерами опухоли (от 0,5 до 1,5 см), а также многообразием и особенностями его проявлений – узловой формой роста (40,1 %), скоплением микрокальцинатов (17,5 %), участком локальной тяжистой перестройки структуры (31,2 %), раком, сопровождающимся патологической секрецией (6,6 %), рентгенонегативным раком (4,6 %), рак молочной железы представляет значительные трудности для клинического обнаружения, в связи с чем используются высокотехнологичные радиологические методики [15].

Спектр диагностических технологий широк. Наряду с клиническими и лабораторными обследованиями используются рентгенологические инвазивные и неинвазивные технологии, ультразвуковые методики, включающие ультразвуковую ангиографию, 3D-реконструкцию, радиальную протоковую сонографию, соноэластографию, гистосканинг, технологии рентгенологического и ультразвукового 3D-автоматизированного панорамного томосинтеза, а также рентгеновскую компьютерную, магниторезонансную, позитронно-эмиссионную томографию, маммосцинтиграфию, гибридные технологии.

Мировой опыт свидетельствует о том, что наиболее эффективный метод диагностики рака молочной железы – рентгеновский маммографический скрининг – безальтернативный метод ранней диагностики, позволяющий выявлять все известные разновидности непальпируемого рака.

Маммография определяет характер роста опухоли, степень распространенности процесса, используется для контролируемой пункции патологических солидных образований с последующими цитологическим и гистологическим исследованиями материала, для предоперационной внутритканевой маркировки непальпируемых образований, а также с лечебной целью

(склерозирование). Для контроля полноты хирургического вмешательства используется рентгенография удаленного сектора. Мониторинг на основе сравнительного анализа снимков в динамике позволяет выявить самые начальные признаки заболеваний, оценить эффективность лечения и своевременно скорректировать его. Маммография с искусственным контрастированием млечных протоков (дуктография) – метод дифференциальной и топической диагностики заболеваний внутри протоков, размеры которых менее 1 мм или которые проявляются пристеночным типом разрастаний.

Несмотря на преимущества, маммография имеет ограничения, связанные с радиационной нагрузкой от 0,15 мЗв. Также при высокой маммографической плотности можно пропустить рентгенонегативный рак (6–10 %). Точность дифференциальной диагностики снижается при уменьшении размера патологического образования в силу неспецифичности ряда признаков. Новая технология 3D-рентгенологического томосинтеза обладает большей точностью и специфичностью, позволяет получить реконструкцию серии срезов тканей молочной железы, исключая суперпозицию тканей, улучшая визуализацию мелких деталей, в том числе на фоне высокой маммографической плотности, уточняя топическую диагностику, снижая число предположительных заключений до 43 % случаев. Дозовая нагрузка при средней толщине компримированной молочной железы 4–5 см равна стандартной маммографии, но растет выше 20 % с увеличением толщины молочной железы более 7 см.

Нивелируют ограничения рентгеновских методик исследования при высокой маммографической плотности неинвазивные и инвазивные технологии ультразвукового исследования. Отсутствие дозовой нагрузки делает метод приоритетным для женщин молодого возраста, беременных и лактирующих. Новая современная технология автоматизированного панорамного ультразвуко-

вого сканирования (ABVS, Siemens, Германия; ABUS, GE, США) представляет дополнительную информацию при плотном фоне, позволяет увидеть те варианты непальпируемого рака, которые ранее не выявлялись, в том числе рак в виде локальной тяжистой перестройки структуры, использовать в работе средний медицинский персонал, стандартизовать процесс выполнения снимков и протоколирования заключений. Наибольший эффект она дает в дополнение к рентгеновской маммографии. Возможность использования метода для скрининга дискуссионна, но перспективна при дальнейшем усовершенствовании методики и оборудования.

Для патоморфологического подтверждения диагноза используются технологии интервенционной радиологии. Эффективность технологий разных вариантов биопсий зависит от особенностей проявления непальпируемых новообразований, плотности фона, выбора вида биопсии и калибра иглы. При выборе метода контроля (рентгенологического или ультразвукового) ориентируются на лучшую визуализацию объекта. ТАБ производят при образованиях доброкачественной природы. Трепан-биопсию под УЗ-контролем чаще производят при узловом образовании, участке тяжистой перестройки структуры, видимом при УЗИ. Прицельную трепан-биопсию на стереорентгеноустановке производят при рентгенопозитивных непальпируемых образованиях.

С целью нивелирования ограничений различных технологий, концентрации кадровых, материальных и временных ресурсов, рационального использования оборудования, повышения эффективности диагностики при дообследовании для получения окончательного результата обследования в течение дня все исследования целесообразно выполнять руками одного мультимодального высококвалифицированного специалиста, владеющего широким спектром методов лучевой диагностики, включая инвазивные, что повышает точность диагностики непальпируемых образований с 75 до 98 % [6].

Диагностический маршрут заканчивается в операционной. Цель интраоперационной морфологической диагностики опухоли молочной железы: адекватное выполнение хирургического вмешательства – морфологическая верификация опухоли при ее отсутствии после нескольких неудачных попыток дооперационной диагностики, или если морфологический диагноз не соответствует операционным находкам; уточнение степени распространенности опухоли путем изучения зон регионарного метастазирования, состояния органов высокого риска метастазирования, экссудатов из грудной и брюшной полостей, малого таза; определение абластичности операционных краев резекции; определение состояния тканей, окружающих опухоль, при выполнении экономной операции; контроль информативности взятого материала при некоторых диагностических вмешательствах. При срочном интраоперационном исследовании опухоли молочной железы достоверность гистологического исследования составляет 100 %, цитологического – 98,2 %. Важнейшая задача интраоперационного исследования – контроль за абластичностью краев резекции. Достоверность исследования составляет 98,8 % [7, 43].

Из множества форм рака особые сложности при дифференциальной диагностике представляет рак в виде локального скопления микрокальцинатов. Изучено 290 наблюдений с наличием скопления микрокальцинатов разной природы в молочных железах у 259 здоровых женщин без жалоб в возрасте от 30 до 82 лет ($m = 56$).

Среди них в 124 (17,5 %) наблюдениях микрокальцинаты были единственным признаком рака. Для рака характерен комплекс признаков: размер от 50 до 500 микрон в сочетании с пылевидными, неправильной формы, как отпечатки на промокательной бумаге, или червеобразной формы, высокая скученность на единице площади, отсутствие склонности к образованию конгломератов. Сложность диагностики обусловлена сходными морфологическими структурами, яв-

ляющимися в большинстве случаев фоном, на котором развился опухолевый процесс [18, 48].

Сходные проявления имеет мастопатия по типу фибросклероза с микрокальцинатами. В этом случае возникновение кальцинатов связано с процессом эпителиально-мезенхимального перехода (ЕМТ), который имитирует физиологическую минерализацию – образование костной ткани (остеогенез), что отражается в виде микрокальцинатов, имеющих сходные проявления со злокачественным процессом [35, 46].

При повышенной маммографической плотности на фоне фибросклероза и процесса ЕМТ активированы одинаковые проканцерогенные гены – стволовости (Wnt), воспаления (NF-κB), гипоксии, фиброза (EGF, FGF, PDGF, TGFβ) [7].

Исследования показали, что микрокальцинаты в молочной железе являются отражением смены свойств эпителиальных клеток. В целях уточняющей диагностики склерозирующего аденоза для выявления локального скопления микрокальцинатов применяется маммография, реже – ультразвуковое исследование, доплерография, эластография [13, 14].

Вместе с тем этих данных недостаточно. Результаты последних исследований заставляют более ответственно относиться не только к распознаванию кальцинатов, но и к обязательному получению клеточного и тканевого информативного материала о происходящих процессах в молочной железе. Для получения наибольшего объема тканей с целью повышения информативности, исключения пропуска рака *in situ* целесообразна вакуумная аспилированная биопсия под рентгенологическим, реже ультразвуковым контролем (при условии визуализации). При благоприятной морфологической картине необходима консервативная терапия препаратами, исключающими действие вредных факторов, провоцирующих ЕМТ. Одним из таких препаратов является Индинол Форто, который возвращает возможность патологического эпителиально-мезенхимального перехода к норме [45].

Особый интерес представляет рентгенонегативный непальпируемый рак с медианой возраста 49 лет у 32 заболевших. По гистологической характеристике преобладали (90,7 %) инвазивные формы, что в 81 % случаев определяло характерные УЗ-признаки злокачественности. Дополнительные технологии компрессионной соноэластографии и 3D-УЗ – автоматизированного полноформатного сканирования (ABVS, ABUS) позволяли получить критерии для дифференциальной диагностики в 87,5 %. Среди причин ограничений рентгеновской маммографии в 74,9 % случаев выделено негативное влияние высокой маммографической плотности – типов ACR3 (C) и ACR4 (D). Вместе с тем в 25 % случаев отмечается и неплотный второй тип ACR (B). Для исключения рентгенонегативного рака целесообразно использовать комплексное рентгено-сонографическое обследование молочных желез [6, 15].

Подобное многообразие рентгенологических проявлений рака определяется особенностями его патоморфологической картины, а также молекулярно-биологическими особенностями, формирующими несколько подтипов рака, которые определяются иммуногистохимическим исследованием для уточнения рецепторного статуса опухоли и HER2-neu-статуса, пролиферативной активности. В St. Gallen (Швейцария) принята молекулярная классификация РМЖ.

Молекулярная классификация рака молочной железы включает люминальный тип А, люминальный тип В HER2-негативный, люминальный тип В HER2-позитивный, HER2-позитивный (нелюминальный), тройной негативный тип без базальноклеточного фенотипа, тройной негативный тип с базальноклеточным фенотипом.

В настоящее время проводятся активные исследования по новому междисциплинарному направлению «радиогеномика», позволяющему по визуальным медицинским признакам приближаться на этапе диагностики к пониманию биологической природы подтипа опухоли.

Молекулярный подтип опухоли определяет клиническое течение и выбор вида химиотерапии и таргетных препаратов. Для индивидуализации плана лечения разрабатывают молекулярное тестирование. В настоящее время существует MammaPrint с изучением 70 генов; 76-геновое тестирование: 60 генов изучают в эстрогенположительных опухолях и 16 – в эстрогенотрицательных. Существует 97-геновое тестирование (Genomic Grade Index) с учетом степени злокачественности и рецепторного статуса. Oncotype DX-тест изучает 21 ген, Breast Cancer Index – 7 генов. Молекулярное тестирование и традиционные клинкоморфологические факторы в совокупности способствуют оптимизации лечения [15, 24, 25, 29, 32, 35].

Выявление непальпируемых форм рака обеспечивает органосохраняющее лечение у большинства (54,7 %) пациенток, при этом при неинвазивном раке – у 98,5 %, а при инвазивном раке – у 47,5 % [11, 15].

Комплексное лечение РМЖ включает хирургическое вмешательство, лучевую и медикаментозную терапию в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. Учет последних достижений молекулярной биологии позволяет снизить риск развития метастазов и тем самым увеличить продолжительность и качество жизни онкологических больных [8]. Приоритетное направление современной клинической онкологии – функционально щадящее и органосохраняющее лечение. Один из основных принципов функционально щадящего лечения – совмещение этапов хирургического удаления опухоли и хирургической реабилитации с использованием знаний и технических навыков проведения онкопластических и реконструктивно-пластических операций [2].

Лучевая терапия при органосохраняющем лечении раннего РМЖ значительно продвинулась вперед. Появились современные медицинские ускорители электронов, имеющие автоматические системы коллимации терапевтических пучков и синхронизации облучения с ды-

ханием; созданы совершенные комплексы КТ/МРТ-топометрического и 3–4D-дозиметрического планирования; внедрены в клиническую практику системы верификации облучения, работающие в реальном масштабе времени. Вместе с тем лучевая терапия РМЖ по настоящее время остается одной из наиболее сложных задач в радиационной онкологии как по причине подвижности самого органа, так и в связи с необходимостью высокодозного облучения больших объемов тканей сложной конфигурации, расположенных в непосредственной близости к жизненно важным органам. Тем не менее современные международные клинические рекомендации (St. Gallen, 2013; Европейское общество медицинской онкологии, 2013; DEGRO, 2013) признают необходимость дополнительной лучевой терапии независимо не только от распространенности и биологического подтипа раннего РМЖ, необходимости и характера дополнительной системной терапии, но и от объема резекции (туморэктомии, квадрантэктомии с подмышечной лимфаденэктомией или удалением только сигнальных лимфатических узлов) [7].

Лекарственная терапия (ПХТ и гормонотерапия) является составной частью комбинированного или комплексного лечения рака молочной железы и используется при: раннем и местнораспространенном операбельном раке с целью полного излечения, местнораспространенном неоперабельном раке с целью перевода в состояние операбельности, улучшения показателей выживаемости; диссеминированном раке с целью продления жизни при удовлетворительном качестве. В помощь клиницисту разработаны ряд программ (калькуляторов риска) для оценки степени риска прогрессирования по клиническим и патоморфологическим признакам в каждом индивидуальном случае (Adjuvant Online!, PREDICT, Oncotype), разработаны генные профили. Таргетная терапия показана всем больным, имеющим соответствующую мишень (в настоящее время это только экспрессия и амплификация гена HER2/neu [7].

Реабилитация и профилактика являются важнейшим звеном в системе обследования молочных желез, поскольку хирургическое вмешательство, лучевая- и лекарственная терапия РМЖ могут вызывать серьезные осложнения, приводящие к инвалидности. Реабилитация используется для восстановления утраченных функций с целью возвращения больных к нормальной жизнедеятельности, являясь залогом высокого качества жизни пациенток, их социальной активности.

Этому помогают работа школы женского здоровья, программы первичной профилактики по предупреждению заболеваний, обучение навыкам здорового образа жизни [19, 21, 42, 47].

Важным разделом работы онколога и гинеколога является профилактика рака молочной железы с мотивацией населения к формированию потребности в сохранении и восстановлении здоровья [7].

Национальный медицинский исследовательский центр радиологии для этих целей использует различные модели работы с населением, активно участвует в многочисленных общественных сообществах, ассоциациях, реализующих программы женского здоровья, организует лекции для сотрудников предприятий, которые проводят врач и волонтеры групп взаимопомощи, проводит дни открытых дверей здоровья, внедряет систему онкопатруля в регионах. Важное направление, приобретающее особую остроту, – это оптимизация партнерских отношений врача и пациента: улучшение сотрудничества между доктором и пациентом через развитие навыков консультирования и коммуникации, а также профилактику профессионального выгорания врачей. Это является основой профилактики заболеваний, укрепления и охраны здоровья женщины.

Вместе с тем, несмотря на проводимую работу, остается разрыв между возможностями и реальностью современной медицины. Для достижения поставленных перед здравоохранением задач необходимы дополнительные усилия по совершенствованию моделей скринин-

га и методов профилактики заболеваний молочных желез, повышению онкологической настороженности врачей первичного звена здравоохранения, информированности женщин о факторах риска развития заболеваний молочной железы, действующих программах скрининга и профилактики заболеваний, что обеспечит качественно новый уровень онкологической помощи и позволит нам приблизиться к снижению заболеваемости, сохранению здоровья нации.

Список литературы

1. Горшков В. А., Рожкова Н. И., Прокопенко С. П. Аналитическая идентификация единичных микрокальцинатов на основе распределения атомного номера. Медицинская техника. 2017; 3: 39–42. [Gorshkov V. A., Rozhkova N. I., Prokopenko S. P. Analiticheskaya identifikatsiya edinichnykh mikrokaltsinátov na osnove raspredeleniya atomnogo nomera. Medicinskaya tekhnika. 2017; 3: 39–42]
2. Давыдов М. И., Летагин В. П. Практическая маммология. М., Практическая медицина. 2011. 512 с. [Davydov M. I., Letagin V. P. Prakticheskaya mammologiya. M. Practicheskaya medicina. 2011. 512 s.]
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, 250 с. [Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 g. (zabolevaemost i smertnost). M.: MNI OI im. P. A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2019, 250 s.]
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А. Д. Каприн, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. Pod. Red. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. M.: MNI OI im. P. A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2018. 236 s.]
5. Каприн А. Д., Рожкова Н. И. Доброкачественные заболевания молочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 272 с. [Kaprin A. D., Rozhkova N. I. Dobrokachestvennyye zabolovaniya molochnoy zhelezy. M.: GEOTAR-Media, 2018. 272 s.]
6. Каприн А. Д., Рожкова Н. И. Мастопатии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 316 с. [Kaprin A. D., Rozhkova N. I. Mastopatii. M.: GEOTAR-Media, 2017. 316 s.]
7. Каприн А. Д., Рожкова Н. И. Маммология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Kaprin A. D., Rozhkova N. I. Mammologiya: nacionalnoe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2016]
8. Каприн А. Д., Зикирходжаев А. Д., Онкопластическая хирургия молочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 312 с. [Kaprin A. D., Zikiryakhodjaev A. D. Onkoplasticheskaya hirurgiya molochnoy zhelezy. M.: GEOTAR-Media, 2017, 312 s.]
9. Муйжнек Е. Л., Киселев В. И., Якобс О. Э., Рожкова Н. И., Каприн А. Д., Бурдина И. И., Запирова С. Б., Лабазанова П. Г., Мазо М. А., Прокопенко С. П. Фибросклероз и склерозирующий аденоз с микрокальцинатами в молочной железе. Молекулярный патогенез, своевременная диагностика и лечение. Исследование и практика в медицине, 2019, 6 (2): 75–85. [Muyzhnek E. L., Kisilev V. I., Yakobs O. E., Rozhkova N. I., Kaprin A. D., Burdina I. I., Zapirova S. B., Labazanova P. G., Mazo M. A., Prokopenko S. P. Fibroskleroz i skleroziruyushchiy adenoz s mikrokaltsinátami v molochnoy zheleze. Molekulyarniy patogenez, svorvremennaya diagnostika i lechenie. Issledovanie i praktika v medicine. 2019, 6 (2): 75–85]

10. Рассказова Е. А., Рожкова Н. И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2014; 1 (1): 45–51. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-45-51> [Rasskazova E. A., Rozhkova N. I. Skringing dlya ranney diagnostiki raka molochnoy zhelezy. Issledovanie i praktika v medicine. 2014; 1 (1): 45–51]
11. Рожкова Н. И. Лучевая диагностика в маммологии (руководство для врачей). Москва. СИМК. 2014. 128 с. [Rozhkova N. I. Luchevaya diagnostika v mammologii (rukovodstvo dlya vrachey). Moskva. SIMK. 2014. 128s.]
12. Хайленко В. А., Комов Д. В. Онкомаммология, М, МЕДпресс-информ, 2015, 325 с. [Khaylenko V. A., Komov D. V. Onkomammologiya, M, MEDpress-inform, 2015, 325s]
13. Якобс О. Э., Кудинова Е. А., Рожкова Н. И., Боженко В. К. Радиологические технологии и биогенетические маркеры в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся скоплениями микрокальцинатов. Вестник РНЦРР. 2017. <http://vestnik.mcrtr.ru/vestnik/v17/docs/yakobs.pdf> [Jacobs O. E., Kudinova E. A., Rozhkova N. I., Bozhenko V. K. Radiologicheskie tekhnologii i biogeneticheskie marker v differentsialnoy diagnostike zabolovsniy molochnoy zhelezy, soprovozhdaychikhskiya skopleniyami mikrokaltsinátov. Vestnik RNCRR2017]
14. Якобс О. Э., Рожкова Н. И., Каприн А. Д. Возможности соноэластографии в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся скоплением микрокальцинатов. Акusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniye. 2017; 1 (15): 69–75. [Jacobs O. E., Rozhkova N. I., Kaprin A. D. Vozmozhnosti sonoelastografii v differentsialnoy diagnostike zabolovaniy molochnoy zhelezy, soprovozhdaychikhskiya skopleniem mikrokaltsinátov. Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniye. 2017; 1 (15): 69–75]
15. Якобс О. Э. Оптимизация ранней диагностики непальпируемого рака молочной железы на основе интеграции цифровых радиологических технологий. Автореф. дисс., докт мед наук, 2019. [Jacobs O. E. Optimizatsiya ranney diagnostiki nepalpiruemogo raka molochnoy zhelezy na osnove integratsii cifrovyykh radiologicheskikh tekhnologiy. Aftoref. Diss., dokt. Med. Nauk, 2019]
16. Bertrand KA, Scott CG, Tamimi RM, Et al. Dense and Non-dense Mammographic Area and Risk of Breast Cancer by Age and Tumor Characteristics. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015 Feb 25. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1136. Epub 2015 Feb 25.
17. Bray F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram et al. CA CANCER J CLIN. 2018. P. 1–31.
18. Bundred SM, Zhou J et al. Impact of full-field digital mammography on pre-operative diagnosis and surgical treatment of mammographic microcalcification. Breast Cancer Res Treat. 2014 Jan. N. 143 (2). P. 359–66. DOI: 10.1007/s10549-013-2803-8. Epub 2013 Dec 7.
19. Castells X, Domingo L, Corominas JM, Torá-Rocamora I, Quintana MJ, Baré M, et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. Breast Cancer Res Treat. 2015; 149 (1): 237–44. DOI: 10.1007/s10549-014-3208-z.
20. Colin C, Prince V, Valette PJ. Can mammographic assessments lead to consider density as a risk factor for breast cancer? Eur. J. Radiol. 2013. No. 82 (3). P. 404–411. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.01.001. Epub 2010 Feb 4.
21. Cote ML, Ruterbusch JJ, Alesh B, Bandyopadhyay S, Kim E, Albashiti B, et al. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women. Cancer Prev Res. 2012; 5 (12): 1375–80. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0175>
22. Coopmans de Yoldi G, Biganzoli E, Bergonzi S, Mariani L, Scaperrotta G, Marchesini M: Relationships between age, mammographic features and pathological tumour characteristics in non-palpable breast cancer. Br J Radiol. 73 (871), 698–705.

23. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993; 71 (4): 1258–65. PMID: 8435803.
24. Evans K. K., Birdwell R. L., Wolfe J. M. et al. If You Don't Find It Often, You Often Don't Find It: Why Some Cancers Are Missed in Breast Cancer Screening. 2013. PLOS One, 8: e64366. PMID 23737980 DOI: 10.1371/journal.pone.0064366.
25. Evans, A. Does shear wave ultrasound independently predict axillary lymph node metastasis in women with invasive breast cancer? A. Evans, P. Rauchhaus, P. Whelehan. *Breast Cancer Res Treat*. 2014. Vol. 143 (1). P. 153–7.
26. Ferranti C., Coopmans de Yoldi G., Biganzoli E. et al. Relationships between age, mammographic features and pathological tumour characteristics in non-palpable breast cancer. *Br. J. Radiol.* 2000. Jul. 73 (871): 698–705.
27. Geyer FC, Kushner YB, Lambros MB, Natrajan R, Mackay A, Tamber N, et al. Microglandular adenosis or microglandular adenoma? A molecular genetic analysis of a case associated with atypia and invasive carcinoma. *Histopathology*. 2009; 55: 732–43. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03432.x>
28. Geyer FC, Lacroix-Triki M, Colombo PE, Patani N, Gauthier A, Natrajan R, et al. Molecular evidence in support of the neoplastic and precursor nature of microglandular adenosis. *Histopathology*. 2012; 60 (6B): E115–30. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04207.x>
29. Gülsün M, Demirkazık FB, Ariyürek M. Evaluation of breast microcalcifications according to breast imaging reporting and data system criteria and Le Gal's classification. *Eur J Radiol*. 2003; 47 (3): 227–31. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(02\)00181-X](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(02)00181-X)
30. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353 (3): 229–37. DOI: 10.1056/NEJMoa044383.
31. Hofvind S. Comparing Screening Mammography for Early Breast Cancer Detection in Vermont and Norway. S. Hofvind, P. M. Vacek, J. Skelly et al. *J. Natl Cancer Inst*. 2008. Vol. 100, P. 1082–1091.
32. Iwamoto T. Distinct breast cancer characteristics between screen- and self-detected breast cancers recorded in the Japanese. T. Iwamoto, H. Kumamaru, H. Miyata et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2016. No. 56. P. 485–494.
33. Kabat GC, Jones JG, Olson N, Negassa A, Duggan C, Ginsberg MS, et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes and Control*. 2010; 21 (6): 821–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9508-7>
34. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6 (5): 392–401. DOI: 10.3390/cancers4020340.
35. Kalluri R et al (2009) The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 119, 1420–28.
36. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. 2018. Режим доступа: https://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2018/pdfs/pr263_E.pdf
37. Mammography Quality Standards Act and Program [электронный ресурс] 2017. Режим доступа: <https://www.fda.gov/radiation-emitting-products/mammography-quality-standard-sactand-program/default.htm>
38. Miller A.B. Twenty-five-year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomized screening trial. A. B. Miller, C. Wall, C. J. Baines et al. *BMJ*. 2014. Vol. 348. P. 366.
39. Monticciolo D. L. Breast Cancer Screening for Average-Risk Women: Recommendations from the ACR Commission on Breast Imaging D. L. Monticciolo, M. S. Newell, R. E. Hendrick et al. *Journal of the American College of Radiology*. 2017. Vol. 14 (9). P. 1137–1143.
40. Moss H. A. How reliable is modern breast imaging in differentiating benign from malignant breast lesions in the symptomatic population? H. A. Moss, P. D. Britton, C. D. R. Flower C. D. et al. *Clin. Radiol*. 1999. Vol. 54. P. 676–682.
41. Michael P Lisanti, JNK1 stress signaling is hyper-activated in high breast density and the tumor stroma. Connecting fibrosis, inflammation, and stemness for cancer prevention, *Cell Cycle Volume 13 Issue 4*. 2014.
42. Pearlman MD, Griffin JL. Benign breast disease. *Obstet Gynecol*. 2010; 116 (3): 747–58. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181ee9fc7.
43. Polyak K, Hu M. Do myoepithelial cells hold the key for breast tumor progression? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005; 10 (3): 231–47. DOI: 10.1007/s10911-005-9584-6.
44. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med*. 2005; 353 (3): 275–85. DOI: 10.1056/NEJMra035692.
45. Scimeca M et al. (2014) Microcalcifications in breast cancer: an active phenomenon mediated by epithelial cells with mesenchymal characteristics. *BMC Cancer*, 14, 286)
46. Visscher DW, Nassar A, Degnim AC, Frost MH, Vierkant RA, Frank RD, et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 144: 205–12. DOI: 10.1007/s10549-014-2862-5.
47. Wilkinson L, Thomas V et al. Microcalcification on mammography: approaches to interpretation and biopsy. *Br J Radiol*. 2016 Oct 17. DOI: 10.1259/bjr.20160594.
48. [21 CFR 900.4(c)(2) Standards for accreditation bodies [электронный ресурс] 2018. Режим доступа: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2012-title21-vol8/pdf/CFR-2012-title21-vol8-sec900-4.pdf>

Для цитирования: Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Лабазанова П.Г., Мазо М.А., Микушин С.Ю., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Многоликость непальпируемого рака молочной железы. Своевременная диагностика, адекватное лечение и профилактика. Медицинский алфавит. 2020; (38): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-34-40>.

For citation: Rozhkova N.I., Burdina I.I., Zapirova S.B., Labazanova P.G., Mazo M.L., Mikushin, S. Yu. Prokopenko S.P., Jacobs O.E. Diversity of non-palpable breast cancer. Timely diagnosis, adequate treatment and prevention. *Medical alphabet*. 2020; (38): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-34-40>.



XXIV Российский онкологический конгресс прошел 11–14 ноября в онлайн-формате

Для участия в нем зарегистрировались свыше 6 тысяч онкологов и врачей смежных специальностей.

Открывая торжественную церемонию, председатель Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), зам. директора, зав. отделением клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н., профессор **Сергей Алексеевич Тюлядин** назвал проведение конгресса в онлайн-формате своеобразной проверкой онкологического сообщества на прочность и умение взаимодействовать в самых сложных условиях.

«Научный комитет конгресса приложил все усилия, чтобы отсутствие личных встреч компенсировалось всеобъемлющими качественными докладами. Особо обращая внимание на виртуальную выставку, которую мы организовали впервые. Посетив ее, вы сможете дополнить информационную картину о самых последних достижениях в онкологии», – такими словами завершил выступление профессор Тюлядин.

С приветственным словом перед участниками XXI Российского онкологического конгресса выступил академик РАН, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России профессор **Иван Сократович Стильди**, который отметил: «Такой масштабный форум впервые проходит в онлайн-режиме, но я оптимист и надеюсь, что следующий конгресс пройдет в обычном формате. Ситуация в онкологии такова, что мы вынуждены идти на сужение специализации, особенно в крупных научных центрах и институтах. Но вместе с тем сегодня как никогда большое внимание уделяется развитию фундаментальной онкологии, персонализированному подходу в лечении злокачественных опухолей, мультидисциплинарной кооперации онкологов с проведением широких консилиумов».

Далее перед участниками с видеообращением выступил президент Ассоциации онкологов России, академик РАН, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России профессор **Андрей Дмитриевич Каприн**. Поздравив коллег с началом работы, он выразил уверенность: «Убежден, что онлайн-формат только увеличит количество виртуальных посетителей и участников. Важно и то, что Российский онкологический конгресс очень уважаем среди зарубежных коллег. А онкологи всего мира всегда должны быть вместе. Особенно в это непростое время».

Торжественная часть продолжилась награждением победителя конкурса научно-исследовательских проектов в области онкологии. Председатель совета Фонда поддержки научных исследований в онкологии (РакФонд) **Кристина Закурдаева** вручила диплом молодому ученому **Яне Мангасаровой** за проект «Поиск диагностически значимых маркеров микросателлитной нестабильности при агрессивных лимфомах».

С лекцией памяти академика Блохина выступила избранный президент Американского общества клинической онкологии (ASCO) профессор **Лори Пирс** (Мичиганский университет, США).

В течение четырех дней из шести студий велись трансляции сессий на актуальные темы, связанные с лечением, предотвращением и профилактикой онкологических заболеваний. А седьмая студия на все дни была отдана под хирургические мастер-классы, где в прямом эфире участники конгресса могли наблюдать за работой ведущих онкологов страны, которые выполняли торако- и лапароскопические операции при различных локализациях злокачественных опухолей.

Источник: RosOncoWeb.ru



Молекулярные механизмы развития костных метастазов (обзор литературы)

И. В. Ковалева, лаборант-исследователь лаборатории биохимии опухолей¹

Л. В. Спирина, д.м.н., проф. кафедры биохимии и молекулярной биологии², в.н.с.¹

А. К. Горбунов, м.н.с. отделения общей онкологии¹

Е. А. Усынин, д.м.н., зав. отделением общей онкологии²

¹НИИ онкологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, г. Томск

²ФГАОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск

Molecular mechanisms of osteotropic cancer metastasis (literature review)

I. V. Kovalyova, L. V. Spirina, A. K. Gorbunov, E. A. Usynin

Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences, Siberian State Medical University, Tomsk; Russia

Резюме

Появление метастазов является одной из ведущих причин летального исхода при раке предстательной железы, раке молочной железы и почечно-клеточном раке, представляющих серьезную медицинскую проблему населения. В этой связи особый интерес для изучения представляет костная локализация вторичной опухоли. Подобная тропность обусловлена молекулярными особенностями опухолевых клеток, которые подвержены аттрактированию факторами и молекулами, выделяемыми микроокружением костной ткани. Растущая в кости метастатическая ниша разрушает ее, вызывая сильную боль, переломы и нарастающую гиперкальцемию. Тяжелые клинические проявления, тянущие за собой высокую частоту осложнений, а также отсутствие эффективных стандартов терапии метастатического рака делают актуальным изучение молекулярного механизма их возникновения и прогрессирования.

Ключевые слова: костные метастазы, метастатический рак, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак почки.

Summary

Bone is a frequent site of metastasis for a wide range of cancer types. The most common cancers that often spread to bone are prostate cancer, breast cancer and renal cell carcinoma. In this regard, the preferential bone localization of tumor cells is determined by their molecular features and attraction by bone microenvironment. Metastatic niche growth destroys the bone, and as a result, patients are suffering from symptoms also known as skeletal-related events: severe pain, fractures, progressive hypercalcemia, resulting in high rates of cancer-dependent complications. Lack in effective guidelines and management procedures in metastatic cancer therapy highlights the issues of molecular mechanism investigation. Here, we discuss about bone microenvironment and how it impacts to tumor growth, cancer progression and dormancy.

Key words: bone metastasis, metastatic cancer, prostate cancer, breast cancer, renal cell carcinoma.

Введение

Прогрессирующий рак и высокий метастатический потенциал опухолевых клеток способствуют повышению процента смертности в исходах многих видов злокачественных новообразований. Костная ткань является предпочтительным местом метастазирования при таких социально-значимых опухолевых заболеваниях, как рак предстательной железы (РПЖ), почечно-клеточный рак (ПКР) и рак молочной железы (РМЖ) [2]. Подобная тропность обусловлена не только особенностями строения и кровоснабжения костной ткани, но и наличием у клеток данных опухолей специфических адгезивных молекул, значительно облегчающих процесс инвазии [3]. Клетки опухоли могут мигрировать как коллективно, так и индивидуально, причем циркулирующие опухолевые клетки могут на протяжении нескольких лет оставаться латентными до появления признаков роста и образования вторичного очага, называемого метастазом. Для метастазирования диссеминированные опухолевые клетки должны отделиться от первичной опухоли, уклониться от иммунной системы хозяина, проникнуть в сосудистую сеть, мигрировать во внеклеточный матрикс

и выжить в среде, отличной от среды возникновения. Общая стратегия побега от иммунного надзора включает такие механизмы, как антигенное упрощение, появление эмбриональных белков-антигенов, секрецию иммуносупрессивных и блокирующих факторов, в частности потерю комплекса гистосовместимости класса I и повышение экспрессии лиганда программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) опухолевыми клетками [4]. В молекулярном механизме метастазирования в костную ткань огромная роль отведена микроокружению кости – остеокластам, остеобластам, костным стромальным клеткам и матриксу. При разрушении минерализованного вещества кости высвобождаются сигнальные молекулы и факторы, подавляющее большинство которых обладает иммуносупрессивными свойствами. Достижение понимания механизмов взаимодействия между остеобластами, остеокластами и раковыми клетками позволит найти эффективный терапевтический способ их устранения и предотвращения.

Костная ткань является активной и динамичной, подвергаясь постоянному ремоделированию.

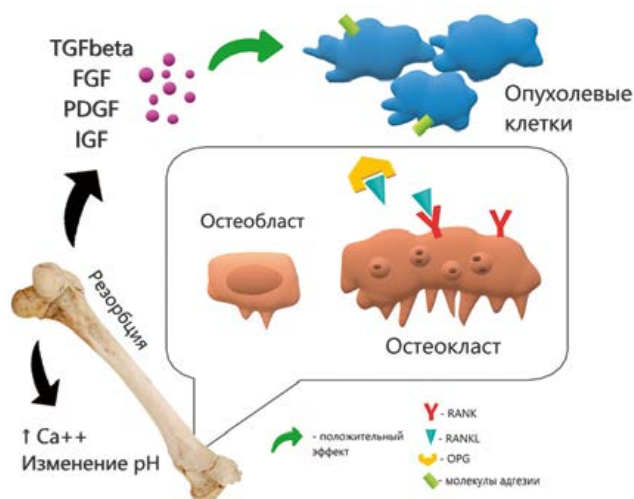


Рисунок. Молекулярный механизм развития костных метастазов. Примечание: при участии ростовых факторов, SIBLING-белков, системы цитокинов RANKL/RANK/OPG происходят процессы остеосинтеза и деструкции костной ткани.

Остеобласты способствуют «постройке» кости, а остеокласты опосредуют ее резорбцию, тем самым поддерживая соответствующую структуру и гомеостаз кальция в крови. Костная ткань в основном состоит из коллагена I типа, называемого также оссеином, коллагена V типа, неколлагеновых белков, таких как остеопонтин, остеокальцин, остеонектин, костных морфогенетических белков (BMPs) и протеогликанов, которые затвердевают в процессе минерализации. Опухолевые клетки, попадая в костную ткань, нарушают этот баланс, выделяют цитокины и вызывают поражения остеобластического, остеолитического или сочетанного типов [5]. К остеолитическому типу поражения приводит преобладание активности остеокластов, а к остеобластическому – остеобластов [6]. Так, при раке предстательной железы, в том числе и гормоно-рефрактерном, чаще наблюдают остеобластический тип поражения, который характеризуется неэффективной постройкой избыточной костной ткани. В исследовании Song-Chang Lin и соавт. зафиксирован повышенный уровень BMP4, выделяемого клетками РПЖ и действующего как паракринный фактор, побуждающий эндотелиальные клетки переходить в остеобласты [7]. При почечно-клеточном раке фиксируют оба типа поражения с незначительным превалированием остеолитического. Независимо от типа повреждения, исход заболевания у пациентов обычно одинаков, а клиническая картина включает сильную боль в костях, патологические переломы, гиперкальциемию, анемию, нестабильность позвоночника, сдавление спинного мозга и нервов [8].

Актуальной проблемой в изучении механизмов метастазирования в костную ткань является отсутствие животной модели, подходящей для воспроизведения их в опыте [9]. В исследовании M. Landgraf и соавт. (2019) использовалась гуманизированная модель мыши. J. Simmons и соавт. (2015) предлагают использовать мышей линий 786-O/luc и RBM1 для исследования кост-

ных метастазов при почечно-клеточном раке ввиду успешного моделирования костных метастазов остеолитического типа [10].

Молекулярный механизм развития костных метастазов

Молекулярный механизм развития костных метастазов связан с комплексом показателей, в которые включены ростовые факторы, SIBLING-белки, система цитокинов RANKL/RANK/OPG, источниками которых являются иммунные клетки, клетки опухолевого микроокружения, а также минерализованная костная ткань. Опухолевые клетки нарушают нормальную физиологию кости, что приводит к высвобождению факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста β (TGF- β), активин, фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста, полученный из тромбоцитов (PDGF), и инсулиноподобный фактор роста (IGF) во внеклеточный матрикс, которые стимулируют рост опухолевых клеток и способствуют дальнейшему разрушению кости (см. рис.) [11].

Опухолевые клетки активно рекрутируют клеточное микроокружение, включая стволовые клетки, клетки воспаления и опухоль-ассоциированные фибробласты на поддержку собственного роста [12, 13]. Суперсемейство трансформирующих факторов роста β (TGF- β) контролирует многочисленные процессы в клетке, такие как пролиферация, дифференцировка и апоптоз [14]. В то же время он является одним из наиболее распространенных факторов роста в кости, высвобождаемых во время ее остеокластической резорбции. Существует двойственность его влияния, названная парадоксом TGF- β : в предзлокачественных клетках TGF- β в основном функционирует как опухолевый супрессор, тогда как на поздних стадиях рака передача сигналов TGF- β способствует инвазии и метастазированию [15].

Исследования последних лет позволяют предположить, что небольшие интегрин N-связывающие гликопротеины (SIBLING) могут опосредовать многие виды активности, необходимые для метастазирования в кости. Было высказано предположение, что высокая экспрессия SIBLING связана с более высоким риском метастазирования в кость, включая рак молочной железы и простаты [16].

Физиологическая роль SIBLING – морфогенез кости. Семейство SIBLING состоит из пяти известных в настоящее время белков – сиалопротеина кости (BSP), остеопонтина (OPN), матричного белка 1 дентина (DMP1), фосфингликопротеина дентина (DSPP) и матричного внеклеточного фосфогликопротеина (MEPE). Три члена семейства SIBLING: костный сиалопротеин (BSP); остеопонтин (OPN); и белок дентина матрикса 1 (DMP1) способны связываться и взаимодействовать со специфичными к ним матричными металлопротеиназами (MMP) BSP-MMP2; OPN-MMP3; DMP1-MMP9, являющимися протеолитическими ферментами, участвующими в миграции раковых клеток, инвазии

и метастазировании [17]. Остеопонтин (OPN) способен связываться с интегринами и CD44, различные изоформы которого продуцируются альтернативным сплайсингом пре-мРНК и обнаруживаются в раковых клетках. Таким образом, OPN может активировать внутриклеточные пути для регуляции экспрессии генов иммунной системы, а также повышать экспрессию NF-κB через усиление деградации IκBα [18]. Цитокиновая система RANKL/RANK/OPG является универсальным регулятором процессов ремоделирования кости [19]. Рецептор активатор ядерного фактора NF-κB (RANK) экспрессируется на остеокластах. При его связывании с лигандом рецептора активатора ядерного фактора NF-κB (RANKL), секретируемым остеобластами, происходит активация остеокластов через NF-κB и Jun N-терминальные киназы, приводящая к активации остеолита. Рецептор-ловушка остеопротегерин (OPG) связывает RANKL и служит ингибитором резорбции. Для активации дифференцировки остеокластов необходимы RANKL и макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF). При костной резорбции из матрикса высвобождаются матриксные металлопротеиназы-1, -9 (MMP-1, MMP-9), интерлейкины-6, -8 (IL-6, IL-8) и факторы роста эндотелия сосудов (VEGF). В ряде исследований фиксируется высокий уровень экспрессии RANKL в метастатических тканях опухоли предстательной железы, а ингибирование его приводит к снижению инвазивного потенциала опухолевых клеток [20].

RON-рецепторная тирозинкиназа была открыта при исследованиях популяции макрофагов как рецептор к белку, стимулирующему макрофаги, в последние годы показана его важная роль в инициации и развитии эпителиальных раков [21]. В исследовании N. Brown и соавт. (2018) показано, что RON-рецепторная тирозинкиназа высоко экспрессируется в большинстве гормонорезистентных форм рака простаты, в то время как потеря RON повышает чувствительность опухоли к андрогенной депривации [22]. Избыточная экспрессия RON приводит к активации онкогенных транскрипционных факторов β-катенина и NF-κB, способных к активации генов, в нормальной клетке реагирующих на AR, и в условиях депривации поддерживают устойчивый к кастрации рост [23].

Структурное и физиологическое сходство паратиреоидного гормон-родственного белка с паратиреоидным гормоном определило его название, но, в отличие от паратгормона, паратиреоидный гормон-родственный белок синтезируется не только в парашитовидных железах, но и во многих тканях организма, как нормальных, так и трансформированных [24]. Известны три изоформы белка, кодируемые одним геном и образующиеся в результате альтернативного сплайсинга. Отмечается плейотропность его действия при злокачественных новообразованиях, а также участие в процессах метастазирования при РМЖ и РПЖ за счет стимуляции остеокластов, однако его экспрессия не является универсальным показателем [25].

Особенности метастатического рака простаты

Приблизительно 1,7–11,9% больных раком предстательной железы имеют метастазы в кости при постановке первичного диагноза, заболеваемость значительно варьируется в разных странах и регионах, что может быть связано с принятием различной политики скрининга простатоспецифического антигена (ПСА) [26]. Общепринятая стратегия лечения рака предстательной железы на ранней стадии включает хирургическое удаление, химиотерапию и андрогенодепривационную терапию (АДТ) [27]. Однако при появлении метастазов в кости эффективность химиотерапии заметно снижается. В то же время у большинства пациентов рак предстательной железы в конечном счете трансформируется в устойчивый к АДТ рак предстательной железы, и на этой стадии пациенты почти всегда имеют метастазы в кости, а их предпочтительная локализация – позвонки. Впоследствии это приводит к спонтанным переломам и сдавлению спинного мозга. Повышенная экспрессия RANKL зафиксирована при РПЖ, РП и некоторых других солидных опухолях. Воздействие RANKL на клеточные линии некоторых опухолей вызывает индукцию таких факторов, как матриксные металлопротеиназы-1 и -9, ICAM-1, IL-6, IL-8, а также фактор роста эндотелия сосудов VEGF, способствующих миграции и инвазии опухолевых клеток.

Развитие рака предстательной железы также тесно связано с повреждением нормальной транскрипционной сети в результате нерегулируемой экспрессии и появлением мутантных форм рецептора андрогенов (AR). В общей картине механизмы роста и прогрессии опухоли включают андрогенозависимые и андрогенонезависимые пути. Первый путь реализуется посредством связывания дигидротестостерона с AR. Полученный комплекс мигрирует в ядро, где оказывает влияние на транскрипцию контролируемых генов. Путь NF-κB, являясь медиатором иммунного воспаления в клетке, играет важную роль в хронической воспалительной реакции при раке предстательной железы, повышая общую выживаемость клеток и пролиферацию [28].

Было показано, что экспрессия рецептора активатора ядерного фактора NF-κB (RANK) повышена при злокачественной патологии предстательной железы по сравнению с аденомой, при этом более высокая экспрессия фиксируется при метастатическом РПЖ по сравнению с локализованными формами [29]. На сегодняшний день блок деятельности остеокластов бифосфонатами и ингибирование пути RANK/RANKL получили особое распространение в подходе к лечению метастатического РПЖ [30]. Помимо этого, в клинической практике существуют такие подходы, как применение комбинации препаратов таксана и кортикостероидов, препарат деносумаб, нейтрализующий RANKL, и золедроновая кислота, являющаяся бифосфонатом. Оба подхода к ингибированию остеолита – блокировка остеокластов бифосфонатами и связывание RANKL показывают низкую эффективность терапии, несмотря

на то что бифосфонаты в какой-то мере оказывают непосредственное цитотоксическое действие на опухолевые клетки, снижают адгезию клеток на костной ткани и инвазию. Препарат сипулейсел-Т был первым препаратом иммунотерапии, одобренным Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA) для метастатического рака предстательной железы [31]. Механизм действия этого препарата состоит в повышении заметности клеток опухоли для цитотоксических Т-лимфоцитов. Многолетнее статистическое исследование показывает, что препарат имеет ряд тяжелых побочных эффектов, значительно влияющих на качество жизни пациентов [32].

Особенности метастатического рака молочной железы

Рак молочной железы, как известно, классифицируется на биологические подтипы – люминальный А (LUMA), люминальный В (LUMB 1, LUMB 2), HER2-положительный (HER2+), базально-подобный и тройной негативный рак молочной железы (TNBC).

Было показано, что кость является наиболее частым регионом метастазирования для люминальных подтипов А и В 1, являющихся положительными по эстрогеновому рецептору (ER). В исследовании С. Arciero и соавт. (2019) отмечено, что ER+/HER2+ РМЖ более склонен к метастазированию в кости, чем ER-/HER2+ [33]. Этот факт указывает на важную роль эстрогенов во взаимоотношениях «рак – кость». Дефицит эстрогенов у женщин, как и андрогенов у мужчин, способен приводить к патологическим состояниям костей, поскольку оба подтипа рецептора эстрогена ER-α и ER-β экспрессируются на остеобластах и остеокластах. В эксперименте было отмечено, что генетический ER-α – нокаут у мышей приводил к значительной потере кортикальной костной массы, а ER-β – трабекулярной [34].

Особенности метастатического рака почки

Костные метастазы возникают у 30 % пациентов с диагнозом «почечно-клеточный рак почки» [35]. В метастазирующей опухоли зафиксирована более высокая экспрессия интегрина α5 и компонентов пути АКТ, а сами метастазирующие клетки имеют более высокую адгезию к фибронектину и коллагену I типа, активно вовлеченным в процесс эпителиально-мезенхимального перехода [36, 37]. Накоплены данные о роли CXС-хемокинов в онкогенезе, пролиферации, метастазировании и инвазии опухолевых клеток. Отмечается высокая экспрессия CX3CL1 в тканях позвоночных метастазов при раке почки, показана роль этого хемокина в процессах миграции опухолевых клеток *in vitro* [38, 39].

В мПКР мутация VHL приводит к HIF-зависимой активации CXCR 4, а экспрессия CXCR 4 предсказывает плохую выживаемость больных [40]. В канце-

рогенезе светлоклеточных карцином почки зачастую происходит инактивация VHL, белка, производящего убиквитинизацию HIF-а в условиях нормоксии и, следовательно, опосредует его дальнейшую протеасомную деградацию. Однако в отсутствии VHL HIF-а связывается с HIF-В, транслоцируется в ядро и активирует экспрессию генов *HRE* (HIF responsible region). К ним относится, например, ген *VEGF-A*, продуктом которого является ростовой фактор VEGF, повышающий плотность сосудов и риск метастазирования. Q. Zeng и соавт. (2019) в своем исследовании продемонстрировали, что случаи мПКР с низкой экспрессией CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5 и CXCL13 были достоверно связаны с лучшей общей выживаемостью больных [41].

Имеются данные о вовлечении рецептора андрогена (AR) в прогрессию ПКР благодаря участию в сигнальном пути АКТ → NF-κВ → CXCL5 [42]. За последнее десятилетие достигнут большой прогресс в терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). Показано, что препараты, нацеленные на ингибирование VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGFR-α и PDGFR-β), контрольных точек иммунного ответа, PD-1 и PD-L1, а также их комбинации значительно повышают общую выживаемость. Однако полная ремиссия и излечение все еще остаются редким явлением при данном заболевании [43, 44, 45]. Сунитиниб и пазопаниб – примеры препаратов, являющихся многоцелевыми ингибиторами тирозинкиназ. Они одобрены FDA и внедрены в клиническую практику для терапии мПКР в США, Австралии и некоторых странах Европы. Действующее вещество сунитиниб было зарегистрировано на территории Российской Федерации в 2007 году, включено в перечень жизненно важных лекарственных препаратов и защищено патентом до 2022 года [46, 47].

Заключение

Существуют различные типы поражений костной ткани при метастатических злокачественных новообразованиях – остеолитические и остеобластические. Превалирующий тип поражения определяется продукцией молекулярных факторов, усиливающих дифференцировку клеток-предшественников в остеобласт или остеокласт. К таким факторам относятся SIBLING-белки, система цитокинов RANKL/RANK/OPG, CXС-хемокины, факторы роста TGF-β, PDGF, IGF. В механизме метастазирования РПЖ и РМЖ особая роль отведена гормонам. Так, дефицит эстрогенов у женщин, как и андрогенов у мужчин, способен вызывать патологию костной ткани.

Разнообразие костей по форме, локализации и составу, а также невозможность полноценного воспроизведения метастазов в кости в исследовательских условиях значительно усложняют процесс изучения и понимания их механизма. Однако на сегодняшний день накоплены обширные данные о роли ростовых факторов, цитокинов и гормональной рецепции в патогенезе данного заболевания.

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019; С. 250. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Condition of the oncology aid to the population of Russia in 2018. M. edition: P. Hertsen Moscow Oncology Research Center, branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2019; p. 250 (In Rus)]
- Zhang X. Interactions between cancer cells and bone microenvironment promote bone metastasis in prostate cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2019; 39 (1): 76. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0425-1>
- Wong E.C.L., Kapoor A. Does Bone-targeted Therapy Benefit Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma? *Transl Oncol*. 2020; 13 (2): 241–244. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.10.009>
- Xiang L., Gilkes D.M. The Contribution of the Immune System in Bone Metastasis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (4): 999. <https://doi.org/10.3390/ijms20040999>
- Chen S.C., Kuo P.-L. Bone Metastasis from Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (6): 987. <https://doi.org/10.3390/ijms17060987>
- Quayle L., Ottewill P.D., Holen I. Bone Metastasis: Molecular Mechanisms Implicated in Tumour Cell Dormancy in Breast and Prostate Cancer. *Current Cancer Drug Targets*. 2015; 15 (6): 469–80. <https://doi.org/10.2174/15680096150506092443>
- Lin S.-C., Yu-Lee L.-Y., Lin S.-H. Osteoblastic Factors in Prostate Cancer Bone Metastasis. *Curr Osteoporos Rep*. 2018; 16 (6): 642–647. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0480-6>
- Yang M., Liu C., Yu X. Skeletal-related adverse events during bone metastasis of breast cancer: current status. *Discov Med*. 2019; 27 (149): 211–220
- Simmons J.K., Hildreth B.E., Supasvhad W., Elshafae S.M., Hassan B.B., Dirksen W.P., Toribio R.E., Rosol T.J. Animal Models of Bone Metastasis. *Vet Pathol*. 2015; 52 (5): 827–841. <https://doi.org/10.1177/0300985815586223>
- Landgraf M., Lahr C.A., Sanchez-Herrero A., Meinert C., Shokoohmand A., Pollock P.M., Hutmacher D.W., Shafiee A., McGovern J.A. Humanized bone facilitates prostate cancer metastasis and recapitulates therapeutic effects of zoledronic acid in vivo. *Bone Research*. 2019; 7: 31. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0092-5>
- Mandal C.C. Cancer and Bone Metastasis. *Front. Endocrinol*. 2019; 10: 852. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00852>
- Zhang L., Gong Z. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Bone Metastases from Lung Cancer. *Med Sci Monit*. 2017; 23: 4087–4094. <https://doi.org/10.12659/MSM.902971>
- Fornetti J., Welm A., Godwin A.K., Stewart S.A. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *JBM*. 2018; 33 (12): 2099–2113. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3618>
- Xie F., Ling L., van Dam H. et al. TGF- β signaling in cancer metastasis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2018; 50 (1): 121–132. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmx123>
- Karlsson T., Sundar R., Widmark A. Osteoblast-derived factors promote metastatic potential in human prostate cancer cells, in part via non-canonical transforming growth factor β (TGF- β) signaling. *Prostate*. 2018; 78 (6): 446–456. <https://doi.org/10.1002/pros.23489>
- Kruger T.E., Miller A.H., Godwin A.K. et al. Bone Sialoprotein and Osteopontin in Bone Metastasis of Osteotropic Cancers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014; 89 (2): 330–341. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.08.013>
- Wieczorek E., Jablonska E., Wasowicz W. et al. Matrix metalloproteinases and genetic mouse models in cancer research: a mini-review. *Tumour Biol*. 2015; 36 (1): 163–175. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2747-6>
- Zhao H., Chen Q., Alam A., Cui J., Suen K.C. et al. The role of osteopontin in the progression of solid organ tumour. *Cell Death Dis*. 2018; 9 (3): 356. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0391-6>
- Infante M., Fabi A., Cognetti F. et al. RANK/RANKL/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38: 12. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-1001-2>
- Li X., Liu Y., Wu B. et al. Potential role of the OPG/RANK/RANKL axis in prostate cancer invasion and bone metastasis. *Oncol Rep*. 2014; 32 (6): 2605–11. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3511>
- Brown N.E., Sullivan C., Waltz S.E. Therapeutic Considerations for ROR Receptor Expression in Prostate Cancer. *EMS Cancer Sci J*. 2018; 1 (1): 003.
- Brown N.E., Paluch A.M., Nashu M.A. Tumor Cell Autonomous ROR Receptor Expression Promotes Prostate Cancer Growth Under Conditions of Androgen Deprivation. *Neoplasia*. 2018; 20 (9): 917–929. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.07.003>
- Andrade K., Fornetti J., Ling Zhao L. et al. ROR kinase: A target for treatment of cancer-induced bone destruction and osteoporosis. *Sci Transl Med*. 2017; 9 (374): eaai9338. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aai9338>
- Huang D.C., Yang X.F., Ochietti B. et al. Parathyroid Hormone-Related Protein: Potential Therapeutic Target for Melanoma Invasion and Metastasis. *Endocrinology*. 2014; 155 (10): 3739–3749. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1803>
- Frieling J.S., Lynch C.C. Proteolytic Regulation of Parathyroid Hormone-Related Protein: Functional Implications for Skeletal Malignancy. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (11): 2814. <https://doi.org/10.3390/ijms20112814>
- Zhao F., Wang J., Chen M. et al. Sites of synchronous distant metastases and prognosis in prostate cancer patients with bone metastases at initial diagnosis: a population-based study of 16,643 patients. *Clin Transl Med*. 2019; 8: 30. <https://doi.org/10.1186/s40169-019-0247-4>
- Frieling J.S., Basanta D., Lynch C.C. Current and Emerging Therapies for Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer Control*. 2015; 22 (1): 109–120. <https://doi.org/10.1177/107327481502200114>
- Спирина Л.В., Горбунов А.К., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Слонимская Е.М. Связь молекулярных маркеров с эффективностью и временем ответа на андрогендепривационную терапию у больных раком предстательной железы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2019; 6 (1): 44–48. [Spirina L.V., Gorbunov A.K., Kondakova I.V., Usynin E.A., Slonimskaya E.M. Association between the molecular markers, effect and time of response to the androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Advances in Molecular Oncology*. 2019; 6 (1): 44–48. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2019-6-1-44-48>
- Ohtaka M., Kawahara T., Mochizuki T., Takamoto D. RANK/RANKL expression in prostate cancer. *Int J Surg Case Rep*. 2017; 30: 106–107. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.11.042>
- Christoph F., König F., Lebentrau S. et al. RANKL/RANK/OPG cytokine receptor system: mRNA expression pattern in BPH, primary and metastatic prostate cancer disease. *World J Urol*. 2018; 36 (2): 187–192. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2145-y>
- Handy C.E., Antonarakis E.S. Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer: novel insights and future directions. *Future Oncol*. 2018; 14 (10): 907–917. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0531>
- Dores G.M., Bryant-Genevier M., Perez-Vilar S. Adverse Events Associated With the Use of Sipuleucel-T Reported to the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System, 2010–2017. *JAMA Netw Open*. 2019; 2 (8): e199249. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.9249>
- Arciero C.A., Guo Y., Jiang R., Behera M. ER+/HER2+ Breast Cancer Has Different Metastatic Patterns and Better Survival Than ER-/HER2+ Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2019; 19 (4): 236–245. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.02.001>
- Bado I., Gugala Z., Fuqua S.A.W., Zhang X.H.-F. Estrogen Receptors in Breast and Bone: from Virtue of Remodeling to Villainess of Metastasis. *Oncogene*. 2017; 36 (32): 4527–4537. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.94>
- Chen S.C., Kuo P.L. Bone Metastasis from Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (6): 987. <https://doi.org/10.3390/ijms17060987>
- Emily C.L., Wong A.K. Does Bone-targeted Therapy Benefit Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma? *Transl Oncol*. 2020; 13 (2): 241–244. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.10.009>
- Haber T., Jöckel E., Roos F.C. Bone Metastasis in Renal Cell Carcinoma is Preprogrammed in the Primary Tumor and Caused by Akt and Integrin $\alpha 5$ Signaling. *J Urol*. 2015; 194 (2): 539–546. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.079>
- Liu W., Bian C., Liang Y., Chen Q. et al. CX3CL1: a potential chemokine widely involved in the process of spinal metastases. *Oncotarget*. 2017; 8 (9): 15213–15219. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14773>
- Yao X., Qi L., Chen X., Du J., Zhang Z., Liu S. Expression of CX3CR1 associates with cellular migration, metastasis, and prognosis in human clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2014; 32: 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.12.006>
- Lerano C., Santagata S., Napolitano M., Guardia F. et al. CXCR4 and CXCR7 transduce through mTOR in human renal cancer cells. *Cell Death Dis*. 2014; 5 (7): e1310. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.269>
- Guan Z., Li C., Fan J., He D., Li L. Androgen receptor (AR) signaling promotes RCC progression via increased endothelial cell proliferation and recruitment by modulating Akt $\rightarrow$ NF- κ B $\rightarrow$ CXCL5 signaling. *Sci Rep*. 2016; 6: 37085. <https://doi.org/10.1038/srep37085>
- Zeng Q., Sun S., Li Y. et al. Identification of Therapeutic Targets and Prognostic Biomarkers Among CX3C Chemokines in the Renal Cell Carcinoma Microenvironment. *Front Oncol*. 2019; 9: 1555. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01555>
- Venkatesan P. Intermittent sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *The Lancet Oncology*. 2017; 18 (3): e139. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30082-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30082-7)
- Varkaris A., Xu W., Davis R.B. et al. Combining Immune Checkpoint and VEGFR Inhibition in Favorable Risk and Elderly Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; pii: S1558-7673(19)30367-2.
- Cihan Y.B. Effectiveness of pazopanib and SBRT in metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2018; 36 (11): 1797–1798. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2323-6>
- Grimm M.O., Leucht K., Grünwald V. et al. New First Line Treatment Options of Clear Cell Renal Cell Cancer Patients with PD-1 or PD-L1 Immune-Checkpoint Inhibitor-Based Combination Therapies. *Clin Med*. 2020; 9 (2): pii: E565. <https://doi.org/10.3390/jcm9020565>
- Алексеев Б.Я., Шевчук И.М., Каприн А.Д. Возможность индивидуально-го подхода в выборе 2-й линии таргетной терапии при метастатическом почечно-клеточном раке. *Онкоурология*. 2018; 2: 68–78. [Aleksseev B.Y., Shevchuk I.M., Kaprin A.D. Individual approach in choosing second-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Urology*. 2018; 14 (2): 68–78. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-68-78>

Для цитирования: Ковалева И.В., Спирина Л.В., Горбунов А.К., Усынин Е.А. Молекулярные механизмы развития костных метастазов (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2020; (38):41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-41-45>.

For citation: Kovalyova I.V., Spirina L.V., Gorbunov A.K., Usynin E.A. Molecular mechanisms of osteotropic cancer metastasis (literature review). *Medical alphabet*. 2020; (38): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-41-45>.



Трастузумаб + FOLFOX6/FLOT в качестве периперационной терапии HER2-позитивного резектабельного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода: исследование RussTrastPractik (промежуточный анализ)

Р. В. Орлова, д.м.н., гл. специалист по клинической онкологии¹, зав. кафедрой онкологии медицинского факультета²

Н. П. Беляк, к.м.н., врач-онколог отделения № 11 (химиотерапевтическое)¹, ассистент кафедры онкологии медицинского факультета²

С. И. Кутукова, к.м.н., врач-онколог отделения № 11 (химиотерапевтическое)¹, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии³

Н. В. Жукова, к.м.н., зав. отделением № 13 (химиотерапевтическое)¹, ассистент кафедры онкологии медицинского факультета²

И. В. Авраменко, зав. отделением № 11 (химиотерапевтическое)¹

А. В. Андросова, врач-онколог отделения № 11 (химиотерапевтическое)¹

А. Е. Жукова, врач-онколог отделения № 13 (химиотерапевтическое)¹

А. К. Иванова, врач-онколог отделения № 11 (химиотерапевтическое)¹

Н. В. Попова, врач-онколог отделения № 11 (химиотерапевтическое)¹

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Trastuzumab + FOLFOX6/FLOT as perioperative therapy for HER2-positive resectable gastric cancer and cardioesophageal transition: RussTrastPractik study (interim analysis)

R. V. Orlova, N. P. Belyak, S. I. Kutukova, N. V. Zhukova, I. V. Avramenko, A. V. Androsova, A. E. Zhukova, A. K. Ivanova, N. V. Popova

City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg State University, First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Цель. Оценить эффективность и безопасность трастузумаба в сочетании со схемой FLOT/FOLFOX в периперационном лечении операбельного HER2-положительного местнораспространенного рака желудка. **Методы.** 15 пациентов были включены в две группы; 4 пациента получали лечение в режиме трастузумаб (Гертикад®; БИОКАД) + FLOT, а 11 пациентов – в режиме трастузумаб (Гертикад®, БИОКАД) в сочетании с FOLFOX. Первичной конечной точкой была частота снижения стадии заболевания, степени регрессии опухоли (TRG), изменение статуса HER2 опухоли, безрецидивная и общая выживаемость. **Результаты.** Трастузумаб в сочетании с FLOT/FOLFOX обладает хорошим терапевтическим эффектом и профилем безопасности при периперационном лечении пациентов с операбельным HER2-положительным распространенным раком желудка (полный регресс опухоли [TRG1] был морфологически подтвержден у 20% пациентов, отсутствие патоморфоза или его минимальные проявления [TRG3/TRG4] – у 40% пациентов, у 40% пациентов удалось достичь значительной патоморфологической регрессии опухоли [TRG2]). Кроме того, режим «трастузумаб + FLOT» дает лучший результат в отношении частоты регресса опухоли, чем режим «FOLFOX + трастузумаб» (снижение стадии заболевания cN+/ypN0 в группе T + FLOT составляло 100%, тогда как в группе T + FOLFOX – только 30,0%). HER2-статус опухоли меняется на фоне предоперационной ПХТ с включением трастузумаба (была выявлена потеря гиперэкспрессии белка HER2/neu у 60% пациентов).

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка, гиперэкспрессия HER2/neu, НАПХТ.

Summary

Objective. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of trastuzumab in combination with the FLOT/FOLFOX regimen in the perioperative treatment of resectable HER2-positive locally advanced gastric cancer. **Methods.** 15 patients were included in two groups; 4 patients were treated with trastuzumab (Herticad®, BIOCAD) + FLOT and 11 patients were treated with trastuzumab (Herticad®, BIOCAD) in combination with FOLFOX. The primary endpoint was incidence of disease stage reduction, tumor regression rate (TRG), change in HER2 tumor status, disease-free and overall survival. **Results.** Trastuzumab in combination with FLOT/FOLFOX has a good therapeutic effect and a safety profile in the perioperative treatment of patients with resectable HER2-positive advanced gastric cancer (complete tumor regression [TRG1] was morphologically confirmed in 20% of patients, no pathomorphosis or minimal manifestations [TRG3/TRG4] in 40% of patients, in 40% of patients it was possible to achieve significant pathomorphological tumor regression [TRG2]). In addition, trastuzumab + FLOT gives better results in terms of tumor regression rate than FOLFOX + trastuzumab (cN+/ypN0 disease stage reduction in the T + FLOT group was 100%, whereas in the T + FOLFOX group it was only 30.0%). The HER2 status of the tumor changes against the background of preoperative PCT with the inclusion of trastuzumab (a loss of HER2/neu protein overexpression was detected in 60% of patients).

Key words: locally advanced gastric cancer, HER2/neu overexpression, neoadjuvant chemotherapy.

По результатам многочисленных исследований, мы знаем, что уровень гиперэкспрессии белка HER2 у больных метастатическим раком желудка составляет от 7,3 до 22,1 % [1, 2].

Моноклональное антитело против HER2 – трастузумаб в сочетании с химиотерапией цисплатин-фторпиридином является стандартным методом лечения HER2-положительного метастатического рака желудка (РЖ), требую рутинного тестирования статуса HER2 у всех пациентов в метастатической стадии [3]. Таргетирование HER2 при ранней стадии заболевания в настоящее время изучается.

При раке молочной железы HER2(+) добавление трастузумаба к стандартной неоадьювантной химиотерапии значительно улучшило как частоту патологического полного ответа, так и выживаемость без прогрессирования [4]. Однако возникает вопрос: может ли трастузумаб при периперационной химиотерапии дополнительно улучшить результаты лечения у пациентов с резектабельным раком желудка, и он остается одним из основных открытых вопросов в текущем алгоритме ведения пациентов с РЖ. Хотя ряд текущих клинических исследований пытаются ответить на этот вопрос, окончательных результатов не сообщалось. Из доступных в публикациях материалах имеются данные немецкого исследования HER-FLOT, опубликованного на конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2014 году, сообщающие что четыре цикла трастузумаба в сочетании с неоадьювантной химиотерапией в режиме FLOT приводят к резекции R0 у 93 % пациентов и в 23 % случаев позволяют достичь полного патоморфологического регресса опухоли (pCR). Испанское исследование NEONX, опубликованное на совещании ASCO в 2015 году, показало, что трастузумаб в сочетании с режимом XELOX для лечения операбельного рака желудка дает частоту объективного ответа 39 % и частоту полных регрессов 8 %. Тем не менее для подтверждения эффективности по-прежнему необходимы крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования III фазы [5]. Текущие международные клинические исследования периперационной терапии резектабельного РЖ и кардиоэзофагеального перехода представлены в таблице 1.

После публикации одного из первых исследований по НАПХТ MAGIC в 2006 году резекция/гастрэктомия в объеме D2 и периперационная химиотерапия эпирубицином, цисплатином и 5-ФУ(ЕCF) стали стандартом лечения в Европе для пациентов с операбельным раком желудка в клинической стадии от T1N + M0 до T4N + M0 [6]. Влияние HER2-статуса опухоли на прогноз и ре-

зультаты лечения от периперационной химиотерапии при раннем раке желудка также оценены в подгрупповом анализе исследования MAGIC.

Результаты HER2-тестирования были доступны у 217 из 244 биопсийных образцов и у 15 из 217 (7 %, 95 % ДИ: 4–11 %) были положительными. Из образцов опухоли после проведенной резекции желудка у 34 из 332 были ИГХ3 + или ИГХ2 + / BDISH+ – положительными (10,2 %). Еще 13 из 332 продемонстрировали амплификацию гена HER2 (BDISH $\geq$ 2) без гиперэкспрессии белка (ИГХ1+).

Статус HER2 в биоптатах первичной опухоли до лечения и образцах после резекции был конкордантным в 145 из 156 (93 %) случаев. В случаях несоответствия гиперэкспрессия HER2 встречалась чаще, чем потеря экспрессии. Девять пациентов были HER2-отрицательными при первичной биопсии, но положительными после резекции, тогда как только два образца опухоли были HER2-положительными при биопсии, но отрицательными по образцу после резекции [7].

Сообщалось, что амплификация гена HER2 предсказывает пользу от назначения антрациклиновой терапии в исследованиях рака молочной железы. В анализе исследования MAGIC предполагаемая польза от химиотерапии в режиме ECF у HER2-положительных и отрицательных пациентов была одинаковой (HR = 0,74 и 0,58 соответственно). Статус HER2 опухоли перед лечением не был ни прогностическим, ни предиктивным в отношении химиотерапии фактором (HER2-положительный HR = 0,74 [0,14–3,77]; HER2-отрицательный HR = 0,58 [0,41–0,82]; p = 0,70). Однако возможности прогностического анализа были ограничены небольшим количеством HER2-положительных образцов до лечения.

Целью нашего исследования было оценить эффективность и безопасность применения трастузумаба в сочетании со схемой FLOT/FOLFOX в периперационном лечении операбельного HER2-положительного местнораспространенного рака желудка.

Материалы и методы

С мая 2018 года в проспективное исследование включено 17 пациентов, в настоящее время к анализу представлены клинические данные 15 пациентов с операбельным местнораспространенным HER2-положительным раком желудка, которые получали лечение в городском клиническом онкологическом диспансере Санкт-Петербурга. Критериями включения пациентов в исследование были: 1) возраст старше 18 лет; 2) верифицированная аденокарцинома

Таблица 1
Текущие исследования НАПХТ при HER2-позитивном раке желудка

Исследование	Популяция пациентов	Исследуемый режим
PETRARCA	T2–4, любое N или TN + M0	FLOT против FLOT + pertuzumab + trastuzumab
INNOVATION	HER2+–резектабельный рак желудка	XT vs XT+ трастузумаб
PERIHER	T2N2–3, T3/T4aN+, T4bN любое	XELOX против XELOX + трастузумаб
Trigger	N+	SP против SP + трастузумаб
NCT03229096	T3–4N любое M0	SOX против SOX + трастузумаб



Рисунок 1. Дизайн исследования.

желудка с гиперэкспрессией HER2/neu, подтвержденной с помощью иммуногистохимического анализа (ИГХ) как HER2 (3+); 3) стадирование заболевания с помощью компьютерной томографии (КТ) и (или) магнитно-резонансной томографии (МРТ) без данных за наличие отдаленных метастазов и с глубиной инвазии опухоли $\geq$ cT1 и cN+, cM0; 4) после обсуждения в условиях мультидисциплинарного консилиума все пациенты были расценены как кандидаты для проведения радикального хирургического вмешательства, и им было показано проведение периоперационной химиотерапии; 5) оценка общего статуса пациентов (ECOG) в пределах 0–2; 6) пациенты без выраженной сердечной недостаточности, явных отклонений в кроветворении, функции печени и почек, без серьезных осложнений и нормального функционирования других органов и систем; 6) подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании вошли 13 (86,7%) мужчин и 2 (13,3%) женщины в возрасте от 30 до 80 лет, средний возраст пациентов составил $61,87 \pm 3,55$ года (95% ДИ: 54,26–69,47).

У 5 (33,3%) пациентов первичная опухоль располагалась в области кардиоэзофагеального перехода, у 10 (66,7%) больных – в области тела желудка. Гистологически биопсийные образцы были представлены: муцинозной аденокарциномой – 1 (6,7%) случай, аденокарциномой G3–1 (6,7%) случай, аденокарциномой G2–13 (86,7%) случаев. Всем пациентам до включения в исследование была подтверждена гиперэкспрессия HER2/neu3+ путем проведения ИГХ.

Пятнадцать пациентов с HER2-положительным распространенным раком желудка были разделены на две группы по выбору врача, учитывая статус пациентов и их коморбидность. Пациенты первой группы получали лечение биосимиляр трастузумаба (Гертикад®) + FLOT ($n = 4$ [26,7%]), а пациенты второй – биосимиляр трастузумаба (Гертикад®) + FOLFOX ($n = 11$ [73,3%]). Применялись стандартные дозировки режима FLOT и FOLFOX6; трастузумаб вводился в дозе 6 мг/кг для первой инфузии (нагрузочная доза), 4 мг/кг для последующих циклов каждые 2 недели. КТ или МРТ выполнялись после четырех циклов лечения для оценки эффекта. Объем хирургического лечения

определялся в зависимости от расположения первичной опухоли (проксимальная, дистальная резекции или гастрэктомию в сочетании с лимфодиссекцией D2). Варианты последующего лечения были выбраны в соответствии с патоморфологическими результатами и повторной оценкой HER2-статуса в послеоперационном материале. Пациенты находились в хирургическом стационаре от 13 до 40 койко-дней, средний койко-день составил $22,93 \pm 1,84$ дня (95% ДИ: 18,98–26,89).

У 2 (13,3%) пациентов зарегистрированы послеоперационные осложнения: панкреатит, несостоятельность эзофаго-еюноанастомоза, перитонит и дефект анастомоза.

Тринадцать (86,7%) пациентов (1 пациент не получал ввиду послеоперационных осложнений, 1 – ввиду отказа от лечения) в послеоперационном периоде получали лечение по прежней схеме (четыре цикла FLOT или FOLFOX6 4); назначение трастузумаба в послеоперационном режиме варьировало от повторного изучения HER2-статуса. Пациенты, у которых в послеоперационном материале не выявлялась гиперэкспрессия белка, HER2/neu, получали полихимиотерапию без включения трастузумаба.

Первичной конечной точкой были частота снижения стадии заболевания, степень регрессии опухоли (TRG), безрецидивная выживаемость и общая выживаемость (ОВ). До и после неoadъювантной химиотерапии выполнялись КТ- или МРТ-обследования, определялись клинические стадии. По стадиям cTNM до неoadъювантной химиотерапии и pTNM после хирургического лечения оценивался эффект уменьшения стадии. Лечебный патоморфоз опухоли оценивался согласно критериям классификации Mandard, TRG1 относится к полной регрессии (полная, без остаточных опухолевых клеток) TRG2 – субтотальная, менее 10% остаточных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений), TRG3 (большое количество опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза, в диапазоне 10–50%), а TRG4 и TRG5 означают небольшую регрессию или отсутствие регрессии соответственно (опухолевые клетки преобладают над фиброзными изменениями, или отсутствуют признаки регрессии опухоли, отсутствует фиброз).

Таблица 2
Общая характеристика пациентов

Возраст, лет	Пол	Локализация опухоли	Гистологический тип	Клиническая стадия cTN1M	НАПХТ, режим	Токсичность на фоне НАПХТ	Редукция доз НАПХТ
67	Муж.	Тело	adCa G2	cT3N1M0	T + FOLFOX	Нейтропения IV ст.	Нет
57	Муж.	Тело	adCa G3, муцинозн.	cT3N1M0	T + FLOT	Нейтропения III ст.	Нет
58	Муж.	Тело	adCa G2	cT3N1M0	T + FLOT	Нейтропения IV ст., анемия III ст.	Редукция 25%
80	Муж.	Тело	adCa G2	cT3N2M0	T + FOLFOX	Нейтропения 2 ст, стоматит	Нет
73	Жен.	Тело	adCa G2	cT3N1M0	T + FOLFOX	Нейтропения I ст.	Нет
73	Муж.	Кардиальный отдел	adCa G2	cT3N1M0	T + FOLFOX	Нейтропения I ст.	Нет
65	Муж.	Тело	adCa G2	cT3N3M0	T + FOLFOX	Нет	Нет
70	Муж.	Кардиальный отдел	adCa G2	cT3N1M0	T + FOLFOX	Нейтропения IV ст, анемия II ст.	Редукция 25%
60	Муж.	Кардиальный отдел	adCa G2	cT2N1M0	T + FOLFOX	Нет	Нет
57	Муж.	Кардиальный отдел	adCa G2	cT4N1M0	T + FOLFOX	Нет	Нет
30	Жен.	Тело	adCa G3	cT3N3M0	T + FOLFOX	Нет	Нет
62	Муж.	Тело	adCa G2	cT3N1M0	T + FOLFOX	Нейтропения II ст.	Нет
78	Муж.	Тело	adCa G2	cT4N2M0	T + FOLFOX	Нет	Нет
37	Муж.	Кардиальный отдел	adCa G2	cT3N3M0	T + FLOT	Нейтропения IV ст.	Нет
61	Муж.	Тело	adCa G2	cT2N1M0	T + FLOT	Нет	Нет

Всем 15 пациентам была выполнена радикальная резекция желудка с лимфодиссекцией в объеме D2. Все пациенты подверглись R0-резекции.

Дизайн исследования представлен на *рисунке 1*.

Характеристики пациентов, включенных в исследование RussTrastPraktik, представлены в *таблице 2*.

Результаты исследования

Анализ данных показал, что полный регресс опухоли (TRG1) был морфологически подтвержден в послеоперационном материале у 3 (20,0%) пациентов. Отсутствие патоморфоза или его минимальные проявления (TRG3/TRG4) зарегистрированы у 6 (40,0%) больных, у 6 (40,0%) пациентов удалось достичь значительной патоморфологической регрессии опухоли (TRG2). Было обнаружено, что снижение стадии заболевания cN+/ypN0 в экспериментальной группе T + FLOT составляло 100%, тогда как в группе T + FOLFOX – только 30,0% (у 3 из 10 пациентов). Общая частота снижения стадии в исследовании среди всех больных составила 53,0%. Проведение повторной ИГХ на послеоперационном материале показало, что у 1 (6,7%) пациента сохранилась гиперэкспрессия белка HER2/neu (3+) (у пациента полностью отсутствовал лечебный патоморфоз опухоли), у 3 (20,0%) пациентов в послеоперационном материале зафиксирована неопределенная экспрессия белка 2+, что потребовало проведения FISH-исследования, в ходе которого у 2 (13,3%) пациентов обнаружена амплификация гена *HER2/neu*. У 8 (53,3%) пациентов в послеоперационном материале не обнаружено гиперэкспрессии HER2/neu, у 3 (20,0%) пациентов с полным ответом проведение повторной оценки статуса было невозможным. Таким образом, была выявлена по-

теря гиперэкспрессии белка HER2/neu на фоне НАПХТ с трастузумабом у 60% пациентов. Обобщенные данные промежуточного анализа представлены в *таблице 3*.

Обсуждение

Рак желудка – глобальная проблема общественного здравоохранения. Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения составляет всего 30%. Следовательно, необходимо идентифицировать новые эффективные методики лечения для улучшения прогноза пациентов. В настоящее время неоадьювантная терапия является стандартом первого этапа лечения при местнораспространенном раке желудка и многочисленные исследования подтвердили ее влияние на выживаемость пациентов. Трастузумаб – первый таргетный препарат, который, как было показано, значительно улучшает прогноз пациентов с метастатическим раком желудка, значимо не увеличивая токсичность химиотерапии. При раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2 добавление трастузумаба к стандартной неоадьювантной химиотерапии значительно улучшило как частоту патологического полного ответа, так и выживаемость без прогрессирования. Однако вопрос о том, возможно ли с помощью добавления трастузумаба в схему периоперационной химиотерапии улучшить результаты лечения у пациентов с местнораспространенным и операбельным раком желудка, остается одним из основных открытых вопросов в тактике лечения больных. Хотя ряд текущих клинических исследований пытались ответить на этот вопрос, окончательных результатов на сегодняшний день не сообщено. Кроме того, поскольку не всем пациентам возможно назначение агрессивного лечения с помощью режима FLOT, в настоящее время

Таблица 3

Промежуточные результаты лечения пациентов, включенных в исследование RussTrastPractik

Возраст, лет	Гистологический тип	cTN1M	pTNM	TRG (патоморфоз опухоли)	П/О HER2-статус	НАПХТ, режим	К/Д Хир.	П/о Осл.
67	adCa G2	cT3N1M0	ypT3N2M0	TRG4	3+	T + FOLFOX	25	Нет
57	adCa G3, муцинозн.	cT3N1M0	ypT2N0M0	TRG2	0	T + FLOT	18	Нет
58	adCa G2	cT3N1M0	ypT0N0M0	TRG1	–	T + FLOT	40	Панкреатит, несостоятельность эзофагоjejунальной анастомоза, перитонит
80	adCa G2	cT3N2M0	ypT2N2M0	TRG3	1+	T + FOLFOX	26	Нет
73	adCa G2	cT3N1M0	ypT2N2M0	TRG4	0	T + FOLFOX	28	Нет
73	adCa G2	cT3N1M0	ypT1N0M0	TRG3	1+	T + FOLFOX	16	Нет
65	adCa G2	cT3N3M0	ypT3N1M0	TRG2	1+	T + FOLFOX	25	Нет
70	adCa G2	cT3N1M0	ypT3N1M0	TRG3	2 + FISH +	T + FOLFOX	20	Нет
60	adCa G2	cT2N1M0	ypT0N0M0	TRG1	–	T + FOLFOX	30	Нет
57	adCa G2	cT4N1M0	ypT2N1M0	TRG2	0	T + FOLFOX	17	Нет
30	adCa G3	cT3N3M0	ypT3N0M0	TRG2	0	T + FOLFOX	27	Нет
62	adCa G2	cT3N1M0	ypT3N1M0	TRG3	2 + FISH+	T + FOLFOX	13	Нет
78	adCa G2	cT4N2M0	ypT2N2M0	TRG2	1+	T + FOLFOX	15	Нет
37	adCa G2	cT3N3M0	ypT0N0M0	TRG1	–	T + FLOT	26	Дефект анастомоза
61	adCa G2	cT2N1M0	ypT1N0M0	TRG2	2 + FISH–	T + FLOT	18	Нет

имеется ограниченная информация о возможности использования режима FOLFOX в периоперационном лечении. Таким образом, до сих пор неизвестно, подходит ли режим «трастузумаб в сочетании с ПХТ FLOT / FOLFOX» для периоперационного лечения HER2-положительного местнораспространенного рака желудка. Исследование показало, что частота полных ответов, выраженности патоморфоза и снижения стадии заболевания при применении комбинации FLOT с трастузумабом при лечении HER2-положительного распространенного рака желудка превышает достигнутые результаты при применении комбинации с режимом FOLFOX. Данные литературы показывают схожие результаты. Исследование, проведенное в Южной Корее, показало, что частота резекции R0 при применении режима T + FLOT составляла 96,5% [8]. Испанское исследование показало, что объективный ответ и контроль над заболеванием для группы применения трастузумаба в сочетании с режимом XELOX при лечении пациентов с местнораспространенным раком желудка составили 46,7 и 77,8% соответственно [9]. Поскольку пациенты с ypN+ имеют худшую ОВ, достижение статуса ypN0 является важным признаком, демонстрирующим эффективность предоперационной терапии рака желудка. Количество проанализированных случаев в нашем исследовании невелико; однако, основываясь на предварительных данных, мы обнаружили, что CN+/ypN0 T в группе применения T + FLOT является более ожидаемым, что делает этот режим лучшим методом комбинированного лечения резектабельного HER2-положительного рака желудка, предоставляя больше хирургических возможностей для пациентов.

Степень регрессии опухоли является важным показателем для оценки терапевтического эффекта неоадьювантной терапии. Клинические исследования уже

подтвердили, что неоадьювантная химиотерапия может снизить стадию местнораспространенного рака желудка, улучшить частоту резекции R0. Например, клиническое исследование II фазы NeoFLOT, проведенное в Германии, показало, что частота достижения полного патоморфоза опухоли (TRG1) составляла 20% для режима FLOT в качестве неоадьювантной химиотерапии резектабельной аденокарциномы желудка или пищеводно-желудочного перехода [10]. В нашем исследовании мы обнаружили, что патоморфоз TRG1 в группе FLOT + T был схожим (20%), а в группе использования режима FOLFOX+T не был достигнут ни у одного пациента, что может быть связано с конкретной популяцией HER2-положительных пациентов. В исследовании FLOT4-AIO частота полного регресса опухоли для режима FLOT была значительно выше, чем для исследования с применением режима ECF/ECX (16 и 6% соответственно) ($p = 0,02$) [11]. В настоящее время мы ожидаем результатов текущих клинических исследований INNOVATION и PETRARCA. Основная цель периоперационного лечения – увеличить выживаемость пациентов. Среднее время наблюдения в нашем исследовании составило 14,6 месяца, а одногодичная выживаемость – 100%. Трехлетняя выживаемость в предыдущих клинических исследованиях FLOT4-AIO составила 57%, что превосходило 45%, выявленные в клиническом исследовании MAGIC. Будет ли режим T + FLOT давать тенденцию к повышению выживаемости по сравнению с режимом T + FOLFOX, планируется оценить в ходе более длительного наблюдения за нашими пациентами. Интересным фактом также оказалось изменение HER2-статуса в процессе лечения, потеря гиперэкспрессии на фоне терапии трастузумабом произошла у 66,7% пациентов, что также является важным вкладом в планирование дальнейшей терапии больных в случае прогрессирования.

Заключение

Полученные данные могут свидетельствовать, что комбинацию trastuzумаба (Гертикад®, БИОКАД) в сочетании с FLOT/FOLFOX можно использовать в качестве неoadъювантного метода лечения резектабельного местнораспространенного HER2-положительного рака желудка. Этот режим позволяет добиться хорошей регрессии опухоли, что может повлиять на общую выживаемость пациентов при обеспечении достаточной безопасности. Полученные преимущества заслуживают клинического продвижения данного подхода у редкой популяции HER2-позитивных пациентов. Учитывая, что исследование является малочисленным ввиду редкости выявления позитивного HER2-статуса при раннем раке желудка, для подтверждения полученных результатов все еще необходимы дополнительные клинические исследования. Международные многоцентровые исследования INNOVATION и PETRARCA, возможно, приведут к появлению более значимых клинических данных в будущем.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Список литературы

1. Ruschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol*. 2012; 25 (5): 637–650. DOI: 10.1038/modpathol.2011.198
2. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Buttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008; 52 (7): 797–805. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x
3. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376 (9742): 687–697. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
4. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010; 375 (9712): 377–384. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4.
5. Zhu Z et al., Neoadjuvant therapy strategies for advanced gastric cancer: Current innovations and future challenges, *Chronic Diseases and Translational Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2020.03.004>
6. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastro-oesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355 (1): 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa055531
7. A.F.C. Okines, L. C. Thompson, D. Cunningham. Effect of HER2 on prognosis and benefit from peri-operative chemotherapy in early oesophago-gastric adenocarcinoma in the MAGIC trial. *Annals of Oncology* 24: 1253–1261, 2013. DOI: 10.1093/annonc/mds622
8. Kim YW, Kim MJ, Ryu KW, et al. A phase II study of perioperative S-1 combined with weekly docetaxel in patients with locally advanced gastric carcinoma: clinical outcomes and clinicopathological and pharmacogenetic predictors for survival. *Gastric Cancer*. 2016; 19 (2): 586–596. DOI: 10.1007/s10120-015-0490-3.
9. Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019; 83 (6): 1175–1181. DOI: 10.1007/s00280-019-03820-7.
10. Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V, et al. NeoFLOT: multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma—Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer*. 2015; 137 (3): 678–685. DOI:10.1002/ijc.29403.
11. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17 (12): 1697–1708. DOI: 10.1016/S1473-2045(16)30531-9.

Для цитирования: Орлова Р.В., Беляк Н.П., Кутукова С.И., Жукова Н.В., Авраменко И.В., Андросова А.В., Жукова А.Е., Иванова А.К., Попова Н.В. Трастузумаб + FOLFOX6/FLOT в качестве периоперационной терапии HER2-позитивного резектабельного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода: исследование RussTrastPractik (промежуточный анализ). *Медицинский алфавит*. 2020; (38): 46–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-46-51>.

For citation: Orlova R.V., Belyak N.P., Kutukova S.I., Zhukova N.V., Avramenko I.V., Androsova A.V., Zhukova A.E., Ivanova A.K., Popova N.V. Trastuzumab + FOLFOX6/FLOT as perioperative therapy for HER2-positive, resectable gastric cancer and cardioesophageal transition: RussTrastPractik study (interim analysis). *Medical alphabet*. 2020; (38): 46–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-46-51>.

Атезолизумаб одобрен в России для применения при раке печени и меланоме

Компания «Рош» сообщила о регистрации в Российской Федерации дополнительных показаний к применению ингибитора PD-L1 атезолизумаба (Тецентрик®), в том числе при двух типах злокачественных новообразований, которые ранее не входили в инструкцию по медицинскому применению препарата, – гепатоцеллюлярной карциноме и метастатической меланоме. Обновленная инструкция по применению одобрена Министерством здравоохранения РФ и опубликована на портале Государственного реестра лекарственных средств.

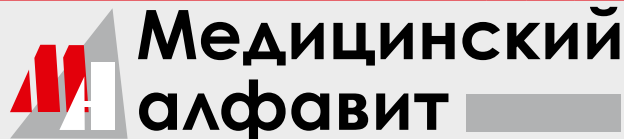
Екатерина Фадеева, медицинский директор компании «Рош», отметила: «На фоне вызовов COVID-19 регулирующие органы и наша компания продолжают активную работу, чтобы скорее предложить специалистам здравоохранения инновационные и эффективные методы терапии пациентов с наиболее трудно поддающимися лечению типами злокачественных новообразований. Впервые российские пациенты с агрессивным раком печени и метастатической меланомой смогут получить лечение режимом, в котором сочетаются преимущества иммунотерапии и таргетных препаратов. Мы рады этому и нацелены на активную работу с медицинским сообществом, чтобы атезолизумаб был скорее доступен для как можно большего числа пациентов, которым он может помочь».

Атезолизумаб также одобрен для применения у пациентов с определенными формами немелкоклеточного рака легкого и уротелиального рака. Общее количество зарегистрированных показаний к применению атезолизумаба достигло 12 при шести типах злокачественных новообразований.

О препарате атезолизумаб

Атезолизумаб (Тецентрик®) представляет собой моноклональное антитело, направленное на взаимодействие с белком под названием PD-L1. Связываясь с PD-L1, экспрессируемым на опухолевых и на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках, атезолизумаб предотвращает взаимодействие PD-L1 с PD-1 и B7.1 на поверхности Т-клеток. Блокируя PD-L1, атезолизумаб нормализует активацию Т-клеток. Препарат обладает потенциалом для использования в качестве основной составляющей в комбинации с препаратами противоопухолевой иммунотерапии, таргетными препаратами и химиотерапией в лечении различных видов рака. В основе разработки атезолизумаба и его клинической программы лежит более глубокое понимание процессов взаимодействия иммунной системы с опухолью и возможностей более эффективного ее использования для борьбы с онкологическим заболеванием. Атезолизумаб одобрен в США, Европейском союзе и Российской Федерации [2] в качестве монотерапии и в комбинации с таргетными препаратами или химиотерапией, при различных формах немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легких, некоторых типах метастатического уротелиального рака, при PD-L1-позитивном метастатическом трижды негативном раке молочной железы, гепатоцеллюлярной карциноме и меланоме.

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2021 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Обзор» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Ревматология в общей врачебной практике» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ Спецвыпуск: «Эндокринология»
☐ Спецвыпуск: «Урология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Р/с № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2021 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Р/с № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2021 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

- Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на ваш счет.
- На сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».



Гертикад®
трастузумаб

Необходимое доступно



Реклама

BIOCAD
Biotechnology Company

Адрес

191186, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Итальянская, д.17, лит. А

Контакты

8 (812) 380-49-33
www.biocad.ru

RU.TRA.193156.15.12.2018

Продлить жизнь возможно!

Рекомендовано
ESMO,
RUSSCO,
AOP¹⁻³

мВБП
6,5
месяца

VARGADO: ВАРГАТЕФ® в сочетании с доцетакселом после прогрессирования на ингибиторах контрольных точек иммунитета позволил продлить выживаемость без прогрессирования до 6,5 месяца^{4,а,б}

мОВ
13,4
месяца

LUME-Lung 1: ВАРГАТЕФ® в сочетании с доцетакселом после химиотерапии значительно увеличил общую выживаемость – до 13,4 месяца^{5,в}

У пациентов с аденокарциномой легкого без драйверных мутаций в случае прогрессирования в течение 6 месяцев от начала химиотерапии первой линии назначение доцетаксела в комбинации с нинтеданибом (Варгатеф®) является предпочтительным^{*2,3}

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ® (в сокращении). Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ВАРГАТЕФ®. Регистрационное удостоверение: ЛП-002830. МНН: нинтеданиб. **Лекарственная форма и состав:** мягкие капсулы 100 мг и 150 мг. **Активное вещество:** нинтеданиб этанол-соль. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство – протектинкиназные ингибиторы. **Показания к применению:** метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом. Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит) – для лечения и замедления прогрессирования заболевания. Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нинтеданибу или любому вспомогательному компоненту препарата; беременность и период грудного вскармливания; нарушения функции печени средней и тяжелой степени (опыт применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) (опыт применения отсутствует); активные метастазы в головной мозг (опыт применения отсутствует); детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует). В отношении противопоказаний для доцетаксела, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению этого препарата. **С осторожностью:** нарушения функции печени легкой степени тяжести; наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь фон Виллебранда); стабильные метастазы в головной мозг; терапия антикоагулянтами; венозные тромбозы; перфорация ЖКТ в анамнезе; пациенты, которые ранее подвергались абдоминальному хирургическому вмешательству; артериальная тромбоэмболия. **Способ применения и дозы:** капсулы принимают внутрь, предпочтительно во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, заливая водой, не разжевывая и не разламывая. **НМРЛ:** рекомендуемая доза препарата ВАРГАТЕФ составляет 200 мг два раза в день с интервалом примерно в 12 часов до 21 день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом. ВАРГАТЕФ не должен применяться в день начала химиотерапии доцетакселом, т.е. в 1 день лечения. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг. После окончания применения доцетаксела можно продолжить терапию препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до развития неприемлемой токсичности. **ИЛФ и ИЗЛ-ССД:** рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов. Максимальная суточная доза составляет 300 мг. **Побочное действие:** наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями, связанными с приемом нинтеданиба, являются диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ), рвота, тошнота, боль в области живота, снижение аппетита, снижение массы тела и повышение уровня ферментов печени – для ИЛФ и ИЗЛ-ССД. **Форма выпуска:** капсулы 100 мг, 150 мг. По 10 капсул в А/А блистер. 6 блистеров в пачке картонной с инструкцией по медицинскому применению. **Условия хранения:** хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C и в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту.

*если доцетаксел не применялся ранее.

мОВ – медиана общей выживаемости; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

а: исследование реальной клинической практики применения препарата ВАРГАТЕФ® у пациентов с НМРЛ без драйверных мутаций; б: медиана общей выживаемости не достигнута; в: увеличение медианы ОВ на 4,7 месяца (медиана ОВ: 13,4 месяца в комбинации ВАРГАТЕФ® + доцетаксел vs 8,7 месяца на плацебо + доцетаксел) в

популяции европейских пациентов (OR=0,79 [95% ДИ: 0,65-0,97] p=0,0254). 1. Novello S, et al. Ann Oncol. 2016;27(Suppl. 5):v1-v27. 2. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. https://rosoncology.ru/standards/RUSSCO/2017/recoms2017_01.pdf. 3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого. http://oncology-association.ru/docs/clinical-guidelines-new/rak_legkogo.pdf. 4. Groh C et al. Nintedanib Plus Docetaxel In Lung Adenocarcinoma Patients Following Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors: Updated Efficacy And Safety Results Of The Ongoing Non-interventional Study VARGADO (NCT02392455). Presented at ASCO 2020. Poster 370. 5. Gottfried M, et al. Target Oncol. 2017;12(4):475-485.



000 «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел. +7 (495) 544 50 44
www.boehringer-ingelheim.com

