

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 31 / 2021

DIAGNOSTICS
& cancer therapyMEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (3)



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

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



Единственная двойная иммунотерапия
*ОПДИВО® + ЕРВОЙ® является единственной доступной комбинацией двух иммуно-онкологических препаратов

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО® 1

инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения и далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения и далее каждые 4 недели. Адьювантная терапия пациентов с меланомой, рецидивирующая или рефрактерная классической лимфоме Ходжкина, рецидивирующей или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи, метастатический брест-раковый рак молочной железы или метастатический рак желудка или поджелудочной железы, метастатический рак толстой кишки – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Немелкоклеточный рак лёгкого: – в качестве монотерапии – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели, – в комбинации с иплизумабом и платиносодержащей химиотерапевтической препарат **ОПДИВО®** в дозе 360 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, иплизумаб в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 6 недель и платиносодержащая химиотерапия в каждые 3 недели. Первой дозой проводится инфузия препарата **ОПДИВО®**, далее проводится инфузия иплизумаба + последующей инфузией химиотерапии в тот же день. После завершения двух циклов химиотерапии лечение продолжают препаратом **ОПДИВО®** в дозе 360 мг каждые 3 недели и иплизумабом в дозе 1мг/кг каждые 6 недель до прогрессирования заболевания, непереносимости токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания. Распространённый почечно-клеточный рак – в качестве монотерапии – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели, – в комбинации с иплизумабом – **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг с последующим введением иплизумаба в тот же день в дозе 1мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак лёгкого: – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Гепатоцеллюлярный рак: – в качестве монотерапии – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с иплизумабом – **ОПДИВО®** в дозе 1мг/кг с последующим введением иплизумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический колоректальный рак: – в качестве монотерапии – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с иплизумабом – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг с последующим введением иплизумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический колоректальный рак: – в качестве монотерапии – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с иплизумабом – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг с последующим введением иплизумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Чаще всего от побочных действий инфузий наблюдаются реакции гиперчувствительности. Большинство таких побочных реакций, включая тяжёлые, купируются при помощи соответствующей терапии или путём отмены препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 4 мл или 10 мл во флаконе прозрачного бесцветного стекла тип I, герметично закрытый бутылочной пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышечкой. По 1 флакону упакован с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. **ВЛАДЕЛЕЦ РУ.** Бристо-Майер Сквибб Компани, США. **ИНФОРМАЦИЯ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛУЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТО-МАЙЕР СКВИББ по тел.: +7 495 755-92-67, +7 800 555-00-73, факс: +7 495 755-92-67, safety_russian@bms.com**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата **ОПДИВО®** ЛП-№(000287)-(PG-RU)-220621

* Регистрация на территории РФ - <http://grls.rosminzdrav.ru/>

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755-92-67
www.b-ms.ru

опдиво® + **ЕРВОЙ®**
(ниволумаб) (ипилимумаб)

КОМБИНАЦИЯ

на правах рекламы

Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
+7 (495) 116-17-70
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала

Александр Сергеевич Ермолов
д.м.н., проф., член-корр. РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Руководитель проекта

«Диагностика и онкотерапия»
Николай Владимирович Кирюхин,
medalfavit1@list.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела

продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
eLibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.
ma@mail.ru), на портале medalfavit.ru
и по почтовым каталогам,
«Почта России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 25.10.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 7 Адъювантная и неоадъювантная терапия
ER+/HER2- рака молочной железы
В. Ф. Семизлазов, М. А. Джелялова
- 13 Активация лимфоцитов *in vitro* для иммунотерапии
больных меланомой
Е. В. Абакушина, Ю. В. Гельм, Е. Ю. Лысюк
- 20 Эффективность комбинации с эрибулином в третьей
линии химиотерапии тройного негативного рака
молочной железы (описание случая)
М. В. Калугин, К. А. Иванова, Е. И. Борисова, С. С. Нахатетян, С. Л. Гуторов
- 25 Опыт применения стереотаксического облучения у пациента
с локальным рецидивом нейробластомы в центральной нервной системе
в контексте комбинированной терапии
*Е. А. Михайлова, С. А. Кулева, С. В. Иванова, С. Н. Новиков, Е. М. Сенчуков,
Э. Д. Гумбатова, Р. И. Хабарова, К. М. Борокишинова, А. А. Гогун*
- 31 Результаты лучевой терапии при рецидиве
рака предстательной железы после радикальной простатэктомии
*Е. Я. Мозерова, Р. Ю. Карабут, А. А. Ложков, А. Ю. Максимовская,
Ж. Е. Сабельникова, М. М. Сарычева, Д. М. Тимохина*
- 34 По следам научно-практической конференции
«Онкология будущего»
- 38 Неоадъювантная химиотерапия HER2-позитивного рака молочной железы
с применением дозоуплотненных режимов и двойной анти-HER2-блокады
пертузумабом и трастузумабом (предварительные результаты)
Е. И. Коваленко, Е. В. Артамонова, Я. А. Жуликов, М. В. Хорошилов
- 44 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в пере-
чень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых
Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки
России для опубликования основных научных резуль-
татов 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 (медицин-
ские науки);
14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
14.01.12. Онкология (медицинские науки);
14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (ме-
дицинские 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 рас-
ширением его индексирования в наукометриче-
ских базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat,
Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для ци-
тирования строго по образцу.

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

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatiana Sinitska

Alfred Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-1770

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Alexander Ermolov

Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences, Prof.

'Diagnostics and oncotherapy'

Project Manager

Nikolay Kiryukhin,

medalfavit1@list.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich

medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of PhD and Doctor of Sciences.

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru.

DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: October 25, 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Adjuvant and neoadjuvant therapy of ER+ / HER2– breast cancer**
M. A. Dzhelialova, V. F. Semiglazov
- 13 **Activation of lymphocytes *in vitro* for immunotherapy of patients with melanoma**
E. V. Abakushina, Yu. V. Gel'm, E. Yu. Lyssuk
- 20 **Effectiveness of combination with eribulin in third line of chemotherapy for triple negative breast cancer (case report)**
M. V. Kalugin, K. A. Ivanova, E. I. Borisova, S. S. Nakhapetyan, S. L. Gutorov
- 25 **Experience with stereotaxis in patient with local relapse of neuroblastoma in central nervous system in context of combination therapy**
E. A. Mikhailova, S. A. Kulyova, S. V. Ivanova, S. N. Novikov, E. M. Senchurov, E. D. Gumbatova, R. I. Khabarova, K. M. Borokshinova, A. A. Gogun
- 31 **Results of salvage radiotherapy for prostate cancer after radical prostatectomy**
E. Ya. Mozerova, R. Yu. Karabut, A. A. Lozhkov, A. Yu. Maksimovskaya, Zh. E. Sabelnikova, M. M. Sarycheva, D. M. Timokhina
- 38 **Neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer using dose-consolidated regimens and dual anti-HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab (preliminary results)**
E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova, Ya. A. Zhulikov, M. V. Khoroshilov
- 44 **Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
- 14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
- 14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
- 14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
- 14.01.14. Dentistry (medical sciences);
- 14.01.17. Surgery (Medical Sciences);
- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);
- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: 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>

Главный редактор журнала

Ермолов Александр Сергеевич (д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва))

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Баалан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Оганов Рафаэль Гегамович («Кардиология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Шербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Диагностика и онкотерапия»

Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Артамонова Елена Владимировна (Москва), д.м.н., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени 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 «РUDN», проф. кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», зам. гл. врача по онкологии ГБУЗ «ГБ № 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 имени И.М. Сеченова»

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

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

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

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

Колядина Ирина Владимировна (Москва), д.м.н., проф., 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 ООБ «Медицинский университет «РЕАВИЗ»

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

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

Манзюк Людмила Валентиновна (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 имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. кафедры пластической хирургии «РUDN», проф. кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ИУВ ФГАОУ ВО «НМХЦ имени 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 «РUDN»

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

Editor-in-Chief

Ermolov A.S. MD, professor, Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DM Sci (habil.), prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci (habil.), prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci (habil.), prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), prof., Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci (habil.), prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci (habil.), prof., First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci (habil.), prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), prof., Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci (habil.), prof., RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Oganov R.G. (*Cardiology*), DM Sci (habil.), prof., RAS acad., National Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci (habil.), prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Diagnostics and oncotherapy' series

Editor-in-Chief

Artamonova E.V., DM Sci (habil.), Head of the Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, member of working group for development of practical recommendations RUSSCO, member of RUSSCO, ASCO, ESMO, ROOM, OSORS, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Ter-Ovanesov M.D., DM Sci (habil.), prof., head of Oncology and Hematology Dept at Peoples' Friendship University of Russia, deputy chief doctor in oncology at City Clinical Hospital No 40, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Orlova R.V., DM Sci (habil.), prof., head of Oncology Dept of Faculty of Medicine in Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Scientific Editor

Polikarpova C.B., DM Sci (habil.), prof., head of Oncology Dept of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Abramsky A.V., DM Sci (habil.), prof., doctor of highest category, head of Radiation Diagnostics Dept of City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, prof. at Dept of Radiation Diagnostics and Therapy of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Borsukov A.V., DM Sci (habil.), prof., head of Laboratory of Diagnostic Tests and Minimally Invasive Technologies of Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Vishnyakova M.V., DM Sci (habil.), head of X-Ray Dept, head of Dept of Radiation Diagnostics in Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirov, chief specialist in radiation diagnostics of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

Vladimirova L.Yu., DM Sci (habil.), prof., head of Drug Treatment of Tumors Dept, head of Anticancer Drug Therapy Dept No. 1 of Rostov Research Institute for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Gladkov O.A., DM Sci (habil.), honored doctor of Russia, director of Oncological Clinic 'Evimed', Chelyabinsk, Russia

Dolgushin B.I., DM Sci (habil.), prof., RAS corresponding member, deputy director of Research Institute of Clinical Oncology of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Karlova N.A., DM Sci (habil.), honored doctor of Russia, prof. at Scientific, Clinical and Educational Centre 'Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine' at Institute of High Medical Technologies of Medical Faculty of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Karmazanovsky G.G., DM Sci (habil.), prof., head of Radiation Diagnostics and Treatment Dept of Institute of Surgery n.a. A.V. Vishnevsky, Moscow, Russia

Kolyadina I.V., DM Sci (habil.), prof., freelance researcher at Oncology and Palliative Medicine Dept of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Kukosh M.Yu., PhD Med, associate prof. at Dept of Oncology and Hematology of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Koroleva I.A., DM Sci (habil.), prof. at Dept of Clinical Medicine of Postgraduate Education of Samara Medical University 'REAVIZ', Samara, Russia

Laktionov K.K., DM Sci (habil.), head of Clinical Biotechnology Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Manzyuk L.V., DM Sci (habil.), prof., head of Outpatient Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, member of working group on development of practical recommendations RUSSCO, Moscow, Russia

Polyakov A.P., DM Sci (habil.), head of Microsurgery Dept of Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, prof. at Dept of Maxillofacial Surgery and Dentistry of National Medical and Surgical Centre n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Rozhkova N.I., DM Sci (habil.), prof., honored scientist of Russia, head of National Centre for Oncology of Reproductive Organs of Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, president of the Russian Association of Radiologists, president of the Russian Association of Mammologists, prof. at Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Faculty of Advanced Training of Medical Workers in Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Sinitsyn V.E., DM Sci (habil.), prof., head of Center of Radiation Diagnostics of the Treatment and Rehabilitation Centre, Moscow, Russia

Semiglazova T.Yu., DM Sci (habil.), head of Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation of Research Institute of Oncology n.a. N.N. Petrov, prof. at Oncology Dept of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Sokolov V.V., DM Sci (habil.), prof. of oncology, honored doctor of Russia, head of Endoscopy Dept of Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow, Russia

Tkachyov S.I., DM Sci (habil.), prof., head of Dept of Radiation Oncology of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, vice-president of RATRO, member of ESTRO, laureate of the Russian Government Prize, Moscow, Russia

Tyulyandina A.S., PhD Med, chief scientific researcher at Dept of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Tyurin I.E., DM Sci (habil.), prof., head of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Medical Physics Dept of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, chief specialist in radiation diagnostics of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Cheremisin V.M., DM Sci (habil.), prof., president of the St. Petersburg Radiological Society, head of Radiation Diagnostics Dept of City Morinsky Hospital, head of Course of Radiation Diagnostics of Medical Faculty of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Адьювантная и неоадьювантная терапия ER+ / HER2– рака молочной железы

В. Ф. Семиглазов, М. А. Джелалова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Уже на ранней стадии рак молочной железы (PMЖ) является гетерогенным заболеванием, поэтому оптимальное лечение зависит от патоморфологических характеристик опухоли. Подавляющее большинство (80%) опухолей молочной железы классифицируются как эстроген-рецептор-позитивные (ER+) с разной степенью экспрессии ER. Польза эндокринотерапии невелика при низком ER окрашивании (1–10%), встречающемся менее чем у 2% всех случаев ER+ PMЖ. Генетические анализы ценны для включения адьювантной химиотерапии до эндокринотерапии при ER+ / HER2– PMЖ pN0–pN1c с наличием не более трех метастатических лимфоузлов. Но такие тесты пока не общедоступны. В практической работе при планировании адьювантной и неоадьювантной терапии пациентов с ER+ / HER2– PMЖ сохраняет значение патоморфологическая оценка экспрессии ER, PR, Ki-67, а также степени злокачественности (G). Применение препаратов для преодоления резистентности к эндокринотерапии: ингибиторы PI3-киназы (таселисиб), ингибиторы CDK 4/6 (палбоциклиб, абемациклиб, рибосициклиб), ингибиторы mTOR (эверолимус) позволяет усилить эффект неоадьювантной и адьювантной эндокринотерапии ER+ / HER2– рака молочной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, рецепторы ER, PR, Ki-67, ингибиторы CDK 4/6, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы mTOR.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adjuvant and neoadjuvant therapy of ER+ / HER2– breast cancer

V. F. Semiglazov, M. A. Dzhelalova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Even early-stage breast cancer is a heterogeneous disease, so the optimal treatment depends on the pathological characteristics of the tumor. The vast majority of breast tumors (80%) are classified as estrogen receptor positive (ER+) with varying degrees of ER expression. The benefit of endocrine therapy is small with low ER staining (1–10%), occurring in less than 2% of all cases of ER+ breast cancer. Genetic analyzes are valuable for administration of adjuvant chemotherapy prior to endocrine therapy in ER+ / HER2– pN0–pN1c breast cancer. But such tests are not yet widely available. In practical work, when planning adjuvant and neoadjuvant therapy for patients with ER+ / HER2– breast cancer, pathological assessment of the expression of ER, PR, Ki-67, as well as the tumor grade (G) remains important. The use of drugs to overcome resistance to endocrine therapy: PI3-kinase inhibitors (taselisib), CDK 4/6 inhibitors (palbociclib, abemaciclib, ribociclib), mTOR inhibitors (everolimus) can enhance the effect of neoadjuvant and adjuvant endocrine therapy.

KEY WORDS: breast cancer, ER, PR, Ki-67 receptors, CDK 4/6 inhibitors, PI3 kinase inhibitors, mTOR inhibitors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В клинической практике ранние стадии рака молочной железы (PMЖ) подразделяются на подгруппы на основе экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и HER2. Опухоли классифицируются как ER- и (или) PR-позитивные, HER2-позитивные и трижды негативные (ТНPMЖ). Примерно половина HER-позитивных опухолей являются также ER-позитивными. Подразделение на эти категории влияет на выбор системного лечения. Большинство пациентов с ER-позитивными опухолями являются кандидатами для адьювантной эндокринотерапии.

Исторически сложившееся пороговое значение в 1% экспрессии эстрогеновых рецепторов для обоснования назначения эндокринотерапии остается спорным. Различные исследования свидетельствуют о том, что опухоли с экспрессией эстрогеновых рецепторов от 1 до 9% при иммуногистохимическом исследовании, составляющие менее 2% всех ER-позитивных случаев PMЖ, обладают менее благоприятным прогнозом, чем ER-позитивные опухоли с экспрессией более 10%, а ответ на неоадьювантную химиотерапию у них почти такой же, как при ТНPMЖ [1].

Однако другие крупные ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что отдаленные результаты лечения опухолей с экспрессией ER от 1 до 9% оказались промежуточными между истинно ER-негативными и ER-позитивными случаями PMЖ с экспрессией более 10% [2]. Мнения экспертов панели St Gallen 2021 разделились поровну в вопросе об оптимальном пороговом значении экспрессии рецепторов эстрогена для назначения эндокринотерапии. Определение гистологической степени злокачественности (grade), пролиферации (индекс Ki-67) и мультигенных сигнатур характеризуют гетерогенность ER-позитивных случаев раннего PMЖ и используются в качестве прогностических маркеров риска рецидива. ER-позитивный PMЖ иногда классифицируется как «люминальный А-подтип» (высокая степень дифференцировки – G1, меньшее значение Ki-67, высокий уровень экспрессии ER/PR) или «люминальный В-подтип» (низкая степень дифференцировки – G3, высокий показатель Ki-67 [выше 30%], низкий уровень экспрессии ER/PR), которые имеют определенную тенденцию к корреляции с геномными факторами риска. По-прежнему сохраняют

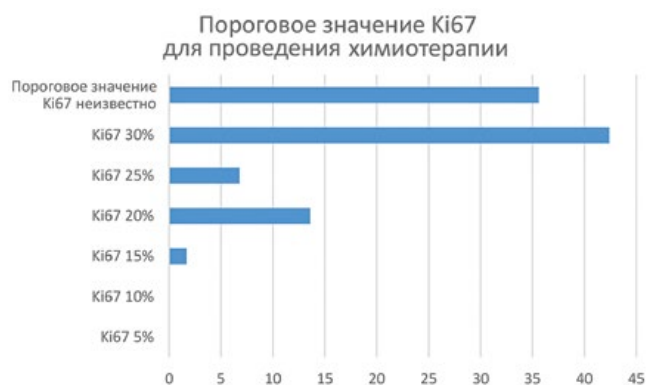


Рисунок 1. Пороговые значения Ki-67 для проведения адъювантной химиотерапии при ER-позитивном / HER2-негативном раке молочной железы с N0 (числа представляют собой процент экспертов St. Gallen, одобряющих уровень Ki-67).

ся разногласия о точных пороговых значениях индекса Ki-67, которые определяют необходимость назначения химиотерапии или отказ от ее использования. В основном панель поддерживает недавние рекомендации рабочей группы по Ki-67, полагающей, что пациенты с индексом Ki-67 ниже 5% не нуждаются в назначении адъювантной химиотерапии, в то время как пациенты с опухолью с индексом Ki-67 более 30% нуждаются в химиотерапии [3]. Однако проблема заключается в том, что большинство ранних ER-позитивных случаев РМЖ попадает в серую зону между этими двумя крайними значениями. Проведя опрос, панель экспертов St. Gallen 2021 не смогла согласовать пороговое значение Ki-67 между 10 и 25% для рекомендации адъювантной химиотерапии при ER+ HER2-раке молочной железы. Большая часть экспертов полагают, что такое пороговое значение просто неизвестно (рис. 1).

Адъювантная эндокринотерапия

Панель экспертов St Gallen 2021 поддерживает применение тамоксифена или ингибиторов ароматазы в течение 5 лет для ER-позитивного рака молочной железы I стадии. При N+-опухолях панель экспертов рекомендует продлить время лечения до 10 лет. Для женщин в пременопаузе с РМЖ высокого риска, которые первоначально получали тамоксифен в комбинации с овариальной супрессией в течение 5 лет, панель экспертов поддерживает расширенную терапию с продолжением применения тамоксифена или ингибиторов ароматазы (если женщина достигла менопаузы или в комбинации с овариальной супрессией). Многие эксперты признают, что у женщин с РМЖ среднего риска эффект от продления лечения более 7,5–8,0 года может быть ничтожно мал. Панель экспертов проголосовала против использования молекулярной диагностики для решения о необходимости продления адъювантной эндокринотерапии.

В связи с тем, что увеличение периода наблюдения за результатами исследований SOFT и TEXT продемонстрировало сохраняющуюся пользу от применения овариальной супрессии в группе пременопаузальных женщин с ER-позитивным РМЖ, панель-2021 склоняется к тому, чтобы рекомендовать овариальную супрессию молодым

пациенткам (табл. 1), при этом отмечая важность участия пациенток в этом выборе в связи с тем, что овариальная супрессия может вызывать значительные побочные эффекты [4]. Панель экспертов поддерживает применение овариальной супрессии при РМЖ II стадии и более, особенно в группе женщин моложе 40 лет, при опухолях высокой степени злокачественности, высоком индексе Ki-67, высоком риске согласно геномным сигнатурам. При этом многие эксперты считают необходимым использование овариальной супрессии даже при РМЖ T1cN0 с теми же прогностическими характеристиками. У пременопаузальных женщин, нуждающихся в адъювантной химиотерапии ER-позитивного РМЖ, панель экспертов также рекомендует применение овариальной супрессии.

В 2020 году были получены краткосрочные результаты трех рандомизированных испытаний адъювантного применения ингибиторов циклин-зависимых киназ 4 или 6 (CDK 4/6) в комбинации со стандартной эндокринотерапией у женщин с ER-позитивным РМЖ II или III стадии. Из них исследования PALLAS и PENELOPE-b не показали улучшения показателей безрецидивной выживаемости (DFS), тогда как в исследовании MONARCH-E применение абемациклиба привело к улучшению DFS при небольшом (2,5 года) периоде наблюдения [5–7]. На сегодняшний день нет никаких известных клинических или характеризующих опухоль факторов, объясняющих эти различия. Мнения панели экспертов разделились в вопросе, нужно ли рекомендовать применение абемациклиба в адъювантном режиме. Незначительное большинство экспертов поддержали применение абемациклиба при поражении четырех и более лимфоузлов, тогда как незначительное большинство проголосовало против применения абемациклиба при РМЖ II или III стадии. Исследование NATALE – четвертое адъювантное испытание ингибиторов CDK 4/6 (рибоциклиб) с более длительными (3 года) сроками лечения. Для объективной оценки результатов исследования необходим более длительный период наблюдения.

Неоадъювантная эндокринотерапия

Все больший интерес вызывает использование эндокринной неоадъювантной терапии для лечения эстроген-позитивных опухолей. Первые ранние исследования свидетельствуют о сходной частоте клинических ответов на фоне неоадъювантной эндокринной терапии и химиотерапии [8, 9], хотя при ER+ РМЖ не удастся достичь частоты pCR более 5–10% ни с помощью эндокринотерапии, ни с помощью химиотерапии [10]. Панель рекомендует использовать неоадъювантную эндокринотерапию у пациентов с опухолями с низким геномным риском и низкой степенью злокачественности. Таким образом, в качестве метода определения оптимальной тактики неоадъювантной терапии может выступать геномное исследование трепан-биоптатов опухоли. Эксперты также рекомендуют определять уровень Ki-67 исходно и на фоне проводимого лечения для оценки эффективности неоадъювантной эндокринотерапии, хотя практическая применимость этого в настоящее время остается неясной.

Таблица 1
Системная терапия ER-позитивного HER2-негативного РМЖ

Стадия		Вид и продолжительность эндокринотерапии*	Овариальная супрессия	Химиотерапия	
				Пременопауза	Постменопауза
I стадия	T1ab	Ингибиторы ароматазы или тамоксифен, 5 лет	Нет	Нет	Нет
	T1c	Ингибиторы ароматазы или тамоксифен, 5 лет	Рассмотреть овариальную супрессию в комбинации с ингибиторами ароматазы / тамоксифеном для группы высокого риска, особенно у пациентов, нуждающихся в химиотерапии, моложе 40 лет, с опухолями высокой степени злокачественности или среднего геномного риска (риск рецидива 16–25 баллов)	Рассмотреть для опухолей с благоприятными биологическими характеристиками, если не используете подавление функции яичников*** Да, для менее благоприятных опухолей	Нет, при благоприятных характеристиках опухоли*** Да, при менее благоприятных опухолях
II стадия	N0 (отсутствие поражения лимфоузлов)	Рассмотреть продленную терапию**, особенно после 5 лет тамоксифена	Овариальная супрессия и ингибиторы ароматазы / тамоксифен для группы высокого риска, особенно при необходимости применения химиотерапии, возрасте до 40 лет, высокой степени злокачественности или среднего геномного риска (риск рецидива 16–25 баллов)	Рассмотреть для опухолей с благоприятными характеристиками, если не используете подавление функции яичников*** Да, для менее благоприятных опухолей	Нет, при благоприятных характеристиках опухоли*** Да, при менее благоприятных опухолях
	N1 (1–3 пораженных лимфоузлов)	Продленная терапия**	Овариальная супрессия и ингибиторы ароматазы / тамоксифен	Рассмотреть при опухолях с благоприятными характеристиками*** Да, при менее благоприятных характеристиках	Нет, для опухолей с благоприятными характеристиками Да, для менее благоприятных опухолей
III стадия		Продленная терапия**	Овариальная супрессия и ингибиторы ароматазы / тамоксифен	Да	Да

Примечание: * – исторически панель Сан-Галлен поддерживает применение ингибиторов ароматазы в группе опухолей высокого риска согласно стадии по T и N, степени злокачественности и индексу Ki-67; ** – продленная терапия подразумевает 10 лет лечения, несмотря на то что некоторые исследования показывают, что 10 лет могут не принести пользы, превышающей ту, которая наблюдается при 7,5–8,0-летней эндокринотерапии; *** – стратификация риска:

- благоприятные характеристики: низкая или промежуточная степень злокачественности, низкий Ki-67 и (или) низкий риск согласно геномным сигнатурам (например, риск рецидива ≤ 25 [при вовлечении лимфоузлов] или 16–25 [при отсутствии вовлечения лимфоузлов] или низкий риск по MammaPrint);
- менее благоприятные характеристики: промежуточная или высокая степень злокачественности, высокий Ki-67 и (или) высокий риск согласно геномным сигнатурам (например, риск рецидива выше 25 или высокий риск согласно MammaPrint);
- панель экспертов рекомендует применение антрациклинов и таксанов в адъювантном лечении III стадии ER-положительных опухолей; при I или II стадии панель экспертов разделилась между таксаносодержащей химиотерапией (например, TC, 44%), антрациклинсодержащими режимами (например, AC, 14%) и антрациклин-таксаносодержащей химиотерапией (42%).

Учитывая, что почти у 90% постменопаузальных пациентов с ER+ / HER2 – РМЖ, получавших неоадъювантную эндокринотерапию в течение 3–8 месяцев, определяется резидуальная опухоль в молочной железе или в региональных лимфатических узлах, в последние годы предпринят ряд испытаний различных ингибиторов, направленных на преодоление резистентности к эндокринотерапии (табл. 2). В исследовании LORELLI оценивается ингибитор PI3-киназы препарат таселисиб в комбинации с ингибиторами ароматазы. В нескольких испытаниях исследуется эффективность ингибиторов CDK 4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы – Neopal, PALLET, Neo-MONARCH [11–13], ингибиторами mTOR – эверолимусом [14].

Выбор адъювантной терапии часто определяется размером резидуальной опухоли после неоадъювантного лечения. Пациенты, достигающие pCR после стандартной неоадъювантной терапии, должны продолжать стандартную адъювантную эндокринотерапию. Большинство женщин с ER-позитивным раком с минимальной резидуальной опухолью (урТ1N0) должны получать адъювантную эндокринотерапию. Пациенты с большими резидуальными опухолями после неоадъювантной эндокринотерапии (опухоль более

5 см, метастатические резидуальные лимфоузлы), с неблагоприятными биологическими характеристиками опухоли (высокая степень злокачественности, высокий геномный риск) должны получать адъювантную химиотерапию.

Показания к адъювантной химиотерапии ER-позитивного РМЖ

Использование геномных сигнатур способствовало индивидуализации лечения и возможности принятия биологически обоснованных решений о целесообразности

Таблица 2
Недавние исследования II фазы, в которых исследуются таргетные методы лечения в условиях неоадъювантной терапии для преодоления эндокринной резистентности

Ингибиторы PI3K	Ингибиторы ароматазы ± таселисиб	LORELLI
Ингибиторы CDK 4/6	Ингибитор ароматазы ± палбоциклиб	NeoPalAna, PALLET
	Ингибитор ароматазы ± абемациклиб	Neo-MONARCH
	Ингибитор ароматазы ± рибоциклиб против химиотерапии	CORALEEN

1. Тамоксифен: 22,45%.
 2. Овариальная супрессия + тамоксифен и (или) ингибиторы ароматазы: 53,06%.
 3. Химиотерапия и эндокринная терапия: 24,49%.
- Воздержались: 8.

Пременопауза N0, RS 16-25

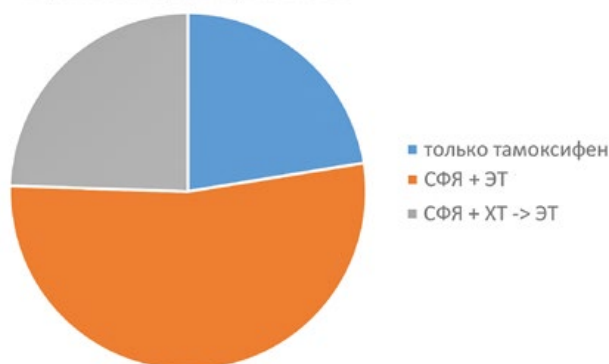


Рисунок 2. Рекомендованное экспертами (St Gallen, 2021) адъювантное лечение пременопаузальных пациентов с ER+ / HER2- РМЖ N0 и шкалой риска по Oncotype DX 16–25 или других геномных сигнатур более низкого риска.

Примечание: СФЯ – супрессия функции яичников; ЭТ – эндокринотерапия; ХТ – химиотерапия.

использования химиотерапии в дополнение к эндокринотерапии для женщин с ER-позитивным HER2-негативным ранним РМЖ. Продолжающийся анализ исследований TAILORx, RxPONDER, MINDACT и схожих исследований, в которых решение о химиотерапии основывалось на данных геномного анализа, явно повлияло на рекомендации панели экспертов об адъювантной химиотерапии ER-позитивного РМЖ [15–17]. Основываясь на эти исследования, панель проголосовала против рутинного использования адъювантной химиотерапии у постменопаузальных женщин с РМЖ I или II (1–3 метастатических лимфоузла) стадий, который, по данным геномных сигнатур, относится к более низкому риску (риск рецидива $\leq$ 25 или низкий риск по другим сигнатурам), *таблица 1*.

Сигнатуры генной экспрессии не являются повсеместно доступными, и поэтому оценка индекса Ki-67 служит суррогатным маркером определения степени пролиферации и биологического риска для многих пациентов, особенно в сочетании с такими полуколичественными показателями, как степень злокачественности, ER, PR и HER2. Учитывая высокий уровень доказательности для клинического применения, продемонстрированный при использовании геномных сигнатур при ER-позитивном РМЖ, и спорность в определении пограничных значений как самих ER, так и Ki-67, определение индекса Ki-67 остается необходимой, но менее доказанной стратегией определения роли адъювантной химиотерапии у женщин с ER-позитивным РМЖ. Панель экспертов убеждена в важности доступа пациентов по всему миру к важным и развивающимся методам молекулярного анализа для оптимального контроля за РМЖ и определения стратегий лечения.

Формулировка рекомендаций для пременопаузальных женщин ранних стадий и группы низкого риска, согласно геномным сигнатурам, является более затруд-

нительной, хотя подгрупповой анализ каждого из этих испытаний формально показал, что пременопаузальные женщины получают выигрыш от химиотерапии. Дилемма в понимании каждого из этих испытаний заключается в смешанном эффекте подавления функции яичников, вызванном химиотерапией, что является частым следствием адъювантной химиотерапии у женщин в пременопаузе и, как известно, снижает вероятность рецидива. Вопрос заключается в том, насколько снижение риска рецидива в группе пременопаузальных женщин с ER-позитивным РМЖ, получавших химиотерапию, зависит от ее цитотоксического эффекта, и насколько – от овариальной супрессии, вызванной химиотерапией. Анализ пользы от химиотерапии в подгрупповом анализе исследования TAILORx в разных возрастных группах пременопаузальных женщин (до 40, 40–45 и 45–50 лет) подтверждает эту гипотезу, так как предполагаемая ограниченность пользы химиотерапии в группе самых молодых женщин может быть объяснена неспособностью химиотерапии индуцировать преждевременную менопаузу. Другой косвенный аргумент исходит из знания того, что подавление функции яичников при прямом вмешательстве (с использованием аналогов ГН-РГ или овариэктомии) дает пользу, величина которой растет с увеличением клинического риска, что показано в STEEP-анализе исследований SOFT и TEXT [18]. Поэтому возможно, что применение более серьезных стратегий лечения, чем тамоксифен, таких как использование ингибиторов ароматазы в комбинации с овариальной супрессией, обеспечит выигрыш, схожий с эффектом химиотерапии.

Единственной возможностью завершить эти споры является проведение большого адъювантного исследования, полностью посвященного пременопаузальным пациенткам, для определения, добавляет ли адъювантная химиотерапия особую пользу к эффекту оптимальной эндокринотерапии при наличии благоприятных показателей сигнатур генной экспрессии. В отсутствие прямых ответов на этот вопрос, три четверти экспертов панели считают, что как минимум половина эффекта химиотерапии связана с вызываемой ею овариальной супрессией. Эти впечатления повлияли на рекомендации панели экспертов (*табл. 1*). У пременопаузальных женщин с N0 и 16–25 баллами риска рецидива (Oncotype DX или признакам низкого риска согласно другим геномным сигнатурам) три четверти панели экспертов проголосовало за использование эндокринотерапии, в том числе половина предпочитала использование овариальной супрессии, тогда как лишь четверть поддержала использование химиотерапии с одновременной или последующей эндокринотерапией (*рис. 2*). У пременопаузальных женщин с метастазами в 1–3 аксиллярных лимфоузлах и риском рецидива $\leq$ 25 (Oncotype) или признаками низкого риска по другим геномным сигнатурам панель экспертов разделилась между рекомендацией овариальной супрессии плюс эндокринотерапии против рекомендации химиотерапии плюс эндокринотерапии (*рис. 3*).

1. Химиотерапия и пероральная эндокринная терапия: 30,19%.
2. Подавление функции яичников и пероральная эндокринная терапия: 16,98%.
3. Любой подход к лечению является разумным, но предпочтение отдается химиотерапии: 26,42%.
4. Любой подход к лечению является разумным, но предпочтение отдается эндокринной терапии: 26,42%.

Воздержались: 4.

Пременопауза, N1, RS ≤ 25



Рисунок 3. Рекомендуемое экспертами (St Gallen, 2021) адъювантное лечение пременопаузальных женщин с ER+ / HER- PMЖ с 1–3 метастатическими лимфоузлами и шкалой риска менее 25 или других геномных сигнатур низкого риска.

Пока нет убедительных данных, подтверждающих использование геномных сигнатур для определения роли адъювантной химиотерапии при ER-позитивном PMЖ III стадии. Историческим стандартом является применение адъювантной химиотерапии. Панель экспертов поддерживает назначение адъювантной химиотерапии при раке III стадии, включая дольковый PMЖ (табл. 1). Около половины экспертов высказали озабоченность относительно использования геномных сигнатур у пациентов с опухолями высокого риска, такими как pT3N1, или с метастатическим вовлечением более трех лимфоузлов, так как в данных группах пациентов использование химиотерапии рекомендуется независимо от данных геномного анализа (рис. 4, 5). Только в случае биологических характеристик очень низкого риска – Oncotype DX менее 11, низкой степени злокачественности (G1) с Ki-67 менее 10% – значительная часть панели полагает, что химиотерапия может быть опущена даже при III стадии ER-положительного PMЖ.

Панель экспертов отметила, что использование геномного тестирования не является повсеместно доступным для всех пациентов. По всему миру врачи часто используют высококачественное патоморфологическое исследование, основанное на степени злокачественности (G), уровне Ki-67 и количественных оценках ER и PR для деления опухолей на группы высокого и низкого риска. При этом в случае более низкого риска проводится эндокринотерапия без использования химиотерапии в связи с тем, что химиотерапия вряд ли будет иметь большое клиническое значение, особенно у постменопаузальных пациентов.

Заключение

Практически всем пациенткам с инвазивным раком молочной железы рекомендовано проведение адъювант-

1. Да: 96,43%.
2. Нет: 3,57%.

Воздержались: 1.

1. Да: 67,92%.
2. Нет: 32,08%.

Воздержались: 0.

Рисунок 4. Независимо от опыта и результатов испытаний ADAPT, MINDACT, TAILORx и RxPONDER, включавших пациентов с ранним ER+ PMЖ, является ли предпочтительным лечение химиотерапией с эндокринотерапией, в отличие от одной эндокринотерапии, у постменопаузальных пациентов с III стадией ER+ PMЖ?

Рисунок 5. Независимо от опыта и результатов испытаний ADAPT, MINDACT, TAILORx и RxPONDER, включавших пациентов с ранним ER+ PMЖ (T1–2N0 или T1–2N+ с поражением не более трех лимфоузлов), является ли предпочтительным лечение химиотерапией с эндокринотерапией, в отличие от одной эндокринотерапии, у пациентов с очень высокой стадией (N3 [10 и более метастатических лимфоузлов] или T3N2 ER+ / HER2– PMЖ)?

ной системной терапии. Порог для назначения лечения является очень низким даже в случае негативных лимфоузлов. Эксперты рекомендуют проведение адъювантной эндокринотерапии практически всем женщинам с эстроген-позитивными опухолями с наличием микроинвазивного компонента размером от 1 мм и больше для уменьшения риска метастазирования, рецидива и появления контралатеральной опухоли.

В последние несколько лет появляется все больше данных о пользе геномных тестов в качестве предикторов чувствительности опухоли к адъювантной терапии и лучших отдаленных результатов от ее применения при ранних стадиях ER+/HER2– ранних опухолей молочной железы. Использование таких сигнатур в клинической практике резко снизило частоту назначения химиотерапии при люминальных подтипах рака молочной железы без отрицательного влияния на отдаленные клинические результаты. В своем обсуждении панель экспертов отметила публикацию результатов многолетних проспективных исследований, основанных на таких тестах, включая новые данные об их использовании как в случае с негативными лимфоузлами (pN0), так и в случае с ограниченным метастатическим поражением лимфоузлов (от одного до трех). Рассмотрев окончательные данные проспективных исследований, эксперты отдали предпочтение тестированию геномного риска в подавляющем большинстве случаев, когда рассматривается вопрос о назначении адъювантной химиотерапии до эндокринотерапии у пациентов с ER+ / HER2– опухолями, при клинических cN0 и патоморфологических pN1 (но не при pN2 или более высоких стадиях, когда химиотерапия является стандартом лечения).

Сигнатуры генной экспрессии являются повсеместно доступными для всех онкологов или пациентов, и поэтому оценка индекса Ki-67 по необходимости служит суррогатным маркером для определения степени пролиферации и биологического риска для многих пациентов, особенно в сочетании с такими полуколичественными показателями, как степень злокачественности, ER, PR и HER2. Учитывая высокий уровень доказательности для клинического применения, продемонстрированный при использовании геномных сигнатур при ER-положительном PMЖ, и трудности в определении пограничных значений для лечения, определение индекса Ki-67 будет оставаться необходимым, но менее доказанным методом определе-

ния роли адъювантной химиотерапии в лечении многих женщин с ER-положительным РМЖ. Панель экспертов убеждена в важности доступа пациентов по всему миру к важным и развивающимся методам молекулярного анализа для оптимального контроля за РМЖ и определения стратегий лечения.

Выводы

1. Практически всем пациентам с инвазивным раком молочной железы рекомендовано проведение адъювантной системной терапии. Порог для назначения лечения является очень низким даже в случае негативных лимфоузлов. Эксперты рекомендуют проведение адъювантной эндокринотерапии женщинам с эстроген-рецептор-позитивными опухолями с наличием микроинвазивного компонента размером от 1 мм и более для уменьшения риска метастазирования, рецидива и появления контралатеральной опухоли.
2. Панель экспертов поддерживает применение тамоксифена или ингибиторов ароматазы в течение 5 лет для ER-позитивного РМЖ I стадии. При pN+-опухолях панель экспертов рекомендует продлить время лечения до 10 лет. Для женщин в менопаузе, которым проведена овариальная супрессия в комбинации с терапией тамоксифеном по поводу заболевания группы высокого риска в течение 5 лет, панель экспертов поддерживает продление терапии с продолжением применения тамоксифена или ингибиторов ароматазы (если женщина достигла менопаузы или в комбинации с овариальной супрессией).
3. Эксперты St Gallen 2021 рекомендовали тестирование геномного риска в случаях, когда рассматривается вопрос о назначении адъювантной химиотерапии до адъювантной эндокринотерапии у пациентов с ER+ / HER2- РМЖ при pN0 или pN1 (но не при pN2 и более высоких стадиях, когда химиотерапия является стандартом лечения).
4. Несмотря на спорность в определении пограничных значений ER и Ki-67, определение индекса Ki-67 в сочетании с оценкой гистологической злокачественности (G) и экспрессии ER, PR будет оставаться необходимой стратегией определения роли адъювантной химиотерапии у женщин с ER-позитивным РМЖ.

Список литературы / References

1. T Fujii, T Kogawa, W Dong, A A Sahin, S Moulder et al. Revisiting the definition of estrogen receptor positivity in HER2-negative primary breast cancer. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1; 28 (10): 2420–2428. DOI: 10.1093/annonc/mdx397.
2. Yi M., Huo L., Koenig K.B. et al. Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients. *Ann Oncol*. 2014; 25: 1004–1011.
3. Nielsen T, Leung S, Rimm D, Dodson A et al. Assessment of Ki-67 in Breast Cancer: Updated Recommendations from the International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. 2020 Dec 28; djaa201. DOI: 10.1093/jnci/djaa201.
4. Pagani O, Francis P, Fleming G, Walley B et al. Absolute Improvements in Freedom from Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 20; 38 (12): 1293–1303. DOI: 10.1200/JCO.18.01967.
5. Johnston S; Harbeck N; Hegg R; Toi M et al. Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1; 38 (34): 3987–3998. DOI: 10.1200/JCO.20.02514.
6. Loibl S; Marmé F; Martin M; Untch M et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer – The Penelope-B Trial. *Journal of Clinical Oncology* 39, No. 14 (May 10, 2021). 1518–1530. DOI: 10.1200/JCO.20.03639.
7. Mayer E, Dueck A, Martin M, Rubovszky G, Burstein H, Bellef-Ezquerria M et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2021, 22 (2), 212–222. doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30642-2.
8. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan G, Ziltsova E, Ivanov V et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007 Jul 15; 110 (2): 244–254. DOI: 10.1002/cncr.22789.
9. Semiglazov VF, Kleisel A, Semiglazov VV, Zhiltsova E, Ivanov V et al. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0). *Journal of Clinical Oncology* 23, No. 16, suppl (June 01, 2005) 530–530. DOI: 10.1200/jco.2005.23.16_suppl.530.
10. Korde L, Somerfield M, Carey L, Crews J, Denduluri N et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 May 1; 39 (13): 1485–1505. DOI: 10.1200/JCO.20.03399. Epub 2021 Jan 28.
11. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, Lerebours F, Desmoulins I et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Ann Oncol*. 2018 Dec 1; 29 (12): 2334–2340. DOI: 10.1093/annonc/mdy448.
12. Johnston S, Puhalla P, Wheatley D, Ring A, Barry P et al. Randomized Phase II Study Evaluating Palbociclib in Addition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer: PALLET Trial. *J Clin Oncol*. 2019 Jan 20; 37 (3): 178–189. DOI: 10.1200/JCO.18.01624.
13. Hurvitz S, Martin M, Press M, Chan D, Fernandez-Abad M et al. Potent Cell-Cycle Inhibition and Upregulation of Immune Response with Abemaciclib and Anastrozole in neoMONARCH, Phase II Neoadjuvant Study in HR+/HER2- Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020 Feb 1; 26 (3): 566–580. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1425. Epub 2019 Oct 15.
14. Bachelot T, Dalenc F, Chabaud S, Lemonnier J, Cameron D et al. Efficacy of everolimus in patients with HR+/HER2- high risk early-stage breast cancer. *Annals of Oncology*. volume 32, issue 4, P. 574–575, april 01, 2021. doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.003
15. Sparano J, Gray J, Makower D, Pritchard K, Albain K et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 111–121. DOI: 10.1056/NEJMoa1804710.
16. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F et al. SWOG S1007: Adjuvant trial randomized ER+ patients who had a recurrence score <25 and 1–3 positive nodes to endocrine therapy (ET) versus ET + chemotherapy. Presented at the 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). December 8–11, 2020. Abstract GS3-01.
17. Cardoso F., J. van't Veer L, Bogaerts J, Slaets L, Viale G et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 717–729. DOI: 10.1056/NEJMoa1602253.
18. Pagani O, Francis P, Fleming G et al. Absolute Improvements in Freedom from Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 20; 38 (12): 1293–1303. DOI: 10.1200/JCO.18.01967. Epub 2019 Oct 16.

Статья поступила / Received 14.07.21

Получена после рецензирования / Revised 14.09.21

Принята в печать / Accepted 25.09.21

Сведения об авторах

Семиглазов Владимир Федорович, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки, председатель общества онкологов Санкт-Петербурга, проф. кафедры онкологии, зав. научным отделением, г.н.с. отделения опухоли молочной железы. E-mail: vsemiglazov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0077-9619

Джезялова Марьям Анваровна, врач-онколог клинко-диагностического отделения. E-mail: gub.mariam@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0077-9619

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Джезялова Марьям Анваровна. E-mail: gub.mariam@gmail.com

About authors

Semiglazov Vladimir F., DM Sci (habil.), professor, corresponding member of RAS, honored scientist, chairman of the St. Petersburg Society of Oncologists, professor at Dept of Oncology, head of Scientific Dept, senior researcher at Dept of Breast Tumors. E-mail: vsemiglazov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0077-9619

Dzhelyalova Maryam A., oncologist at Clinical Diagnostic Dept. E-mail: gub.mariam@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0077-9619

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Dzhelyalova Maryam A. E-mail: gub.mariam@gmail.com

Для цитирования: Семиглазов В. Ф., Джезялова М. А. Адъювантная и неoadъювантная терапия ER+ / HER2- рака молочной железы. Медицинский алфавит. 2021; (31): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-7-12>

For citation: Semiglazov V.F., Dzhelyalova M.A. Adjuvant and neoadjuvant therapy of ER+ / HER2- breast cancer. *Medical alphabet*. 2021; (31): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-7-12>



Активация лимфоцитов *in vitro* для иммунотерапии больных меланомой

Е. В. Абакушина^{1,2}, Ю. В. Гельм¹, Е. Ю. Лысюк³

¹Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

²Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Описан способ активации лимфоцитов, выделенных из периферической крови больных меланомой, и культивируемых в среде, дополненной IL-2 и IL-15. Было показано, что в данной среде лимфоциты обладают повышенным пролиферативным и активационным потенциалом. Комбинация цитокинов оказывает положительное влияние на экспрессию маркеров активации NK- и T-лимфоцитов (CD38, CD69, CD25, HLA-DR и NKG2D), цитотоксичность, жизнеспособность и может быть рекомендована для культивирования лимфоцитов больных меланомой с целью проведения адоптивной иммунотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: активация лимфоцитов, IL-2, IL-15, естественные киллерные клетки, адоптивная иммунотерапия, меланома.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Activation of lymphocytes *in vitro* for immunotherapy of patients with melanoma

E. V. Abakushina^{1,2}, Yu. V. Gel'm¹, E. Yu. Lyssuk³

¹Medical Radiological Research Center n.a. A.F. Tsyb – a branch of Federal Medical and Biological Centre 'National Medical Research Centre for Radiology', Obninsk, Russia

²Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Obninsk, Russia

³National Medical Research Centre for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. Dmitry Rogachyov, Moscow, Russia

SUMMARY

This article describes a method for activating lymphocytes isolated from the peripheral blood of melanoma patients and cultured in a medium supplemented with IL-2 and IL-15. It was shown that in these terms, lymphocytes have an increased proliferative and activation potential. The combination of cytokines has a positive effect on cytotoxicity, viability and the expression of activation markers (CD38, CD69, CD25, HLA-DR and NKG2D) on NK- and T-lymphocyte, and may be recommended for the culture of lymphocytes in melanoma patients for the purpose of adoptive immunotherapy.

KEY WORDS: activation of lymphocytes, IL-2, IL-15, natural killer cells, adoptive immunotherapy, melanoma.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений: АИТ – адоптивная иммунотерапия, ЛАК – лимфокин-активированные киллеры, ЦИК – цитокин-индуцированные киллеры, МНК – мононуклеарные клетки, NK – естественные киллеры, IL – интерлейкин, рч – рекомбинантный человеческий, Ethd-1 – этидия гомодимер-1.

Введение

В последние годы методы клеточной иммунотерапии активно развиваются для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями [1–6]. Все более важными в лечении различных видов рака становятся интегрированные подходы с использованием адоптивной иммунотерапии (АИТ) на основе культивируемых *in vitro* лимфоцитов [7, 8].

Однако в литературе нет единого мнения по поводу оптимального метода культивирования лимфоцитов и получения фракции активированных цитотоксических лимфоцитов (ЦЛ), пригодных для АИТ. Как известно, наибольший эффект достигается при адаптивном переносе активированных IL-2 лимфокин-активированных киллеров (ЛАК), но высокие и слишком низкие концентрации дают плохой клинический результат, причем могут возникнуть тяжелые токсические побочные реакции при

введении IL-2 в больших концентрациях [9, 10]. В ряде публикаций обсуждается вопрос использования коротко-срочно активированных цитотоксических лимфоцитов с высокими концентрациями цитокинов [1, 2, 11]. Так как на сегодняшний день нет стандартизованного метода активации пула ЦЛ, разработка протоколов культивирования лимфоцитов является актуальной научно-практической задачей.

Активированные лимфоциты могут открыть новое окно, представляющее большой интерес для этого направления. Иммунотерапия, основанная на естественных киллерах (НК-) и Т-клетках, является одной из наиболее перспективных разработок для лечения многих видов рака [3]. НК-клетки являются хорошим инструментом для использования при АИТ, поскольку они эффективно распознают и убивают опухоле-

вые клетки [12–14]. Цитотоксические NK-лимфоциты можно получить из моноклеарных клеток (МНК) периферической крови или из CD34⁺-гемопоэтических стволовых клеток, индуцированных плюрипотентных клеток или из клеток пуповинной крови, однако это требует длительного периода культивирования – более 21 дня, что не всегда выполнимо для лечения больных высокого риска [14, 15]. Одним из общепринятых методов увеличения активности ЦЛ является культивирование МНК *in vitro* в присутствии цитокинов, антител, ростовых факторов или фидерных клеток [16, 17]. Полагают, что ЛАК-клетки осуществляют свой эффект за счет одновременного взаимодействия сразу нескольких субпопуляций иммунокомпетентных клеток с различным фенотипом. Еще одним подходом к активации противоопухолевой активности лимфоцитов стала клеточная терапия, которая осуществляется за счет цитокин-индуцированных киллеров (ЦИК) [18]. По сравнению с ЛАК-клетками ЦИК-клетки оказывали повышенную противоопухолевую активность [19]. Активность ЦИК-клеток *in vitro* может быть повышена путем стимуляции лимфоцитов цитокинами, такими как IL-2, IL-12, IL-15 или IL-18 [2, 12]. Важную роль в противоопухолевой активности активированных ЦЛ, таких как Т-лимфоциты и NK-клетки, играют именно IL-2 и IL-15. Поэтому культивирование *ex vivo* является хорошим способом для увеличения количества Т- и NK-клеток и улучшения их противоопухолевого потенциала для клинического применения.

Развитие данного направления представляет собой новую стратегию, которая может способствовать снижению риска метастазирования и рецидива опухолевого роста. Последние исследования и клинические испытания показали, что АИТ может быть эффективным методом терапии и способствовать улучшению результатов лечения онкологических больных [20].

Несмотря на успехи в получении пула активированных лимфоцитов, на сегодняшний день нет универсального метода выращивания цитотоксических лимфоцитов. Поэтому актуален поиск эффективных способов активации *in vitro* и повышения противоопухолевой активности NK-клеток.

Цель настоящего исследования заключалась в разработке оптимального метода активации лимфоцитов *in vitro* в среде, дополненной факторами роста и цитокинами, для последующего проведения иммунотерапии больным меланомой.

Материалы и методы

Исследование проводилось на образцах периферической крови 28 больных меланомой кожи в возрасте 26–82 лет (медиана 54 года) II–IV стадии заболевания. Моноклеарные клетки периферической крови (МНК) выделяли из 30 мл гепаринизированной крови по общепринятой методике в градиенте плотности Nystopaque-1077 (Sigma-Aldrich, США). МНК в концентрации $(1-2) \times 10^6$ клеток/мл культивировали в среде

X-vivo 20 (Lonza, США), содержащей альбумин человека, инсулин, трансферрин и дополненной гентамицином, интерлейкином-2 (IL-2) (ронколейкин; «Биотех», Россия) в концентрации 100–250 МЕ/мл и 5–50 нг/мл IL-15 (ImmunoTools, Германия) при 5 %-ном CO₂ во влажной атмосфере при 37 °C в течение 10 дней в культуральных флаконах с вентилируемой крышкой в объеме 10 мл. Половину культуральной среды заменяли каждые 48–72 часа, и клетки собирали для исследования жизнеспособности, пролиферативной и функциональной активности.

Морфологию клеток оценивали ежедневно с использованием инвертированного фазового микроскопа Eclipse TS 100 (Nikon, Япония). Кинетику роста и функциональную активность клеток, культивированных с помощью IL-2 или комбинации IL-2 и IL-15 в 96-луночных планшетах, оценивали в автоматизированной сканирующей микроскопической системе IncuCyte Zoom (Essen BioScience, США) в течение 65 часов в CO₂-инкубаторе. Каждый час изображение областей интересов и количественных характеристик заданных параметров клеточной популяции регистрировалось автоматически. Данные обрабатывались с использованием программного обеспечения IncuCyte, и строились кривые зависимости от заданных параметров в автоматическом режиме. Жизнеспособность клеток путем окрашивания трипановым синим (0,1 %-ный раствор) и пролиферативную активность клеток, культивируемых во флаконах, оценивали с помощью счетчика клеток TC 10 (Bio-Rad, Singapore).

Фенотипирование МНК проводили на проточном цитометре FACScan (Becton Dickinson, США) и Navios (Beckman Coulter, США), обработка результатов осуществлялась на программном обеспечении Kaluza (Beckman Coulter). В работе оценивали субпопуляционный состав В-, Т- и NK- лимфоцитов периферической крови и маркеры активации (CD38, CD69, CD25, HLA-DR и CD314 [NKG2D]) на Т- и NK-клетках сразу после выделения и после активации на 3-й, 5-й и 14-й день. Для этого проводили цитофлуориметрический анализ с использованием антител, меченых FITC, PE, PC 5, PC 5.5 (ImmunoTools, Германия; eBioscience, США; или Beckman Coulter IOTest, США). Использовали соответствующие флуорохромам изотипические контроли анти-IgG1 (mouse) (Beckman Coulter IOTest, США).

Цитотоксическую активность лимфоцитов оценивали на 0-й, 1-й, 3-й и 7-й дни активации после инкубации с клетками-мишенями K562 в соотношении 1:20 и 1:40 клеток-мишеней. Автоматические измерения флуоресценции окрашенных этидием гомодимера-1 (Ethd-1) (Molecular Probes, США) клеток-мишеней в экспериментальных лунках проводились при $\lambda = 528/617$ нм каждый час после. Данные обрабатывались с использованием программного обеспечения IncuCyte.

Анализ данных проводили с помощью программы MS Excel 2007, достоверности различий оценивали по U-критерию Манна – Уитни или t-критерию Стьюдента, отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В настоящем исследовании, основываясь на данных по активации лимфоцитов и получению ЛАК-клеток в культуральной среде с добавлением низких концентраций IL-2, нами была разработана методика получения ЦИК-клеток. Для этого для культивирования МНК мы дополнительно использовали IL-15, который в большей степени влияет на активацию лимфоцитов-эффекторов.

Ранее нами было показано, что добавление IL-2 к культуральной среде стимулирует пролиферативную и функциональную противоопухолевую активность лимфоцитов, а также увеличивает продукцию некоторых цитокинов и поверхностную экспрессию маркеров активации лимфоцитов с 3-го дня культивирования [21].

При добавлении IL-15 к культуральной среде пролиферация лимфоцитов в первые 3 суток культивирования была достоверно выше, чем в среде с одним IL-2 (рис. 1). При дальнейшем культивировании к 6–7-му дню активации наблюдалось незначительное увеличение пролиферативной активности, которое составило в среднем около 20%, а к 14-му дню количество клеток увеличивалось на 100%, то есть произошло удвоение популяции, чего не было достигнуто в среде с IL-2.

При использовании комбинации цитокинов отмечено, что жизнеспособность культивируемых клеток в суспензии несколько снижалась, на 3-й день в среднем составляла $100,0 \pm 0,7\%$, на 7-й день – $96,0 \pm 2,6\%$, к 10-му дню достигла $93,0 \pm 2,2\%$, а к 14-му дню – $89,0 \pm 5,2\%$. Как было показано, жизнеспособность клеток в среде с IL-2 была несколько ниже. Так, на 3-й день она в среднем составляла $98,0 \pm 1,5\%$, на 7-й день снизилась до $93,0 \pm 2,0\%$, на 10-й день была около $89,0 \pm 3,0\%$, а на 14-й день уменьшилась до $81,0 \pm 4,8\%$ ($p < 0,05$). По всей видимости, IL-15 обладает не только стимулирующим влиянием на пролиферацию лимфоцитов, но и способствует увеличению жизнеспособности клеток.

При выращивании МНК было замечено, что лимфоциты в среде с двумя цитокинами начинают терять

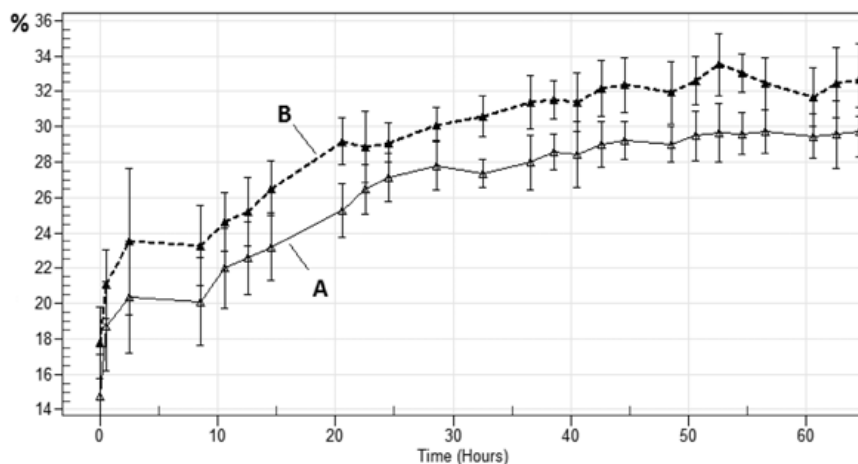


Рисунок 1. Влияние IL-2 и IL-15 на пролиферативную активность лимфоцитов после инкубации. А – с IL-2. В – с IL-2, IL-15.

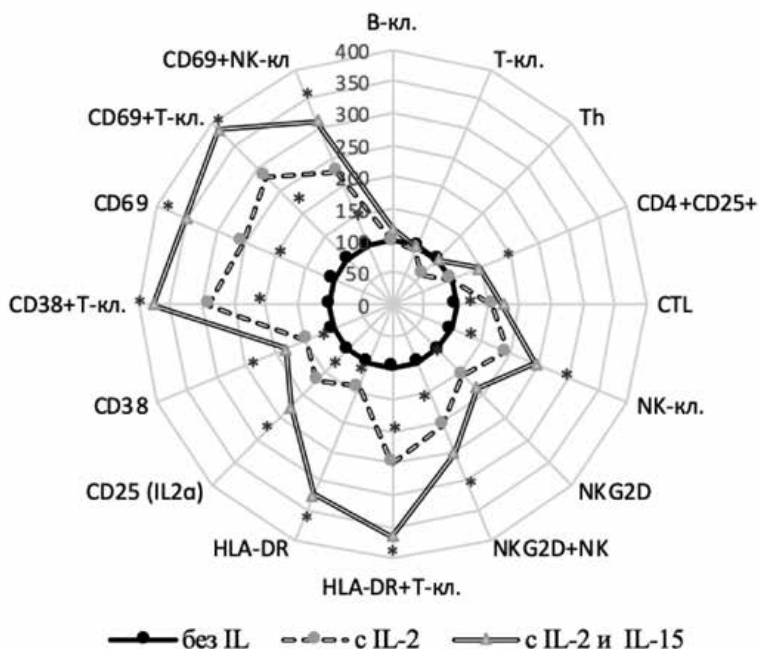


Рисунок 2. Изменение поверхностной экспрессии маркеров активации на культивируемых лимфоцитах сразу после выделения (100%) и через 3 дня в среде с одним IL-2 и при совместном культивировании с IL-2 и IL-15. Примечание: * – различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$).

адгезионные свойства только после 10-го дня культивирования, а в среде с одним IL-2 – уже после 7-го дня, что является неблагоприятным признаком для клеток в процессе выращивания. Переход клеток в суспензию может означать окончание процесса активации данного вида клеток.

При культивировании клеток в среде с двумя цитокинами, по сравнению с добавлением только IL-2, было выявлено, что в процессе активации в данных условиях происходит незначительное перераспределение клеточных субпопуляций. Количество В- и Т-лимфоцитов незначительно уменьшается к 14-му дню культивирования. Однако значимо (на 49,4%) увеличивается количество НК-клеток и активированных лимфоцитов, среди которых в большей степени увеличилась экспрессия HLA-DR (на 183,3%), CD69 (на 97,1%), CD25 (на 58%) и в меньшей степени, но значимо, увеличилась экспрессия CD38 (на 37,9%) и NKG2D (на 28,9%) ($p < 0,05$) (рис. 2).

В пуле активированных ЦЛ доля $CD25^+$ -клеток максимально возростала (в 1,7 раза) только к 14-му дню. Количество НК-клеток к 5-му дню возростало в 1,4 раза и составляло в среднем $41,3 \pm 19,0$ против $32,9 \pm 11,0\%$

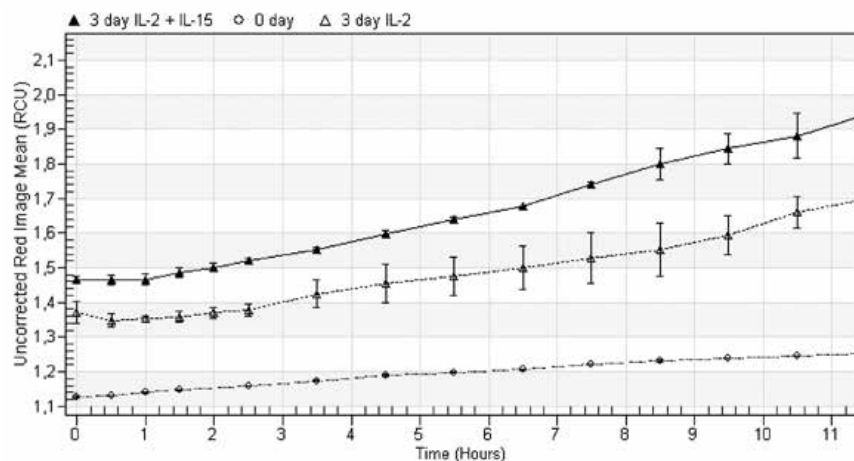


Рисунок 3. Увеличение количества мертвых клеток-мишеней (красная флуоресценция Ethd-1) после инкубации с лимфоцитами больного меланомой без активации (0-й день) и через 3 дня культивирования в средах с IL-2 и в комбинации IL-2 и IL-15 (соотношение мишеней и эффекторов равно 1:20).

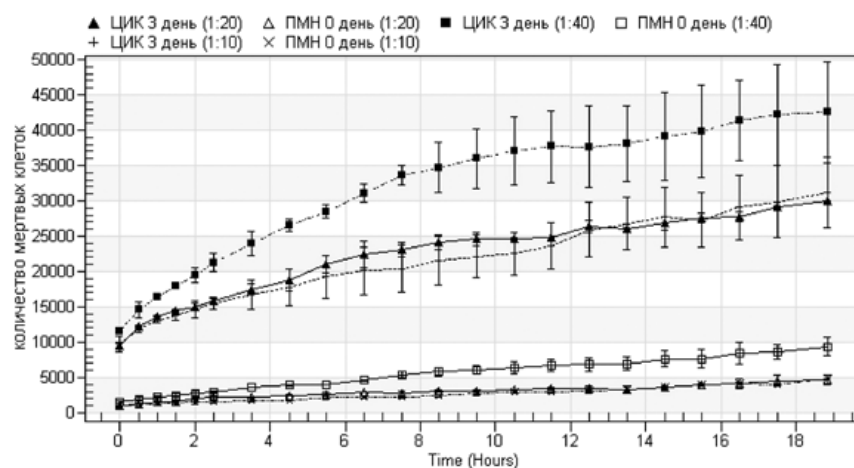


Рисунок 4. Цитотоксическая активность лимфоцитов больных без активации и через 3 дня культивирования в различных соотношениях мишеней и эффекторов.

в среде только с IL-2. Количество CD4⁺CD25⁺ увеличивалось к 14-му дню в 1,7 раза. Следует отметить, что доля Treg не изменилась на протяжении всего времени культивирования в данных условиях как с IL-2, так и с двумя интерлейкинами, что подтверждает данные других исследователей [22]. Доля цитотоксических Т-лимфоцитов незначительно увеличилась в среднем с $37,4 \pm 8,9$ до $41,2 \pm 20,0$ % по сравнению с культивированием в среде только с IL-2.

Количество НКТ-клеток в большей степени начинало увеличиваться уже после 3-го дня культивирования в среде с двумя интерлейкинами. К 6-му дню их доля составляла в среднем 14 %. Увеличение количества и активация НКТ-клеток может значительно усилить их цитотоксический потенциал. Учитывая их функциональные особенности, эти эффекторные клетки тоже могут быть использованы для целей АИТ злокачественных новообразований [23].

Таким образом, доля лимфоцитов, обладающих цитотоксической активностью (НК-, цитотоксических Т-лимфоцитов и НКТ-лимфоцитов) в популяции активированных МНК составила более 80 %. Было показано, что при добавлении двух интерлейкинов лимфоциты активируются *in vitro* в большей степени между 3-м и 5-м днями культивирования. Содержание маркера ранней активации CD69 начинает в несколько раз увеличиваться на всех лимфоцитах и на НК-клетках на 3-й день культивирования. Содержание

раннего активационного маркера CD38 после 5-го дня культивирования на всех лимфоцитах возрастает в два раза, а на Т-клетках – в 3,5 раза. Количество всех активированных HLA-DR⁺-клеток к 6-му дню увеличивалось в два раза. Тенденция к повышению экспрессии поздних активационных маркеров сохраняется до 14-го дня культивирования.

В работе была проведена оценка цитотоксической активности лимфоцитов на 3-й день культивирования в среде с IL-2 и IL-15 в различных соотношениях мишеней и эффекторов. На рисунке 3 представлены данные интенсивности флуоресценции клеток-мишеней, окрашенных в красный цвет, по включению Ethd-1 за счет перфорации мембраны, вызванной цитотоксической активностью лимфоцитов без активации (0-й день) и на 3-й день после культивирования в различных средах. Показано, что спонтанный цитолиз ЛАК-клеток в среде с IL-2 достоверно выше увеличился в среднем на 28 % по сравнению с не активированными лимфоцитами ($p < 0,05$), а активность ЦИК-клеток – в 1,5 раза выше, чем неактивированных лимфоцитов, и достоверно выше, чем при культивировании МНК только с IL-2 ($p < 0,05$) (рис. 3).

Оценивая функциональную активность ЦИК-клеток в различных соотношениях, было показано, что цитотоксическая активность нативных лимфоцитов начинала возрастать после 5–10 часов культивирования и достигала максимума через 15 часов. При соотношении мишеней и эффекторов 1:10 и 1:20 количество мертвых клеток-мишеней практически не отличалось и составляло 63–68 %. Наибольшей цитотоксической активностью (более 90 %) обладали ЦИК-клетки больных после 3 дней активации и инкубации с клетками-мишенями в соотношении 1:40 (рис. 4).

Таким образом, наглядно продемонстрировано, что ЦИК-клетки обладают большей функциональной активностью по сравнению с ЛАК-клетками. Цитотоксичность в данном случае была в восемь раз выше, чем у неактивированных клеток.

Оценивая эффекторную функцию ЦИК-клеток через разные промежутки времени после активации, было выявлено, что через 24 часа после активации наблюдается стремительный рост цитотоксической активности, который достигает максимальных значений через 42 часа, а наибольшей цитотоксичностью обладают лимфоциты на 5-й день культивирования в ППС с цитокинами. Этот эффект сохраняется на 7-й день после начала культивирования. Хотя морфология лимфоцитов при данных условиях культивирования изменяется начиная уже с 3-го дня активации.

Показано, что в культуре лимфоцитов при данных способах культивирования больший прирост численности и активация эффекторных функций проявляется именно у цитотоксических лимфоцитов (более 80%), которые и могут быть использованы для АИТ.

Проведен сравнительный анализ пролиферативной активности, жизнеспособности и функциональных характеристик клеточной субпопуляции МНК больных меланомой, культивированных *in vitro* в присутствии только IL-2 или при добавлении комбинации цитокинов IL-2 и IL-15. Экспериментально подтверждено, что для получения большего количества активированных ЦЛ, обладающих увеличенной цитотоксической активностью и высокой жизнеспособностью, целесообразно выбирать полную питательную среду с добавлением двух указанных интерлейкинов.

Обсуждение

Сравнение различных протоколов культивирования лимфоцитов-эффекторов в деталях является сложным, поскольку они чрезвычайно гетерогенны [3, 12, 24]. Продолжительность культивирования *ex vivo* колеблется от нескольких часов при быстрой активации клеток до нескольких недель при долгосрочном культивировании. Используются многочисленные исходные компоненты сред с различной долей НК-клеток, комбинации нескольких цитокинов в разных концентрациях. Также НК-клетки часто культивируют в комбинации с так называемыми клетками-кормицами (*англ.* feeder cells). Тем не менее разные способы получения НК-клеток *ex vivo* демонстрируют некоторые общие характеристики.

В последние годы несколько цитокинов широко изучались как потенциальные терапевтические агенты для манипуляции иммунным ответом против злокачественных клеток из-за их способности стимулировать рост и выживание клеток, а также для увеличения цитотоксичности или производства цитокинов для повышения иммунной реактивности. До сих пор лишь небольшое количество цитокинов достигало клинических испытаний. Среди этих цитокинов, протестированных в разных установках *in vitro* и *in vivo*, должны быть выделены IL-2 и IL-15 [3, 24]. Они структурно связаны и имеют перекрестные функции, включая роль в пролиферации Т- и НК-клеток, стимулирование цитотоксической дифференцировки, продуцирование цитокинов и активации.

Некоторыми авторами описано, что IL-15, в отличие от IL-2, обладает более широким спектром биологических эффектов не только на НК-клетки, но и на Т-клетки, увеличивая их пролиферацию и регулируя апоптоз Т-клеток памяти [25, 26]. Показано, что, по сравнению с ЛАК-клетками, ЦИК-клетки оказывают высокую противоопухолевую активность у мышей [19]. В одном из зарубежных клинических исследований NCT01021059 показано, что именно IL-15 обладает увеличенной способностью к экспансии НК-клеток и CTL, за счет чего обеспечивается противоопухолевый эффект [27].

Заключение

Применение небольших концентраций IL-15 и IL-2 в готовой к употреблению среде без сыворотки является эффективным способом активации субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток. Подходы, основанные на использовании среды с комбинацией цитокинов, могут быть рекомендованы для долгосрочного культивирования лимфоцитов и для эскалации активированных клеток. В настоящей работе представлена комплексная морфологическая, иммунофенотипическая и функциональная характеристика АЦЛ, используемых для АИТ.

Результаты данной части работы позволили разработать метод получения культуры ЦИК-лимфоцитов с высокой жизнеспособностью, пролиферативной и противоопухолевой активностью.

Предлагаемый способ культивирования МНК позволяет получить достаточное количество активированных цитотоксических лимфоцитов с высокой функциональной активностью и жизнеспособностью и может быть рекомендован для адоптивной иммунотерапии больных раком.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам ООО «Квадрос-Био» за предоставленное оборудование, программное обеспечение и осуществление качественной технической поддержки при проведении исследования.

Список литературы / References

1. Shin M. H., Kim J., Lim S. A., et al. NK cell-based immunotherapies in cancer. *Immune Netw.* 2020; 20 (2). <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e14>
2. Абакушина Е. В., Козлов И. Г. Иммуноterapia с использованием естественных киллеров в лечении онкологических заболеваний. *Российский иммунологический журнал.* 2016; 10 (19), № 2: 131–142. Abakushina E. V., Kozlov I. G. Immunotherapy with natural killer cells in the treatment of cancer. *Russian Journal of Immunology.* 2016; 10 (19), No. 2: 131–142.
3. Hofer E., Koehl U. Natural killer cell-based cancer immunotherapies: from immune evasion to promising targeted cellular therapies. *Frontiers in Immunology.* 2017; 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00745>
4. Hu W., Wang G., Huang D., et al. Cancer immunotherapy based on natural killer cells: current progress and new opportunities. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1205. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01205>
5. Dahlberg C. I., Sarhan D., Chrobok M., et al. Natural Killer cell-based therapies targeting cancer: possible strategies to gain and sustain anti-tumor activity. *Frontiers in Immunology.* 2015; 6: 605. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00605>
6. Zhang C., Hu Y., Shi C. Targeting Natural Killer cells for tumor immunotherapy. *Front. Immunol.* 2020; 11: 60. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00060>
7. Abakushina E. V., Gelm Yu. V., Pasova I. A., Bazhin A. V. Immunotherapeutic approaches for the treatment of colorectal cancer. *Biochemistry (Moscow).* 2019; 84 (7): 720–728. <https://doi.org/10.1134/S0006297919070046>

8. Gel'm Yu.V., Kuz'mina E.G., Abakushina E.V. Functional activity of lymphocytes of healthy donors and cancer patients after culturing with IL-2 and IL-15. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019; 167 (4): 486–491. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04556-3>
9. Кит О.И., Кириченко Е.Ю., Новикова И.А. и соавт. Иммуноterapia колоректального рака: современное состояние и перспективы (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2017; 9 (3): 138–150. Kit O.I., Kirichenko E.Y., Novikova I.A., Maksimov A.Y., Filippova S.Y., Grankina A.O., Zlatnik E.Y. Colorectal Cancer Immunotherapy: Current State and Prospects (Review). *Modern Technologies in Medicine*. 2017; 9 (3): 138–150. <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.3.18>
10. Miller J.S., Soignier Y. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer. *Blood*. 2005; 105 (8): 3051–3057. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2974>
11. Kmiecik J., Zimmer J., Cheskya M. Natural killer cells in intracranial neoplasms: presence and therapeutic efficacy against brain tumours. *Neuro-Oncology*. 2014; 116 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1265-5>
12. Hashemi E., Malarkannan S. Tissue-resident NK cells: development, maturation, and clinical relevance. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (6): 1553. <https://doi.org/10.3390/cancers12061553>
13. Granzin M., Wagner J., Kohl U., et al. Shaping of Natural killer cell antitumor activity by ex vivo cultivation. *Frontiers in Immunology*. 2017; 8: 458. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00458>
14. Dafni U., Michielin O., Llesmes SM, et al. Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant Interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2019; 30 (12): 1902–1913. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz398>
15. Wang K., Han Y., Cho W.C., Zhu H. The rise of human stem cell-derived natural killer cells for cancer immunotherapy. *Expert Opinion Biological Therapy*. 2019; 19 (2): 141–148. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1559293>
16. Титов К.С., Демидов А.В., Киселевский М.В. и соавт. Интраплевральная ИЛ-2 иммунотерапия пациентов с метастатическими плевритами. *Российский онкологический журнал*. 2010; 4: 20–24. Titov K.S., Demidov A.V., Kiselevsky M.V., et al. Intrapleural IL-2 immunotherapy of patients with metastatic pleurisy. *Russian Journal of Oncology*. 2010; 4: 20–24.
17. Chen Z., Chen L., Baker K. et al. CEACAM1 dampens antitumor immunity by down-regulating NKG2D ligand expression on tumor cells. *Journal of Experimental Medicine*. 2011; 208 (13): 2633–40. <https://doi.org/10.1084/jem.20102575>
18. Sangiolo D., Martinuzzi E., Todorovic M., et al. Alloreactivity and anti-tumor activity segregate within two distinct subsets of cytokine-induced killer (CIK) cells: implications for their infusion across major HLA barriers. *Int Imm*. 2008; 20 (7): 841–848. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxn042>
19. Wang F.S., Liu M.X., Zhang B., et al. Antitumor activities of human autologous cytokine-induced killer (CIK) cells against hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *World J Gastroenterol*. 2002; 8 (3): 464–468. doi: 10.3748/wjg.v8.i3.464.
20. Oh S., Lee J.H., Kwack K., Choi S.W. Natural Killer cell therapy: a new treatment paradigm for solid tumors. *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (10): 1534. <https://doi.org/10.3390/cancers11101534>
21. Abakushina E.V., Marizina Yu.V., Kaprin A.D. Morphofunctional characteristics of human lymphocytes after in vitro activation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 161 (5): 731–735. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3496-x>
22. Чикилева И.О., Велижева Н.П., Шубина И.Ж., и соавт. Содержание Т-регуляторных лимфоцитов CD4+CD25+FOXP3+ в популяции лимфокин-активированных киллеров. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2008; 19 (3): 16–25. Chikileva I.O., Velizheva N.P., Shubina I. Zh., et al. Content of T-regulatory lymphocytes CD4+CD25+FOXP3+ in lymphokine-activated killer population. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research*. 2008; 19, 3: 16–25.
23. Ахматова Н.К., Лебединская Е.А., Лебединская О.В., Киселевский М.В. Натуральные киллеры Т-клетки (НКТ), иммунофенотипическая и функциональная характеристика, активация, значение в практической медицине. *Российский иммунологический журнал*. 2007; 1 (10): 3–4: 195–206. Akhmatova N.K., Lebedinskaya E.A., Lebedinskaya O.V., Kiselevsky M.V. Natural Killer T (NKT) cells: immunophenotype, functional characteristics and significance in clinical practice. *Russian Journal of Immunology*. 2007; 1 (10): 3–4: 195–206.
24. Mao Y., van Hoef V., Zhang X., et al. Blood. IL-15 activates mTOR and primes stress-activated gene expression leading to prolonged antitumor capacity of NK cells. 2016; 128 (11). <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-698027>
25. Lin S.J., Lee P.T., Kuo M.L. Cytokine activation of natural killer cells. *Methods in molecular biology*. 2014; 1139: 223–229. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0345-0_19
26. Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Дунец Н.А., Тодосенко Н.М., Шуплецова В.В., Литвинова Л.С. Влияние цитокинов (IL-2, IL-7 и IL-15), имеющих общую g-цепь рецепторов, на дифференцировку и созревание Т-клеток CD4+/CD8+ в популяции Т-лимфоцитов CD45RA in vitro. *Цитология*. 2017; 59 (5): 337–342. Yurova K.A., Khaziakhmatova O.G., Dunets N.A., Todosenko N.M., Shupletsova V.V., Litvinova L.S. Effect of cytokines (IL-2, IL-7 and IL-15), having a common g-chain of receptors on differentiation and maturation of CD4+/CD8+ T-cells in a CD45RA T-lymphocytes population in vitro. *Cell and Tissue Biology*. 2017; 11 (5): 356–362.
27. Conlon K.C., Lugli E., Welles H.C., Rosenberg S.A., et al. Redistribution, hyperproliferation, activation of natural killer cells and CD8 T cells, and cytokine production during first-in-human clinical trial of recombinant human interleukin-15 in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (1): 74–82. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.3329>

Статья поступила / Received 28.08.21
Получена после рецензирования / Revised 15.09.21
Принята в печать / Accepted 25.09.21

Сведения об авторах

Абакушина Елена Вячеславовна, д.м.н., с.н.с. лаборатории клинической иммунологии¹; проф. кафедры радионуклидной медицины отдела биотехнологий². E-mail: abakushina@mail.ru. Scopus: 15844847700. WoSResearcher: O-6947-2014. eLibrary: 594958. ORCID 0000-0002-3881-3221
Гельм Юлия Витальевна, н.с. лаборатории клинической иммунологии¹. E-mail: julia_marizina@mail.ru. Scopus: 57190795044. WoSResearcher: O-7325-2014. eLibrary: 751187. ORCID: 0000-0001-8673-3616
Лысюк Елена Юрьевна, к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной иммунологии³. E-mail: elenlys@gmail.com. Scopus: 22135546600. WoSResearcher: G-2951-2017. eLibrary: 96321. ORCID: 0000-0002-4879-7958

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

²Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Абакушина Елена Вячеславовна. E-mail: abakushina@mail.ru

About authors

Abakushina Elena V., DM Sci (habil.), senior researcher of Laboratory of Clinical Immunology¹; prof. at Dept of Radionuclide Medicine, Dept of Biotechnology². E-mail: abakushina@mail.ru. Scopus: 15844847700. WoSResearcher: O-6947-2014. eLibrary: 594958. ORCID 0000-0002-3881-3221
Gel'm Yulia V., researcher of Laboratory of Clinical Immunology¹. E-mail: julia_marizina@mail.ru. Scopus: 57190795044. WoSResearcher: O-7325-2014. eLibrary: 751187. ORCID: 0000-0001-8673-3616
Lysyuk Elena Yu., PhD Bio Sci, senior researcher of Laboratory of Molecular Immunology³. E-mail: elenlys@gmail.com. Scopus: 22135546600. WoSResearcher: G-2951-2017. eLibrary: 96321. ORCID: 0000-0002-4879-7958

¹Medical Radiological Research Center n.a. A.F. Tsyb – a branch of Federal Medical and Biological Centre 'National Medical Research Centre for Radiology', Obninsk, Russia

²Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Obninsk, Russia

³National Medical Research Centre for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. Dmitry Rogachev, Moscow, Russia

Corresponding author: Abakushina Elena V. E-mail: abakushina@mail.ru

Для цитирования: Абакушина Е.В., Гельм Ю.В., Лысюк Е.Ю. Активация лимфоцитов in vitro для иммунотерапии больных меланомой. *Медицинский алфавит*. 2021; (31): 13–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-13-18>

For citation: Abakushina E.V., Gel'm Yu. V., Lysyuk E. Yu. Activation of lymphocytes in vitro for immunotherapy of patients with melanoma. *Medical alphabet*. 2021; (31): 13–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-13-18>





9 → 11 НОЯБРЯ • МОСКВА



РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС



Эффективность комбинации с эрибулином в третьей линии химиотерапии тройного негативного рака молочной железы (описание случая)

М. В. Калугин, К. А. Иванова, Е. И. Борисова, С. С. Нахапетян, С. Л. Гуторов

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

РЕЗЮМЕ

В большинстве случаев метастатический тройной негативный рак молочной железы характеризуется агрессивным течением и ранним развитием резистентности к химиотерапии. Соответственно выбор варианта «поздних» линий лечения, как правило после антрациклинов и таксанов, проблематичен в связи с ограниченным набором эффективных и малотоксичных цитостатиков. На наш взгляд, в этой ситуации опционально применение эрибулина, обладающего уникальными противоопухолевыми механизмами. В качестве иллюстрации представлен случай достижения выраженного эффекта эрибулина при метастатическом раке молочной железы тройного негативного фенотипа, резистентного к предшествующим линиям химиотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, тройной негативный, эрибулин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of combination with eribulin in third line of chemotherapy for triple negative breast cancer (case report)

M. V. Kalugin, K. A. Ivanova, E. I. Borisova, S. S. Nakhapetyan, S. L. Gutorov

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

SUMMARY

In most cases triple negative breast cancer is characterized by an aggressive course of disease and early development of resistance to chemotherapy. Thereafter, the late-line treatment choice, usually after anthracyclines and taxanes, is problematic due to the limited amount of effective and low-toxic cytostatics. In our opinion, in this situation the use of eribulin which possesses unique antitumor action mechanisms is a good option. An illustrative case of a pronounced antitumor effect of eribulin in metastatic breast cancer with triple negative phenotype resistant to previous lines of chemotherapy is presented.

KEY WORDS: breast cancer, triple negative phenotype, eribulin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Лечение метастатического рака молочной железы тройного негативного фенотипа является сложной проблемой современной онкологии. Этот морфологический вариант характеризуется наиболее агрессивным течением заболевания, максимальным риском рецидива после хирургического лечения, а также быстрыми темпами метастазирования [1]. При метастатической болезни медиана общей выживаемости (ОВ) составляет всего 1,71 года [2]. Новые лекарства, в частности ингибиторы PD-L1 [3] и PARP-ингибиторы (при наличии мутации в генах *BRCA1/2*) [4], расширяют терапевтический диапазон, но основным методом остается химиотерапия. Ее выбор определяется вариантом ранее проведенного лечения, его эффективности и токсичности, коморбидности и степени распространенности заболевания. Лечение включает препараты таксанового ряда, антрациклины, капецитабин, гемцитабин, производные платины, винорелбин, иксабепилон, бевацизумаб и эрибулин. Необходимо отметить, что, в сравнении с другими фенотипами, тройной негативный вариант характеризуется существенно более ранним и более частым развитием резистентности к химиотерапии. Как

правило, при метастатической болезни предпочтение отдается монотерапии. В свою очередь, комбинации, скорее, показаны при большой опухолевой нагрузке, метастазах во внутренние органы и при быстром прогрессировании. В этой ситуации, с учетом угрозы развития висцерального криза, более высокая вероятность достижения эффекта превалирует над рисками развития осложнений. В свете вышесказанного представляет интерес случай достижения значимого эффекта комбинации с эрибулином в третьей линии у больной с резистентностью к ранее проводимому лечению.

Больная С., 49 лет, пременопауза, семейный анамнез не отягощен. 01.2018 выявлен рак правой молочной железы cT4N0M0. При морфологическом исследовании биоптата – тройной негативный фенотип (инвазивный рак, G3, Ki-67–40 %); BRCA-неассоциированный (установлено позже). На первом этапе по месту жительства было проведено три цикла предоперационной химиотерапии в режиме «АС»: доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² каждые 3 недели (04–06.2018). Эффект – незначительное сокращение размеров опухоли. Далее, согласно представленным

документам, больная получала альтернативные методы лечения, включая три курса гипертермии, иммунотерапию рефнотом, ингараном, вакциной НИИКИ. При контрольном обследовании, по данным ПЭТ-КТ (04.2019), в правой молочной железе метаболически активное новообразование с признаками распада, многочисленные очаги в легких и гиперфиксация радиофармпрепарата в единичных подмышечных лимфоузлах с обеих сторон. 05.2019 была оперирована в объеме мастэктомии по Пейти. При исследовании послеоперационного материала был подтвержден тройной негативный рак молочной железы с инвазией в сосок, G3, метастазы в трех из шести удаленных лимфатических узлов с тотальным замещением лимфоидной ткани и прорастанием капсулы (pT4N1).

С 06 по 08.2019 проведено три курса химиотерапии доцетакселом 75 мг/м^2 каждые 3 недели. При контрольной рентгенографии (08.2019), выполненной в связи с развитием сухого кашля, увеличение размеров метастазов в легких – прогрессирование. Больная во второй линии получила два курса химиотерапии капецитабином 2000 мг/м^2 с 1-го по 14-й дни трехнедельного цикла. При обследовании (ПЭТ-КТ 10.2019) установлено прогрессирование: выявлены рецидив в области послеоперационного рубца, множественные метастазы в костях скелета, над- и подключичных, подмышечных лимфоузлах с обеих сторон, лимфоузлах яремной вырезки, в мягких тканях передней и задней грудной стенки; множественные метастазы в легких максимальным размером $4,0 \times 3,7 \text{ см}$, SUV 14; в лимфоузлах средостения до $4,4 \text{ см}$, SUV 6,3 (рис. 1), множественные в печени максимальным размером до $2,6 \text{ см}$, SUV 6,3.

При обращении в нашу клинику (11.2019) подтвержден тройной негативный фенотип рака молочной железы с отсутствием рецепторов андрогенов и PD-L1 экспрессии, MSS; при генетическом исследовании мутаций в генах *BRCA1/2* не выявлено. В связи с появлением жалоб на выраженные головные боли, шаткость походки, головокружение (11.2019) заподозрено метастатическое поражение головного мозга. По данным МРТ (11.2019) с контрастным усилением, в головном мозге множественные (без счета) метастазы размерами от $0,2$

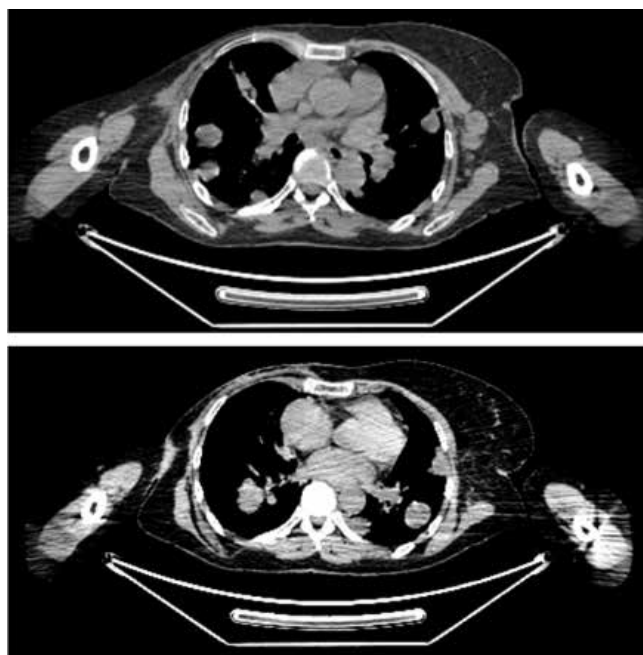


Рисунок 1. ПЭТ-КТ от 10.2019: множественные метастазы в легкие и лимфатические узлы средостения.

до $1,8 \text{ см}$ с перифокальным отеком (рис. 2А), метастазы в лимфоузлах шеи до $1,2 \text{ см}$ и в мягких тканях правой височной области до $1,1 \text{ см}$.

С учетом клиники и распространенности поражения головного мозга, проведен курс дистанционной лучевой терапии на весь объем головного мозга, РОД 3 Гр, СОД 30 Гр (11–12.2019). Вторым этапом – буст на крупные очаги в левой лобной доле, левой гемисфере мозжечка, в области средней трети верхнего сагиттального синуса, в левой височной доле, в правой теменной доле (12.2019). Кроме того, в связи с нарастанием болевого синдрома проведена стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования на метастатически измененные тела L2, L5–S1 позвонков (12.2019). С 11.2019 была начата терапия бисфосфонатами. Неврологическая симптоматика и болевой синдром значительно регрессировали.

Больной 12.2020 рекомендована химиотерапия третьей линии в режиме: эрибулин $1,1 \text{ мг/м}^2$ в 1-й и 8-й дни в комбинации с карбоплатином AUC5 в 1-й день

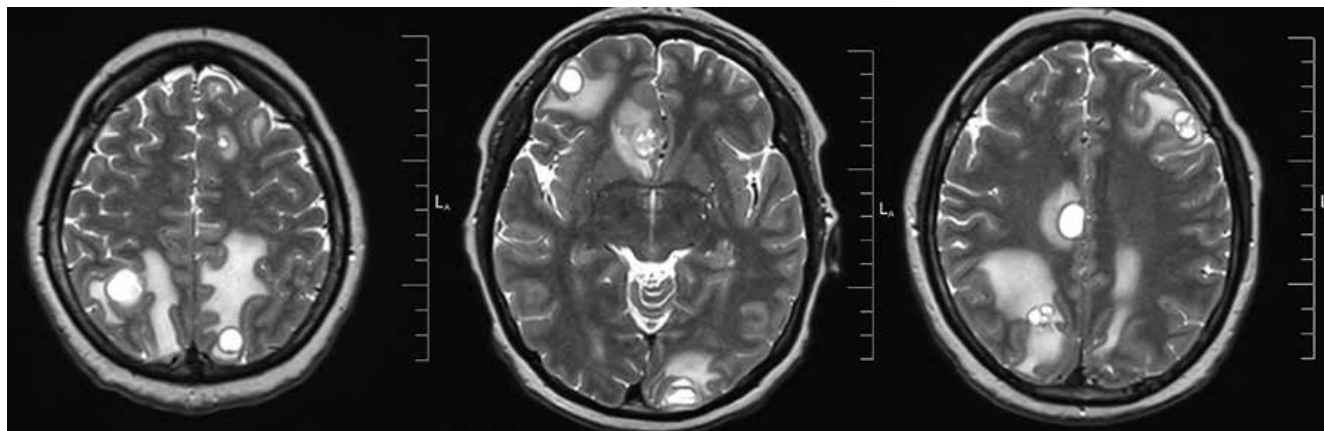


Рисунок 2А. МРТ от 11.2019: впервые выявленные метастазы в головном мозге.

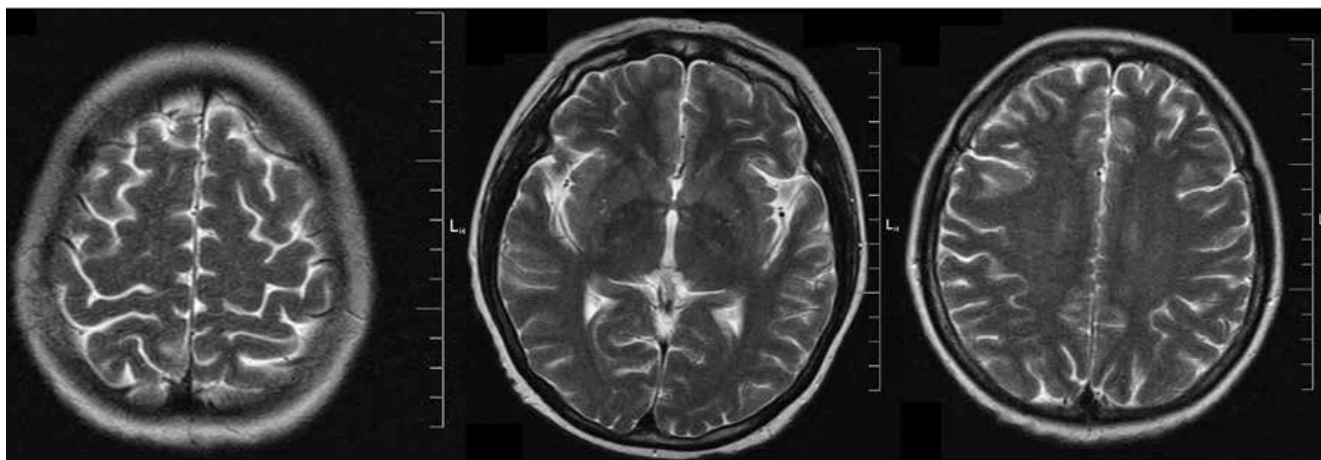


Рисунок 2Б. МРТ от 02.2020: регрессия метастазов после лучевой и лекарственной терапии.



Рисунок 3. Рентгенография органов грудной клетки от 12.2019: до начала терапии с включением Эрибулина.

и бевацизумабом 15 мг/кг в день 1–2 каждого 3-недельного цикла 3 недели с сохранением введений бисфосфонатов.

До начала лечения, по данным рентгенографии (12.2020) органов грудной клетки, множественные метастазы в легких от 0,5 до 3,0–5,0 см (рис. 3). При ультразвуковом исследовании – множественные метастазы в надключичных лимфоузлах с обеих сторон до 2,0 см, в подключичных слева – до 0,9 см, справа – конгломерат общим размером 4,0 × 3,3 см, в передне- и заднешейных – с обеих сторон до 1,9 см, в подмышечных справа – до 2,2 см, слева до 5,5 см, метастазы в мягких тканях грудной стенки – 2,5 × 1,8 см.

Лечение по месту жительства начато 12.2019. После первого курса (согласно выписке) отмечены клинический эффект, значимая регрессия симптомов (в частности, кашля, болевого синдрома) и уменьшение размеров пальпируемых метастазов в мягкие ткани. По данным МРТ



Рисунок 4. Рентгенография органов грудной клетки от 03.2020: после трех курсов терапии с включением эрибулина.

02.2020, отмечена положительная динамика в виде исчезновения части очагов в головном мозге, значительное уменьшение в размерах остальных метастазов максимальным размером до 0,4 см и регрессией перифокального отека (рис. 2Б).

В динамике эффект химиотерапии нарастал, проведено три курса без значимой токсичности. При контроле (03.2020) выраженная положительная динамика в виде полной регрессии части очагов в легких, уменьшение размеров большинства метастазов на 75 % и более. По данным рентгенографии, максимальный размер метастазов не превышал 1,5 см (рис. 4). По данным УЗИ, в регионарных зонах и органах брюшной полости также выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров и количества метастазов в лимфоузлах. Часть ранее определяемых метастазов в печени регрессировали, при данном исследовании только два гипоехогенных очага в S3 и S4 размерами 0,6 и 1,3 см соответственно.

С учетом выраженной положительной динамики и отсутствием клинически значимой токсичности, рекомендовано продолжить лечение в прежнем режиме. После проведения пятого курса (05.2020) развилась фебрильная нейтропения. Химиотерапия прервана. Длительность нейтропении составила 4 недели. При контрольной рентгенографии (05.2020) в легких стали определяться очаговые и очагоподобные тени в местах ранее выявленных крупных метастазов; оценка динамики была затруднена в связи с низким качеством исследования. При повторной рентгенографии (06.2020) в легких с обеих сторон – множественные очаговые тени размерами от 0,5 до 1,9 см. Вновь появился кашель. Больная отметила, что за последние 2 недели существенно увеличились метастазы в мягких тканях грудной стенки, шейных лимфоузлах, появилось узловое образование в левой молочной железе. По данным УЗИ (06.2020), в левой молочной железе несколько сливающихся гипэхогенных образований размером до 4,8 см, в левой аксиллярной области – конгломерат лимфоузлов до 6,7 см, в левой подключичной – до 5,5 см, конгломераты увеличенных узлов в обеих надключичных областях; рецидив в области послеоперационного рубца – 2,4 см; множественные метастазы в печени до 2,4 см. Таким образом, клинически и по данным контрольного УЗИ, было установлено прогрессирование болезни через 5 недель от момента завершения пятого курса химиотерапии. В связи с отъездом больной к месту проживания обследование не завершено и дальнейшая судьба пациентки неизвестна.

Обсуждение

Представлен случай достаточно частого для тройного негативного фенотипа рака молочной железы агрессивного течения метастатической болезни. Необходимо отметить, что психологические особенности больной оказали влияние на значительное нарушение сроков и стандартов лечения. В частности, от момента установления диагноза в уже местнораспространенной стадии до начала химиотерапии составило не менее 3 месяцев. Три курса предоперационной химиотерапии дали минимальный эффект (со слов больной), после чего пациентка обратилась к нестандартным методам лечения. От момента завершения химиотерапии до выполнения хирургического лечения прошло 11 месяцев, по данным ПЭТ-КТ, появились отдаленные метастазы. Со слов больной, за этот период первичная опухоль существенно увеличилась в размерах с развитием экзофитного распадающегося компонента и вовлечением соска. Оперативное лечение, вероятно, было выполнено в санационных целях. После возвращения к химиотерапии отмечено быстрое прогрессирование на фоне проводимого лечения. После трех курсов химиотерапии доцетакселом – увеличение размеров метастазов в легкие, которые стали симптомными; срок до прогрессирования составил менее 2 месяцев. Последующий прием капецитабина во второй линии лечения метастатической болезни был также неэффек-

тивен, опухоль была рефрактерной к химиотерапии. Болезнь бурно прогрессировала, и в течение 5 месяцев от момента оперативного лечения появились метастазы в печени, регионарные лимфоузлы и мягкие ткани, симптомные метастазы в головном мозге и скелете. С учетом характера поражения головного мозга лучевая терапия была адекватной и эффективной, что подтверждают данные МРТ. К моменту обращения в нашу клинику у больной было быстрое и массивное развитие метастатического процесса на фоне двух линий химиотерапии, резкое нарастание симптомов заболевания, но состояние больной позволило обсуждать выбор варианта третьей линии лекарственной терапии.

Учитывая минимальный ответ опухоли на антрациклины и полное отсутствие эффекта на фоне двух линий химиотерапии по поводу метастатического процесса, в данной ситуации могла быть рассмотрена и симптоматическая терапия. При стандартном подходе при химиотерапии выше третьей линии по поводу диссеминированного рака молочной железы применяется монотерапия, а проспективных данных, свидетельствующих о преимуществе общей выживаемости при комбинированной химиотерапии над последовательным применением цитостатиков, нет. Комбинации с препаратами платины, а также добавление бевацизумаба обычно рекомендуются на более ранних стадиях, преимущественно с таксанами. Однако, учитывая быстрое симптоматическое прогрессирование болезни и низкую чувствительность к лечению, было решено использовать данную комбинацию с эрибулином для максимальной интенсификации лечения.

Выбор эрибулина был обусловлен механизмом его противоопухолевого эффекта. Он реализуется через тубулин-опосредованный антимиотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G2/M и нарушению формирования митотических веретен, что приводит к апоптотической гибели клетки по причине длительной необратимой блокировки митоза [5]. Кроме того, описан ряд немитотических механизмов действия эрибулина. Было продемонстрировано, что механизм ингибирующего действия эрибулина отличается от такового у других препаратов данной группы, в частности таксанов [6].

Клиническая эффективность эрибулина была продемонстрирована в исследовании III фазы EMBRACE, где у больных, получивших ранее не менее двух линий химиотерапии, эрибулин, в сравнении с терапией по выбору исследователя, достоверно увеличил медиану общей выживаемости – 13,1 против 10,6 месяца, $p = 0,041$. В исследовании 19 % выборки составил тройной негативный фенотип, в этой подгруппе у получавших эрибулин было 29 %-ное снижение относительного риска смерти [7]. Эти данные поддерживают результаты исследования OnSITE, где медианы выживаемости без прогрессирования и общей составили 4,0 и 13,6 месяца у получавших эрибулин в третьей линии после антрациклинов и таксанов [8].

Назначение бевацизумаба в нашем случае в большей мере преследовало цель снижения степени выраженности отека головного мозга, доз и сроков применения кортикостероидов и вероятности развития постлучевого некроза. При этом мы рассчитывали и на лечебный эффект, несмотря на неоднозначные данные об эффективности его применения при раке молочной железы. Так, в поданализе трех исследований E2100, AVADO и RIBBON-1 при тройном негативном фенотипе было показано увеличение медианы времени до прогрессирования у получавших в первой линии комбинацию бевацизумаба с химиотерапией в сравнении с только химиотерапией, однако без влияния на общую выживаемость [9].

Решение о возможной целесообразности совместного применения эрибулина и бевацизумаба было поддержано следующими данными. В первой линии при HER2-негативном раке молочной железы в проекте ESMERALDA (II фаза) их комбинация позволила достичь 8,3 месяца медианы выживаемости без прогрессирования, а 1-летняя составила 32 % [10]. В свою очередь, в исследовании GIM11-BERGI (II фаза) у получавших паклитаксел и бевацизумаб в первой линии последующее совместное применение эрибулина и бевацизумаба индуцировало объективный эффект у 32,8 % и 6,2 месяца медиану выживаемости без прогрессирования [11].

Остается открытым вопрос о целесообразности тактики сохранения дозовой интенсивности режима после достижения клинко-рентгенологического эффекта после иницирующих курсов, особенно с учетом предпочтительности больной. Пятый курс осложнился фебрильной нейтропенией, что послужило причиной прерывания лечения. Вероятно, вынужденное увеличение интервала оказалось критичным, так как в короткие сроки было констатировано выраженное прогрессирование болезни.

Данное наблюдение демонстрирует потенциальную возможность достижения выраженного клинического эффекта химиотерапии с включением эрибулина в третьей линии лечения метастатического тройного негативного рака молочной железы при резистентности к предшествующей химиотерапии и отсутствии потенциальных мишеней для иммунотерапии и таргетного воздействия.

Сведения об авторах

Калугин Максим Вячеславович, врач-онколог. ORCID: 0000-0002-8281-5646
Иванова Кристина Анатольевна, врач-ординатор. ORCID: 0000-0001-7087-2435
Борисова Елена Ивановна, к.м.н., с.н.с. ORCID: 0000-0001-8907-1523
Нахапетян Сусана Сетраковна, врач-ординатор. ORCID: 0000-0002-4674-2558
Гуторов Сергей Львович, д.м.н., вед.н.с. ORCID: 0000-0001-5912-1155

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

Автор для переписки: Иванова Кристина Анатольевна.
 E-mail: ivanova_ka7@mail.ru

Для цитирования: Калугин М.В., Иванова К.А., Борисова Е.И., Нахапетян С.С., Гуторов С.Л. Эффективность комбинации с эрибулином в третьей линии химиотерапии тройного негативного рака молочной железы (описание случая). Медицинский алфавит. 2021; (31): 20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-20-24>

Список литературы / References

- Sharma P. Biology and Management of Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016 Sep; 21 (9): 1050–62. DOI: 10.1634/theoncologist.
- Baser O., Wei W., Xie L., et al. Retrospective study of patients with metastatic triple-negative breast cancer: survival, health care utilization, and cost. *Commun. Oncol*. 2012; 9: 8–14.
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; Impassion 130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. 2016–0067 *N Engl J Med*. 2018 Nov 29; 379 (22): 2108–2121. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615. Epub 2018 Oct 20.
- Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10; 377 (6): 523–533. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ ЛП-001782 от 28.07.2012, с изменениями от 08.02.2017). Instructions for the medical use of Halaven® (RU LP-001782 of 07/28/2012, as amended on 02/08/2017). (In Russ.)
- Ekaterina L. Grishchuk, Maxim I. Molodtsov, Fazly I. Ataullakhanov, J. Richard McIntosh. (2005). Force production by disassembling microtubules. *Nature*. 438, 384–388.
- Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollef P, Manikas A, Diéras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Dutkus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C; EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 Mar 12; 377 (9769): 914–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6. Epub 2011 Mar 2.
- Manso L, Moreno Antón F, Izarzugaza Perón Y, et al. Safety of eribulin as third-line chemotherapy in Her2-negative, advanced breast cancer pre-treated with taxanes and anthracycline: OnSITE study. *Breast J*. 2019; 00: 1–7 DOI: 10.1111/tbj.13199.
- O'Shaughnessy J., Miles D., Gray R. J. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *J. Clin. Oncol*. 2010; 28 (suppl 15): abstr 1005.
- Hardy-Bessard AC, Brocard F, Clatot F, Lortholary A, You B, Grenier J, Martin-Babau J, Lucas B, Meunier J, Ferrero JM, Savoye AM, Marti A, Despax R, Moullet I, Emile G. First-line bevacizumab and eribulin combination therapy for HER2-negative metastatic breast cancer: Efficacy and safety in the GINECO phase II ESMERALDA study. *Breast*. 2020 Dec; 54: 256–263. DOI: 10.1016/j.breast.2020.09.011. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33188992; PMCID: PMC7672314.
- De Angelis C, Bruzzese D, Bernardo A, Baldini E, Leo L, Fabi A, Gamucci T, De Placido P, Poggio F, Russo S, Forestieri V, Lauria R, De Santo I, Michelotti A, Del Mastro L, De Laurentiis M, Giuliano M, De Placido S, Arpino G. Eribulin in combination with bevacizumab as second-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer progressing after first-line therapy with paclitaxel and bevacizumab: a multicenter, phase II, single arm trial (GIM11-BERGI). *ESMO Open*. 2021 Feb 15; 6 (2): 100054. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100054. Epub ahead of print. PMID: 33601296.

Статья поступила / Received 09.06.21
 Получена после рецензирования / Revised 05.08.21
 Принята в печать / Accepted 25.09.21

About authors

Kalugin Maxim V., oncologist. ORCID: 0000-0002-8281-5646
Ivanova Kristina A., resident physician. ORCID: 0000-0001-7087-2435
Borisova Elena I., PhD Med, senior researcher. ORCID: 0000-0001-8907-1523
Nakhapetyan Susana S., resident physician. ORCID: 0000-0002-4674-2558
Gutov Sergey L., DM Sci (habil.), lead researcher. ORCID: 0000-0001-5912-1155

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Corresponding author: Ivanova Kristina A. E-mail: ivanova_ka7@mail.ru

For citation: Kalugin M.V., Ivanova K.A., Borisova E.I., Nakhapetyan S.S., Gutov S.L. Effectiveness of combination with eribulin in third line of chemotherapy for triple negative breast cancer (case report). *Medical alphabet*. 2021; (31): 20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-20-24>



Опыт применения стереотаксического облучения у пациента с локальным рецидивом нейробластомы в центральной нервной системе в контексте комбинированной терапии

Е. А. Михайлова¹, С. А. Кулева^{1,2}, С. В. Иванова^{1,2}, С. Н. Новиков¹, Е. М. Сенчуров¹, Э. Д. Гумбатова¹, Р. И. Хабарова¹, К. М. Борокшинова¹, А. А. Гогун¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Нейробластома представляет собой сложный системный злокачественный процесс, требующий риск-адаптированного, мультимодального подхода к терапии. Безусловно, диссеминация опухолевого процесса характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом для жизни и здоровья пациента, однако локальные рецидивы могут быть успешно излечены. Целью работы является демонстрация редкого клинического случая применения стереотаксического облучения у пациента с локальным рецидивом нейробластомы в центральной нервной системе в контексте комбинированного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейробластома, группа высокого риска, локальный рецидив, радиохирurgia.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Experience with stereotaxis in patient with local relapse of neuroblastoma in central nervous system in context of combination therapy

E. A. Mikhailova¹, S. A. Kulyova^{1,2}, S. V. Ivanova^{1,2}, S. N. Novikov¹, E. M. Senchurov¹, E. D. Gumbatova¹, R. I. Khabarova¹, K. M. Borokshinova¹, A. A. Gogun¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Neuroblastoma is a complicated systemic malignant process that requires risk-adapted, multimodal therapy. Certainly, the dissemination of the tumor process is an extremely unfavorable prognosis for the patient's life and health, however, local relapses can be cured successfully. The aim of the article is to demonstrate a rare clinical case of using SBRT in a patient with central nervous system neuroblastoma local relapse in the context of combined modality treatment.

KEY WORDS: neuroblastoma, high risk group, local relapse, radiosurgery.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was performed without external funding.

Введение

Применение высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в рамках консолидации ремиссии и иммунотерапии анти-GD2-антителами на постконсолидирующем этапе позволило достичь значительных успехов в лечении пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Однако общая 5-летняя выживаемость детей с метастатической формой заболевания на сегодняшний день не превышает 40–50%, а частота рецидивов достигает 80% [1].

Наиболее частой локализацией рецидива нейробластомы является первичный очаг, вероятность его развития в головном мозге, по данным зарубежных авторов, колеблется от 1,7 до 11,7%. Поражение структур центральной нервной системы (ЦНС) в дебюте за-

болевания встречается в 5% случаев, в то время как метастатическое поражение может возникнуть у 16% пациентов с рецидивом заболевания [2]. С увеличением сроков наблюдения за пациентом вероятность рецидива заболевания возрастает, он, как правило, имеет диссеминированный характер. На сегодняшний день отмечена тенденция к увеличению общей выживаемости пациентов с нейробластомой группы высокого риска, однако большинство современных химиотерапевтических лекарственных препаратов неспособны преодолеть гематоэнцефалический барьер, в связи с чем существует опасение, что структуры ЦНС могут являться своеобразным «убежищем» рецидива, варианты лечения которого зависят от множества факторов [3].

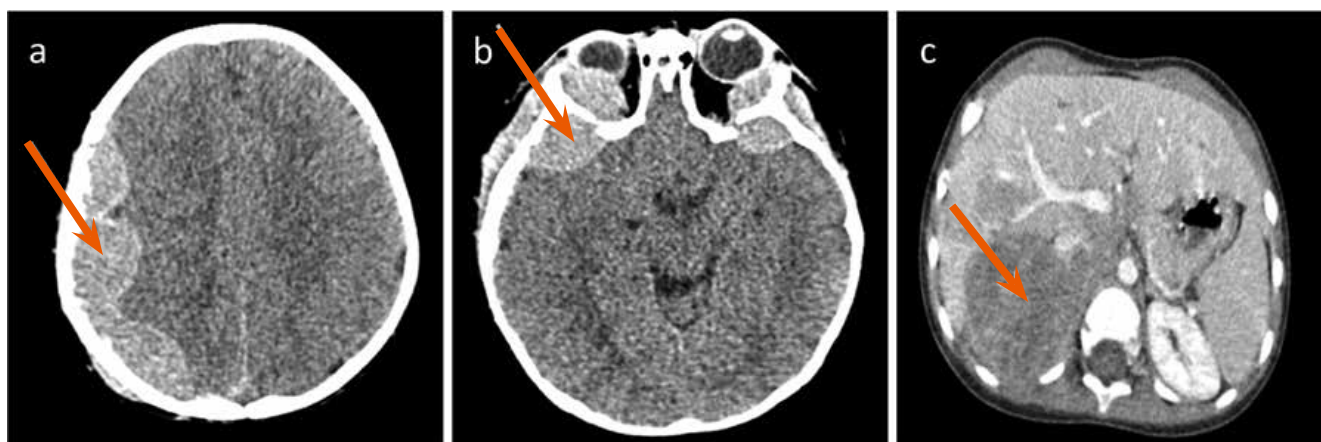


Рисунок 1. КТ с контрастным усилением черепа и органов брюшной полости в дебюте заболевания: внутричерепное (а), ретробульбарное (б) распространение опухоли, поражение правого надпочечника (с).

Клинический случай

В августе 2016 года пациент *Н.* в возрасте 1 года 8 месяцев был госпитализирован в ДГМКЦ ВМТ имени К. А. Раухфуса в связи с появлением образования костной плотности в правой височной области. В течение первых 2 суток состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, развились двусторонний экзофтальм, косоглазие справа. По результатам визуализирующих методов исследования было выявлено образование правого надпочечника с метастатическим поражением левой почки, забрюшинных лимфатических узлов, печени, ребер, костей черепа, орбит (*рис. 1*). Для дообследования мальчик был переведен в детское онкологическое отделение НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова.

При поступлении в профильное отделение состояние ребенка было расценено как тяжелое, обусловленное распространенностью опухолевого процесса. При оценке лабораторных показателей были зафиксированы повышение концентраций нейронспецифической енолазы до 885 нг/мл (норма от 0,0 до 16,3 нг/мл), лактатдегидрогеназы до 5361 Ед/л (норма до 332 Ед/л). Под УЗИ-контролем пациенту была выполнена трепан-биопсия образования правого надпочечника и костного мозга. Морфологическое исследование показало наличие недифференцированной нейробластомы правого надпочечника группы неблагоприятного прогноза по INPC, Shimada system (International Neuroblastoma Pathology Classification – Международная гистологическая классификация нейробластомы) с метастатическим пораже-

нием костного мозга. При цитогенетическом исследовании ткани опухоли методом флуоресцентной гибридизации FISH была выявлена положительная амплификация онкогена *N-MYC*. По результатам комплексного обследования пациенту был поставлен диагноз «нейробластома правого надпочечника, IV стадия по INSS (International Neuroblastoma Staging System – Международная система стадирования нейробластомы) с метастатическим поражением печени, левой почки, костей черепа, третьего ребра справа, забрюшинных лимфатических узлов, костного мозга, М-стадия по INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System – Международная система стадирования групп риска нейробластомы), группа высокого риска, неблагоприятный гистологический тип по INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification – Международная гистологическая классификация нейробластомы), амплификация гена *NMYC* положительная». В соответствии с протоколом NB-2004 больному была незамедлительно начата индукционная полихимиотерапия.

На фоне лекарственного лечения была зафиксирована частичная ремиссия заболевания с уменьшением размеров опухоли надпочечника, санацией костного мозга после второго курса, полным регрессом всех первично выявленных метастатических очагов после четырех курсов (*рис. 2*). Санация костного мозга позволила выполнить мобилизацию и забор аутологических стволовых клеток периферической крови в количестве $11 \times 10^6/\text{кг}$ CD34^+ .

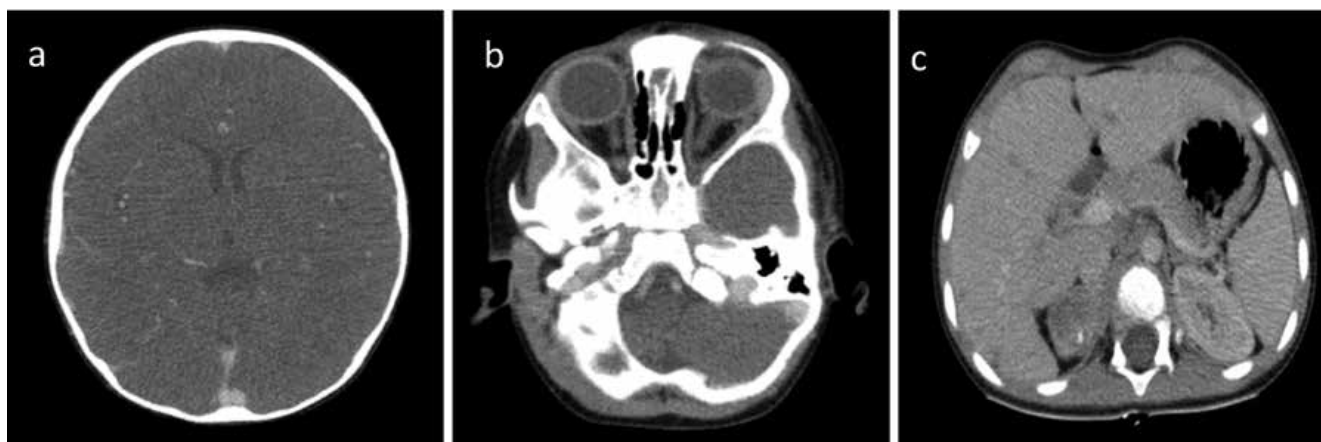


Рисунок 2. Промежуточный КТ-контроль после четырех курсов ПХТ: полный регресс внутричерепного (а) и ретробульбарного (б) распространения опухоли, частичный регресс опухоли правого надпочечника (с).

После шести курсов индукционной ПХТ последовал оперативный этап в объеме лапароскопической адреналэктомии справа. Гистологически полученный материал был представлен резидуальной низкодифференцированной нейробластомой с жизнеспособной опухолевой тканью до 30% и участками созревания в виде появления нейропиля фибриального строения.

В качестве консолидирующей терапии пациенту была проведена тандемная высокодозная полихимиотерапия. Миелоаблативное кондиционирование проводилось препаратами тиотепа / циклофосфан и карбоплатин / этопозид / мелфалан. При восстановлении показателей гемопоэза ребенку была инициирована дифференцирующая терапия 13-цис-ретиновой кислотой в рамках протокола NB-2004. В марте 2017 года лечебная программа была завершена. Далее ребенок подлежал диспансерному наблюдению у детского онколога с мониторингом состояния здоровья и проведением реабилитационных мероприятий.

Спустя 8 месяцев при контрольном обследовании был выявлен рецидив заболевания с метастатическим поражением правой лобной доли головного мозга (рис. 3). Комплекс дополнительных диагностических мероприятий подтвердил единичный характер метастатического поражения.

Учитывая солитарный характер поражения головного мозга, было принято решение в пользу радиохирургического лечения на фоне цитостатической терапии II линии. Пациент получил два курса ПХТ по схеме RIST препаратами дазатиноб, сиролимус, иринотекан, темо-

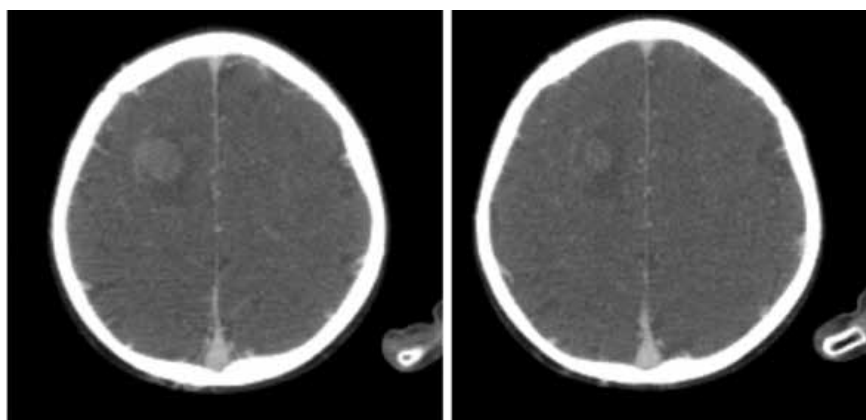


Рисунок 3. КТ головного мозга с контрастным усилением: в конвекситальных отделах правой лобной доли гиперденсный очаг 16 × 13 мм с умеренно выраженным перифокальным отеком, вероятно, метастаз.

золomid. Параллельно с началом первого курса терапии было выполнено стереотаксическое однофракционное облучение очага в головном мозге в суммарной очаговой дозе (СОД) 18 Гр. Радиохирургическое лечение проводилось на высокоэнергетическом ускорителе (Novalis Tx, США) в дозе, рекомендованной для однофракционного облучения, по данным (Shaw *et al.*, 2000) RTOG (Radiation Therapy Oncology Group – онкологическая группа лучевой терапии) где, исходя из размеров очага, определены максимально возможные лучевые нагрузки на критические структуры мозга с соблюдением принципов минимальной токсичности в отношении здоровых тканей (рис. 5). Химиолучевую терапию ребенок перенес удовлетворительно.

При контрольной МРТ-визуализации через 2 месяца после сеанса радиохирургии был отмечен регресс метастатического очага на 50%.

В качестве постконсолидации, основываясь на положительном опыте использования моноклональных анти-GD2-антител коллег COG (Children Oncology Group – группа изучения опухолей у детей) и SIOPEL (International Society of Paediatric Oncology – Europe Neuroblastoma Group – Международное общество детской онкологии – Европейская группа изучения нейробластомы), следующим этапом ребенку было проведено четыре курса поддерживающей иммунотерапии. Лечение полностью завершено в августе 2018 года.

В настоящее время в течение полутора лет у ребенка сохраняется ремиссия основного заболевания (рис. 6).

Обсуждение

Пациенты группы высокого риска требуют применения длительного и агрессивного лечения, включающего в себя индукционную полихимиотерапию, оперативное вмешательство, консолидацию ремиссии (высокодозную химиотера-

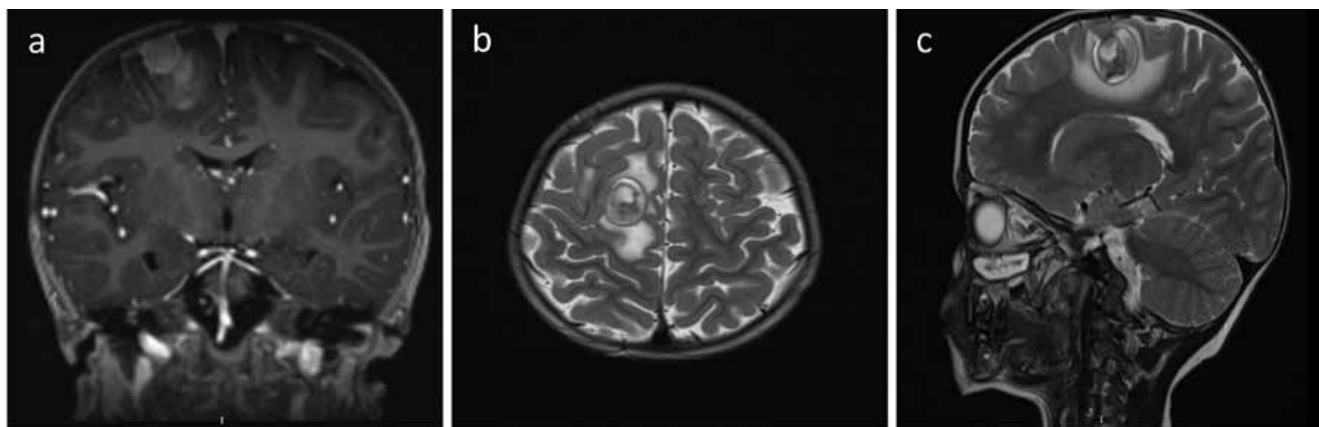


Рисунок 4. МРТ головного мозга с контрастным усилением: в конвекситальных отделах правой лобной доли выявляется объемное, двухузловое образование общими размерами 29 × 2,0 × 26 мм (8 см³): а, б, с.



Рисунок 5. Этап радиохирургического планирования.

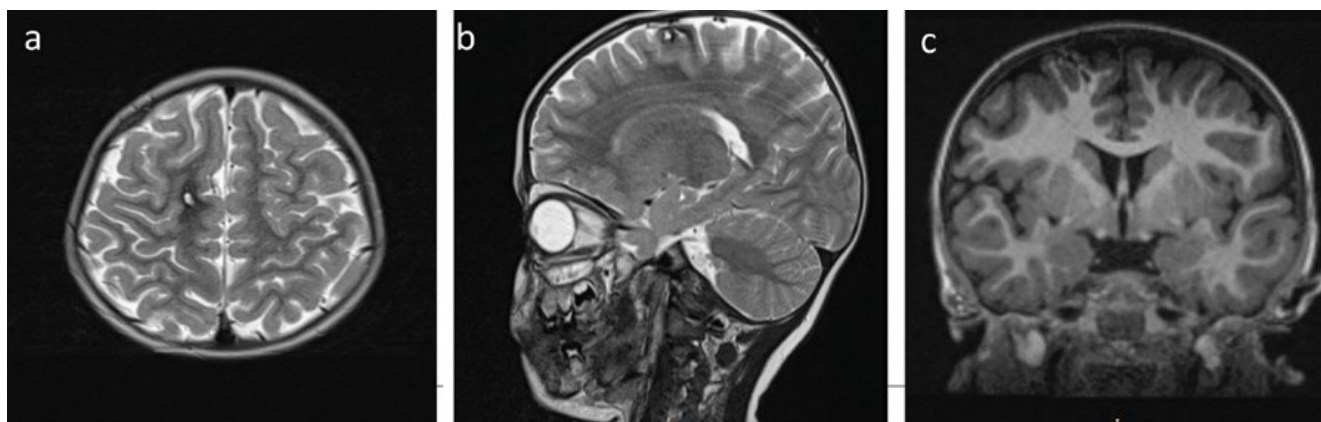


Рисунок 6. МРТ головного мозга с контрастным усилением через 2 месяца после сеанса радиохирургии: в конвексительных отделах правой лобной доли – объемное двухузловое образование общими размерами около $16 \times 19 \times 26$ мм.

пию с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, лучевую терапию), постконсолидирующий этап (иммунотерапию, поддерживающую терапию изотретиноином). Несмотря на столь интенсивное лечение, успехи, достигнутые в терапии данной популяции больных, весьма скромны: 5-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 30% [1, 4]. Поражение головного мозга при рецидиве нейробластомы встречается редко (от 1,7 до 11,7%) и имеет тенденцию к увеличению с ростом выживаемости пациентов группы высокого риска [2].

В современной литературе сведения об эффективности лучевой терапии в лечении рецидивов нейробластомы с поражением ЦНС противоречивы.

В 2019 году группой ученых из Китая опубликовано исследование, в котором были проанализированы 15 случаев метастатического поражения головного мозга у пациентов с нейробластомой. Клинические данные были сгруппиро-

ваны в соответствии с тактикой лечения больных, медиана наблюдения составила 41 месяц. Четверо пациентов перенесли внутричерепную резекцию опухоли, четверо – лучевую терапию в объеме краниоспинального облучения (КСО), остальные – поддерживающую химиотерапию. Двухлетняя общая выживаемость (ОВ) больных составила 82,2%, однако 5-летняя ОВ не превысила 20% (19,9%). Кроме того, авторами была отмечена значительная разница в ОВ пациентов группы комплексного лечения (химиотерапия, интракраниальная хирургия и [или] лучевая терапия) по сравнению с группой пациентов, получивших только химиотерапию ($46,67 \pm 6,69$ и $16,42 \pm 1,42$ месяца соответственно; $p = 0,003$) (рис. 8) [5].

Интерес представляет работа коллег Калифорнийского университета из Сан-Франциско, описывающая два случая применения радиохирургического лечения при рецидиве нейробластомы с поражением головного мозга. Для стереотаксической терапии был использован Leksell Gamma

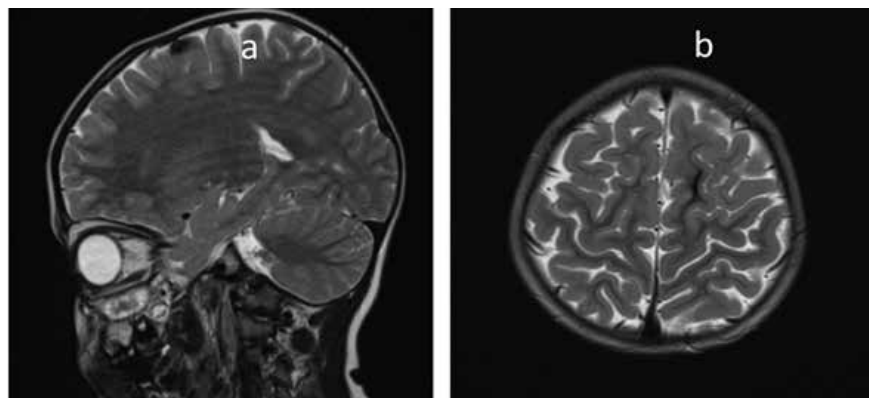


Рисунок 7. В конвексительных отделах правой лобной доли сохраняется зона диффузно сниженного сигнала, повторяющая ход извилины с мелкой кистой до 2×4 мм в центральных отделах. МР-признаков накопления парамагнетика в вышеописанной области не отмечено.

Knife. Доза однофракционного облучения составила 27,7 Гр у первого пациента и 14 Гр – у второго.

В первом случае при контрольном исследовании было отмечено уменьшение размеров рецидивного очага, пациент возобновил химиотерапию и перенес дополнительное краниоспинальное облучение, полную хирургическую резекцию внутримозговой опухоли. К сожалению, через 15 месяцев пациент умер от прогрессирования заболевания без признаков рецидива в ЦНС.

Во втором случае через 3 месяца после стереотаксиса была отмечена положительная динамика в виде уменьшения очага, однако спустя месяц было выявлено небольшое увеличение размеров метастатического очага с окружающим вазогенным отеком тканей. Пациент умер через 7,5 месяца после сеанса радиохирургии от прогрессирования основного заболевания [6]. В пострадиохирургическом периоде наблюдалось уменьшение или стабилизация размеров очагов метастатического поражения в головном мозге, что позволяет сделать вывод об эффективности применения стереотаксиса в качестве локальной лучевой терапии при минимизации токсичности для окружающих структур.

По сравнению с классической лучевой терапией, терапевтический эффект стереотаксиса заключается в подведении более высоких однофракционных доз облучения, что, в свою очередь, позволяет добиться большего количества летальных повреждений структур молекулы ДНК, тем самым приводя к ингибированию опухолевых митозов, индукции апоптоза или некроза, тромботическим изменениям питающих опухоль сосудов.

В 2016 году исследование на взрослой когорте больных с метастатическим поражением головного мозга NCCTG (North Central Cancer Treatment Group – Северная центральная группа по лечению рака) продемонстрировало значительное снижение когнитивной функции у пациентов, получивших комбинацию КСО и стереотаксиса, с ухудшением памяти и речи и в целом с ухудшением качества жизни больных [7]. В литературе описаны несколько ретроспективных и одно неполное проспективное рандомизированные исследования, в которых сравнивались комбинации терапии: краниальное облучение, стереотаксис; краниальное облучение, резекция; краниальное облучение, стереотаксис, резекция. Результаты исследования показали предпочтительность радиохирургии при размере опухолевого поражения головного мозга не более 3 см. Побочные эффекты радиохирургического лечения в постстереотаксическом периоде по большей части были бессимптомны и носили быстроразрешающийся характер [7].

В отличие от стандартных хирургических резекций, стереотаксис не оказал отрицательного влияния на сроки начала системного противоопухолевого лечения больных. Тем самым из вышеизложенного следует вывод, что радиохирургию, несомненно, стоит рассматривать в качестве локального контроля солитарных метастатических очагов в ГМ размером до 3 см [7].

Успех лечения нашего пациента, высоковероятно, был обусловлен комбинацией химиолучевой терапии с использованием алкилирующих радиопротективных агентов, стереотаксической терапией с минимизацией токсичности для окружающих структур и последующей иммунотерапией анти-GD2-антителами.

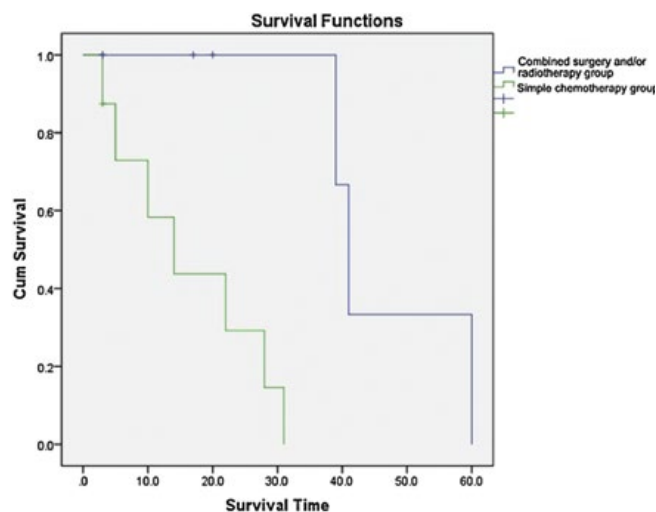


Рисунок 8. Кривые выживаемости группы химиотерапии с внутримозговой хирургией и (или) лучевой терапией и группы химиотерапии при метастатическом поражении головного мозга при нейробластоме [5].

Выводы

1. Несмотря на крайне неблагоприятный прогноз для жизни и здоровья пациентов при диссеминации злокачественного процесса с метастатическим поражением ЦНС, локальный рецидив в ЦНС может быть успешно излечен.
2. Радиохирургию следует рассматривать в качестве куративной опции у пациентов детского возраста с солитарным метастатическим поражением головного мозга.
3. Побочные эффекты стереотаксиса в большинстве случаев бессимптомны и саморазрешимы, в то время как радиоиндуцированное разрушение гематоэнцефалического барьера способствует лучшей доставке лекарственного вещества к опухоли.
4. Вероятный аддитивный или синергетический эффект комбинированной стереотаксической, химио- и иммунной терапии, на фоне которого становится возможной полная ремиссия заболевания, требует перспективного изучения своих биологических аспектов.

Список литературы / References

1. Coughlan D., Gianferante M., Lynch C. F., Stevens J. L., Harlan L. C. Treatment and survival of childhood neuroblastoma: Evidence from a population-based study in the United States. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Aug. Vol. 34. No. 5. P. 320–330. DOI: 10.1080/08880018.2017.1373315.
2. Blatt J., Fitz C., Mirro J Jr. Recognition of central nervous system metastases in children with metastatic primary extracranial neuroblastoma. *Division of Pediatric Hematology/Oncology*. 1997. Vol. 14. No. 3. P. 233–241. DOI: 10.3109/08880019709009493.
3. Kramer K., Kushner B., Heller G., Cheung N. K. Neuroblastoma metastatic to the central nervous system: the memorial sloan-kettering cancer center experience and a literature review. *Cancer*. 2001. Vol. 91. No. 8. P. 1510–1519. PMID: 11301399.
4. Mc Ginty L., Kolesar J. Dinutuximab for maintenance therapy in pediatric neuroblastoma. *Am J Health Syst Pharm*. 2017. Vol. 74. No. 8. P. 563–567. DOI: 10.2146/ajhp160228.
5. Huimin Hu, Weiling Zhang, Dongsheng Huang, Yizhuo Wang, Yi Zhang, You Yi, Aiping Liu, Jing Li. Clinical characteristics, treatment and prognosis of paediatric patients with metastatic neuroblastoma to the brain. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019 Sep. Vol. 184. No. 105372. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105372.
6. Nathan C., Rowland, Jennifer Andrews, Daxa Patel, David V. LaBorde, Adam Nowlan, Bradley George, Claire Mazewski, Andrew Reisner and Howard M. Katzenstein. Intracranial Metastatic Neuroblastoma Treated with Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery: Report of Two Novel Cases. *Department of Neurological Surgery. Case Rep Neural Med*. 2012. Vol. 2012. No. 690548. DOI: 10.1155/2012/690548.
7. Schiff D., Van den Bent M. J., Editors. *Metastatic Disease of the Nervous System. Brain metastases: radiosurgery. Handbook of Clinical Neurology*. 2018. Vol. 149. DOI.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00010-4.

Статья поступила / Received 02.09.21
Получена после рецензирования / Revised 15.09.21
Принята в печать / Accepted 25.09.21

Сведения об авторах

Михайлова Елена Андреевна, врач – детский онколог детского онкологического отделения¹. E-mail: helen_mikhaylova@mail.ru. SPIN: 2940–2186. ORCID: 0000–0003–1081–5118

Кулева Светлана Александровна, д.м.н., проф., зав. детским онкологическим отделением, в.н.с. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, проф. учебно-методического отдела¹, зав. кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии². E-mail: kulevadoc@yandex.ru. SPIN: 3441–4820. ORCID: 0000–0003–0390–8498

Иванова Светлана Вячеславовна, к.м.н., врач – детский онколог детского онкологического отделения, н.с. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации¹, доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии². E-mail: tabalinadoc@yandex.ru. SPIN: 9442–5015. ORCID: 0000–0002–0585–0907

Новиков Сергей Николаевич, д.м.н., зав. отделением радиотерапии, зав. научным отделением, в.н.с., проф.¹. E-mail: krokon@mail.ru. SPIN: 7346–0687. ORCID: 0000–0002–7185–1967

Сенчуков Евгений Михайлович, врач – детский онколог детского онкологического отделения¹. E-mail: senchurov@mail.ru. ORCID: 0000–0002–6742–5754

Гумбатова Эльвира Джангировна, к.м.н., врач – детский онколог детского онкологического отделения¹. E-mail: gumbatovaelvira@gmail.com. SPIN: 6082–3330. ORCID: 0000–0002–9489–8311

Хабарова Рина Игоревна, врач – детский онколог детского онкологического отделения¹. E-mail: izmozherova@yandex.ru. SPIN: 6824–8710. ORCID: 0000–0002–6433–8487

Борокшинова Ксения Михайловна, врач – детский онколог детского онкологического отделения¹. E-mail: bk0807@bk.ru. ORCID: 0000–0002–5004–1543

Гогун Александр Алексеевич, врач – детский онколог детского онкологического отделения¹. E-mail: gogunalex@gmail.com. ORCID: 0000–0002–2434–0558

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Михайлова Елена Андреевна. E-mail: helen_mikhaylova@mail.ru

Для цитирования: Михайлова Е.А., Кулева С.А., Иванова С.В., Новиков С.Н., Сенчуков Е.М., Гумбатова Э.Д., Хабарова Р.И., Борокшинова К.М., Гогун А.А. Опыт применения стереотаксического облучения у пациента с локальным рецидивом нейробластомы в центральной нервной системе в контексте комбинированной терапии. Медицинский алфавит. 2021; (31): 25–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-25-30>

About authors

Mikhailova Elena A., pediatric oncologist of Pediatric Oncology Dept¹. E-mail: helen_mikhaylova@mail.ru. SPIN: 2940–2186. ORCID: 0000–0003–1081–5118

Kuleva Svetlana A., DM Sci (habil.), professor, head of Pediatric Oncology Dept, senior researcher of Scientific Dept of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, professor at Educational and Methodical Dept¹, head of Dept of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy². E-mail: kulevadoc@yandex.ru. SPIN: 3441–4820. ORCID: 0000–0003–0390–8498

Ivanova Svetlana V., PhD Med, pediatric oncologist of Pediatric Oncology Dept, researcher of Scientific Dept of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation¹, associate professor at Dept of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy². E-mail: tabalinadoc@yandex.ru. SPIN: 9442–5015. ORCID: 0000–0002–0585–0907

Novikov Sergei N., DM Sci (habil.), head of Dept of Radiotherapy, head of Scientific Dept, senior researcher, professor¹. E-mail: krokon@mail.ru. SPIN: 7346–0687. ORCID: 0000–0002–7185–1967

Senchurov Evgeniy M., pediatric oncologist of Pediatric Oncology Dept¹. E-mail: senchurov@mail.ru. ORCID: 0000–0002–6742–5754

Gumbatova Elvira D., PhD Med, pediatric oncologist of Pediatric Oncology Dept¹. E-mail: gumbatovaelvira@gmail.com. SPIN: 6082–3330. ORCID: 0000–0002–9489–8311

Khabarova Rina I., pediatric oncologist of Pediatric Oncology Dept¹. E-mail: izmozherova@yandex.ru. SPIN: 6824–8710. ORCID: 0000–0002–6433–8487

Borokshinova Ksenia M., pediatric oncologist of Pediatric Oncology Dept¹. E-mail: bk0807@bk.ru. ORCID: 0000–0002–5004–1543

Gogun Alexandra A., pediatric oncologist of Pediatric Oncology Dept¹. E-mail: gogunalex@gmail.com. ORCID: 0000–0002–2434–0558

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Mikhailova Elena A. E-mail: helen_mikhaylova@mail.ru

For citation: Mikhailova E. A., Kulyova S. A., Ivanova S. V., Novikov S. N., Senchurov E. M., Gumbatova E. D., Khabarova R. I., K. M., Gogun A. A. Experience with stereotaxis in patient with local relapse of neuroblastoma in central nervous system in context of combination therapy. Medical alphabet. 2021; (31): 25–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-25-30>



Основатель отечественной школы онкомаммологии профессор Семиглазов отметил 80-летний юбилей



Знаменитого онколога Владимира Федоровича Семиглазова накануне с юбилеем поздравил губернатор Санкт-Петербурга. В день 80-летия именинник был на рабочем месте в центре онкологии имени Н.Н. Петрова. Там он принимает пациентов уже более полувека.

16 сентября отмечает 80-летний юбилей член-корреспондент РАН, профессор Владимир Федорович Семиглазов – заведующий научным отделом опухолей молочной железы НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова. Выдающегося врача и ученого на торжественном мероприятии поздравили губернатор Санкт-Петербурга Александр Дмитриевич Беглов, вице-губернатор Санкт-Петербурга Олег Николаевич Эргашев, председатель Законодательного собрания

Санкт-Петербурга Вячеслав Серафимович Макаров, ректор Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, академик РАН, профессор Сергей Федорович Багненко, многочисленные коллеги и ученики.

Губернатор Санкт-Петербурга лично вручил профессору Семиглазову знак отличия «За заслуги перед Санкт-Петербургом».

Губернатор подчеркнул, что Владимир Федорович Семиглазов добился выдающихся результатов в мировой медицинской науке. Его открытия, методы лечения опаснейших заболеваний используются врачами многих стран.

Представитель Законодательного собрания Санкт-Петербурга д.м.н. Дмитрий Юрьевич Бутко передал профессору Семиглазову Большую золотую медаль парламента и почетную грамоту Законодательного собрания Санкт-Петербурга, а также зачитал поздравительный адрес от председателя ЗакСа Вячеслава Серафимовича Макарова.

На мероприятии с поздравлениями выступили коллеги и ученики Владимира Федоровича Семиглазова, который по праву считается основоположником отечественной школы онкомаммологии. Под его руководством были подготовлены 25 докторов медицинских наук и более 60 кандидатов медицинских наук, которые и по сей день работают в России и за рубежом. В 2015 году профессор основал Российское общество онкомаммологов, объединяющее свыше тысячи специалистов, оказывающих онкологическую помощь населению России и стран СНГ.

Главные направления научной деятельности профессора Семиглазова – изучение роли подтипов рака молочной железы в планировании системной противоопухолевой терапии, разработка и совершенствование методов профилактики и органосохраняющего хирургического лечения злокачественных новообразований молочной железы. Ему принадлежит научное открытие патогенетических форм рака молочной железы. За время клинической практики Владимир Федорович Семиглазов провел более 7 тысяч хирургических операций.

Владимир Федорович Семиглазов первым в мире доказал преимущество предоперационной гормонотерапии перед химиотерапией у пожилых пациенток с диагнозом «рак молочной железы» (доклад на ASCO в Нью-Орлеане [2015], в Вене [2017]). Этот «сберегательный» метод начал широко применяться в Российской Федерации, европейских странах, США, Канаде и Австралии.

В настоящее время под научным руководством В.Ф. Семиглазова ведется клиническое исследование новой безоперационной методики лечения агрессивных подтипов рака молочной железы. Уникальную современную терапию уже успешно получили первые пациентки.

Владимир Федорович – единственный представитель России, стран СНГ и Восточной Европы в экспертной группе Сан-Галлена (Швейцария) по разработке мировых стандартов лечения опухолей молочной железы. Владимир Федорович – действительный член Нью-Йоркской академии наук, президент Российского общества онкомаммологов, председатель Санкт-Петербургского научного общества онкологов, ESMO, ASCO и Европейского общества хирургической онкологии.

Профессор В.Ф. Семиглазов – автор более 400 научных работ. В 2017 году он был отмечен наградой Web of Science Awards Russia как самый высокоцитируемый российский ученый по направлению «клиническая медицина» по итогам 2016 года.

Его вклад в развитие онкологической науки отмечен золотой медалью Кембриджского университета, серебряной медалью имени П.А. Капицы, орденом Почета Российской Федерации, званиями «Отличник здравоохранения», «Заслуженный деятель науки РФ», медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением».



Результаты лучевой терапии при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

Е. Я. Мозерова^{1,2}, Р. Ю. Карабут¹, А. А. Ложков¹, А. Ю. Максимовская¹, Ж. Е. Сабельникова¹, М. М. Сарычева^{1,2}, Д. М. Тимохина¹

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка результатов лучевой терапии при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. Проведен анализ данных медицинской документации 60 пациентов с рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии (РПЭ), получавших лучевую терапию в условиях радиотерапевтического отделения общего профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

Результаты. Биохимический контроль достигнут у 55 (92,0%) пациентов, ПСА-прогрессирование – у 3 (5,0%) и генерализация – у 2 (3,0%) пациентов. Цистит I-II степени развился у 25 (42,0%) пациентов, ректит I-II степени – у 7 (11,0%), поздний геморрагический цистит отмечен у 4 (7,0%) пациентов, поздний геморрагический ректит – у 2 (3,3%).

Выводы. Лучевая терапия при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии является важным методом лечения, позволяющим достигнуть высоких показателей биохимического контроля при приемлемой токсичности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы, лучевая терапия, простатэктомия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of salvage radiotherapy for prostate cancer after radical prostatectomy

E. Ya. Mozerova^{1,2}, R. Yu. Karabut¹, A. A. Lozhkov¹, A. Yu. Maksimovskaya¹, Zh. E. Sabelnikova¹, M. M. Sarycheva^{1,2}, D. M. Timokhina¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

SUMMARY

The aim of the study. To evaluate the results of radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy.

Methods. The analysis of medical records data of 60 patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy (RP) was performed.

Results. Biochemical control was achieved in 55 (92.0%) patients, PSA progression – in 3 (5.0%) and generalization – in 2 (3.0%) patients. Grade I-II cystitis developed in 25 patients (42.0%), grade I-II rectitis – in 7 (11.0%), late hemorrhagic cystitis was noted in 4 (7.0%) patients, late hemorrhagic rectitis – in 2 (3.3%) ones.

Conclusions. Salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy is an important treatment method that allows to achieve biochemical control with acceptable toxicity.

KEY WORDS: prostate cancer, radiation therapy, prostatectomy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Рак предстательной железы занимает второе место среди злокачественных новообразований у мужчин, уступая лишь опухолям трахеи, бронхов и легких и составляет 15,7% всех выявляемых у мужчин ЗНО [1].

В 2019 году в РФ выявлено 45 763 случая рака предстательной железы, а заболеваемость составила 43,48 случая на 100 тысяч человек, причем больных с I–II стадиями – 59,7% [1].

Среди пациентов, подлежащих радикальному лечению, хирургическому вмешательству подвергаются 50,7% [1].

Хирургическое лечение может приводить к полному излечению примерно у двух третей пациентов, перенесших радикальную простатэктомию [2]. Тем не менее у 60,0% пациентов с такими неблагоприятными факторами, как наличие положительных краев резекции, экстрапростатическое распространение процесса или инвазия в семенные пузырьки, имеется риск развития рецидива в течение 10 лет [3].

При этом в течение 10 лет после операции рецидивы возникают у 25,0–35,0% больных с T1–T2 и у 33,5–66,0% больных с T3 [4].

При возникновении рецидива, как биохимического, так и морфологического, закономерен вопрос о возможности дальнейшего лечения таких пациентов. Одним из вариантов может являться лучевая терапия.

Целью исследования явилась оценка результатов лучевой терапии при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Материал и методы

Исследование представляло собой ретроспективный анализ данных медицинской документации 60 пациентов с рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии (РПЭ), получавших лучевую терапию в условиях радиотерапевтического отделения общего профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» с января 2016 по март 2020 года.

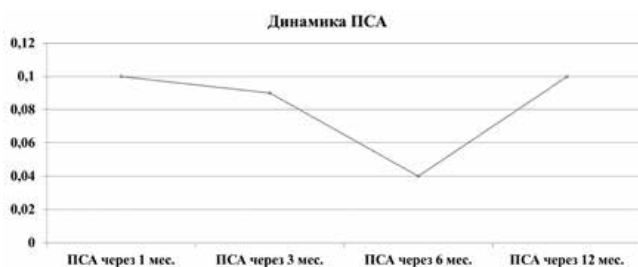


Рисунок 1. Динамика значений ПСА через 1, 3, 6, 12 месяцев после завершения лучевой терапии.

Медиана наблюдения после завершения лучевой терапии составила 16,5 месяца. Средний возраст пациентов, получавших лучевую терапию, составил 65 лет (стандартная ошибка среднего – 0,7), средний возраст на момент выполнения простатэктомии – 61,2 года (стандартная ошибка среднего – 0,72). II стадия заболевания имела место у 47 (78,3%) больных, III и IV (за счет выявленного при гистологическом исследовании поражения регионарных лимфоузлов) стадии – у 8 (13,0%) и 5 (8,7%) пациентов соответственно. Пациентам с III и IV стадией заболевания послеоперационная лучевая терапия не проводилась.

Биохимический рецидив имел место у 38 (63,3%) пациентов, визуализируемый очаг, по результатам инструментальных исследований, а также подтвержденный морфологически – у 15 (25,0%). У 7 (11,7%) пациентов через 2–12 лет после установления биохимического рецидива был выявлен патологический очаг в ложе удаленной предстательной железы. Высокий риск прогрессирования отмечен у 32 (53,3%) пациентов, промежуточный – у 15 (25,0%), низкий – у 13 (8,3%). Практически все пациенты получали одновременную гормонотерапию – 57 (95,0%) пациентов. Срок от хирургического лечения до начала лучевой терапии варьировал от 1 до 180 месяцев, медиана времени от РПЭ до ЛТ составила 28,5 месяца. Медиана времени от момента установления рецидива до начала лучевой терапии составила 3 месяца, диапазон значений – от 1 до 120 месяцев. Медиана продолжительности гормонотерапии до начала лучевой терапии насчитывала 7 месяцев, диапазон – 1–120 месяцев. Средние значения ПСА для исследуемых пациентов на начало ЛТ составили 2,10 нг/мл (стандартная ошибка среднего – 0,29), медиана – 1,20 нг/мл.

Медиана максимальных значений ПСА при рецидиве составила 2,32 нг/мл, медиана исходных значений ПСА – 12,85 нг/мл. Медиана времени от РПЭ до рецидива составила 21 месяц (диапазон: от 3 месяцев до 8 лет), от РПЭ до начала лучевой терапии – 27 месяцев (диапазон: от 6 месяцев до 15 лет), от момента установления рецидива до начала лучевой терапии – 2,5 месяца (диапазон: от 1 дня до 12 лет).

Все пациенты получали 3D-конформную лучевую терапию. В объем облучения включались ложе предстательной железы и семенных пузырьков. Пациентам не проводилось облучение лимфоузлов таза. Суммарная очаговая доза (СОД) для большинства (69,9%) пациентов составила 72 Гр. 70 Гр получили 11 (18,8%) пациентов, 60–64 Гр – 7 (11,3%).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0. Применялись методы описательной статистики, однофакторный анализ.

Результаты исследования

Запланированный курс лучевой терапии смогли завершить 59 (98,3%) пациентов, лишь у одного пациента развилась острая задержка мочи, не купированная консервативно и потребовавшая наложения цистостомы.

Биохимический контроль достигнут у 55 (92%) пациентов, ПСА-прогрессирование – у 3 (5%) и генерализация – у 2 пациентов (3%).

Медиана значений ПСА через 1, 3, 6, 12 месяцев после завершения лучевой терапии составила 0,10, 0,09, 0,04, 0,10 нг/мл соответственно. На рисунке 1 продемонстрирована динамика показателей ПСА.

До начала лучевой терапии дизурические явления имели место у 35% пациентов, после завершения лечения – у 55%.

Ранние токсические эффекты в виде цистита I–II степени развились у 25 (42,0%) пациентов, ректита I–II степени – у 7 (11,0%), поздний геморрагический цистит отмечен у 4 (7,0%) пациентов, поздний геморрагический ректит – у 2 (3,3%).

При проведении однофакторного анализа только стадия заболевания значимо влияла на генерализацию процесса ($p = 0,001$). Именно у пациентов с исходно IV стадией, обусловленной поражением лимфоузлов таза, отмечена генерализация процесса в последующем.

Продолжающийся рост уровня ПСА после лучевой терапии значимо ассоциирован с исходной распространенностью процесса ($p = 0,001$).

Продолжительность гормонотерапии до начала лучевой терапии, уровень ПСА на момент начала лучевой терапии, срок от операции до лучевой терапии, индекс Глисона не влияли на прогноз.

Обсуждение

По результатам исследования В. J. Trock *et al.*, включавшего 635 пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы после простатэктомии, установлено трехкратное повышение опухоль-специфичной выживаемости при проведении лучевой терапии ($p = 0,001$). При этом повышение общей выживаемости имело место лишь у пациентов со временем удвоения ПСА менее 6 месяцев. Проведение лучевой терапии позже чем через 2 года после выявления рецидива не влияло на выживаемость [5].

Оптимальный уровень ПСА для начала лучевой терапии также является предметом дискуссий. В систематическом обзоре С. R. King *et al.* наблюдалось снижение безрецидивной выживаемости на 2,6% при каждом повышении уровня ПСА до начала ЛТ на 0,1 нг/мл. Таким образом, необходимо достижение наименьших показателей ПСА к моменту начала лучевой терапии [6].

Преимущества включения в объем облучения лимфоузлов таза рассматривали М. Т. Spiotto *et al.* Установлено, что преимущества от облучения всего таза реализуются только у пациентов с индексом Глисона 8 и более, уровнем ПСА выше 20 нг/мл, инвазией в семенные пузырьки, инвазией в капсулу или pN+: 5-летняя БРВ при облучении всего таза и при локальном облучении только ложа простаты составила 47 и 21% соответственно [7].

Эскалация дозы более 70 Гр не обеспечивала улучшение биохимического контроля у всех пациентов,

однако при наличии рентгенографически визуализируемого очага приводила к улучшению локального контроля [8].

Рандомизированное исследование III фазы GETUG-AFU 16, включавшее 743 пациента, обнаружило значимое повышение выживаемости без прогрессирования при проведении лучевой терапии на фоне назначенной гормонотерапии [9].

В объем облучения при рецидиве рака предстательной железы принято включать ложе удаленной простаты и семенных пузырьков ± лимфоузлы таза. Однако, согласно Jeremie Calais *et al.*, в 20% случаев рецидив развивается за пределами ложа предстательной железы. Оптимальным способом диагностики очага поражения для точного оконтуривания при планировании лучевой терапии выступает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{68}Ga -PSMA [10].

По данным ПЭТ с ^{11}C -холином, проанализированным I. Sobol *et al.*, рецидив в области только лимфоузлов таза отмечен у 19% исследованных пациентов [11].

В исследовании Viani *et al.* наилучшие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости коррелировали с отсутствием роста опухоли по линии резекции ($p = 0,003$) и экстракапсулярного распространения ($p = 0,003$), отсутствием инвазии в семенные пузырьки ($p = 0,001$), уровнем ПСА выше 0,35 нг/мл к моменту начала лучевой терапии и дозой ЛТ менее 70 Гр ($p = 0,018$) [12].

Natsuo Tomita *et al.* при сравнении безопасности и эффективности эскалации дозы лучевой терапии с использованием технологий IMRT (лучевая терапия с модулированной интенсивностью) и IGRT (лучевая терапия под визуальным контролем), установили, что облучение всего таза было связано с поздней гастроинтестинальной токсичностью ($p = 0,048$), тогда как суммарная очаговая доза 68 Гр и выше была единственным фактором, обуславливающим дизурию ($p = 0,012$) [13].

Согласно данным Ahmed Abugharib *et al.*, срок от радикальной простатэктомии до лучевой терапии не является независимым предиктором исхода [14].

Выводы

Лучевая терапия при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии является важным методом лечения, позволяющим достигнуть высоких показателей биохимического контроля при приемлемой токсичности.

Адекватное дооперационное стадирование и проведение послеоперационной лучевой терапии в случаях, требующих ее назначения, может позволить в дальнейшем уменьшить частоту рецидивов.

Необходима совместная разработка тактики ведения пациентов с установлением сроков начала лучевой терапии, продолжительности гормонотерапии с учетом факторов риска и внесение рекомендаций по дистанционной лучевой терапии рецидива в клинические рекомендации Минздрава РФ.

Список литературы / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. илл. 239 с. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. HELL. Kaprina, V.V. Starinsky, A.O. Shahzadova. Moscow: P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution 'National Medical Research Center of Radiology' of the Ministry of Health of Russia, 2020. Ill. 239 p.
2. Bianco Jr. et al. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 66, No. 5 (2005): 83–94.
3. Thompson Ian M. et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *The Journal of Urology* 190, No. 2 (2013): 441–449.
4. Makarov D.V. et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007 Jun; 69 (6): 1095–101.
5. Bianco B.J. et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2008 Jun 18; 299 (23): 2760–9.
6. King CR. et al. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1; 84 (1): 104–11.
7. Spiotto MT. et al. Radiotherapy after prostatectomy: improved biochemical relapse-free survival with whole pelvic compared with prostate bed only for high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Sep 1; 69 (1): 54–61.
8. Goenka A. et al. Long-term outcomes after high-dose postprostatectomy salvage radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1; 84 (1): 112–8.
9. Christian Carrie et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun; 17 (6): 747–756.
10. Jeremie Calais et al. Impact of ^{68}Ga -PSMA PET/CT on target volumes. *J Nucl Med* 2018; 59: 557–567.
11. Ilya Sobol et al. Contemporary Mapping of Post-Prostatectomy Prostate Cancer Relapse with ^{11}C -Choline Positron Emission Tomography and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *J Urol*. 2017 Jan; 197 (1): 129–134.
12. Gustavo Arruda Viani et al. Salvage radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy: does the outcome depend on the prostate cancer characteristics? *Int. Braz J Urol*. Vol. 45 No. 2 Rio de Janeiro Mar./Apr. 2019.
13. Natsuo Tomita et al. Impact of advanced radiotherapy techniques and dose intensification on toxicity of salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Sci Rep*. 2020 Jan 10; 10 (1): 114.
14. Ahmed Abugharib et al. Very Early Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival. *J Urol*. 2017 Mar; 197 (3 Pt 1): 662–668.

Статья поступила / Received 25.05.21

Получена после рецензирования / Revised 30.06.21

Принята в печать / Accepted 25.09.21

Сведения об авторах

Мозерова Екатерина Яковлевна, к.м.н., зав. радиотерапевтическим отделением общего профиля¹, доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии². E-mail: e.mozerova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5269-7450

Карabut Радмила Юрьевна, врач-радиотерапевт¹. E-mail: radmila_karabut@list.ru. ORCID: 0000-0002-6651-8115

Ложков Алексей Александрович, к.м.н., врач-радиотерапевт¹. E-mail: al615@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6385-807X

Максимовская Алена Юрьевна, врач-радиотерапевт¹. E-mail: alena-maksimovskaya88@mail.ru

Сабельникова Жанна Евгеньевна, врач-радиотерапевт¹. E-mail: jbourakova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9379-8063

Сарычева Марина Михайловна, к.м.н., врач-радиотерапевт¹, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии². E-mail: pimenovamm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0284-275X

Тимохина Дарья Михайловна, врач-радиотерапевт¹. E-mail: daryatimokhina.d@gmail.com

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

Автор для переписки: Мозерова Екатерина Яковлевна. E-mail: e.mozerova@gmail.com

About authors

Mozerova Ekaterina Ya., PhD Med, head of Dept of General Radiotherapy¹, associate professor at Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy². E-mail: e.mozerova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5269-7450

Karabut Radmila Yu., radiotherapist¹. E-mail: radmila_karabut@list.ru. ORCID: 0000-0002-6651-8115

Lozhkov Alexey A., PhD Med, radiotherapist¹. E-mail: al615@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6385-807X

Maksimovskaya Alena Yu., radiotherapist¹. E-mail: alena-maksimovskaya88@mail.ru

Sabelnikova Zhanna E., radiotherapist¹. E-mail: jbourakova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9379-8063

Sarycheva Marina M., PhD Med, radiotherapist¹, assistant at Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy². E-mail: pimenovamm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0284-275X

Timokhina Daria M., radiotherapist¹. E-mail: daryatimokhina.d@gmail.com

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author: Mозерова Екатерина Яковлевна. E-mail: e.mozerova@gmail.com

Для цитирования: Мозерова Е.Я., Карabut Р.Ю., Ложков А.А., Максимовская А.Ю., Сабельникова Ж.Е., Сарычева М.М., Тимохина Д.М. Результаты лучевой терапии при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Медицинский алфавит. 2021; (31): 31–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-31-33>

For citation: Mозерова Е.Я., Karabut R. Yu., Lozhkov A.A., Maksimovskaya A. Yu., Sabelnikova Zh. E., Sarycheva M.M., Timokhina D.M. Results of salvage radiotherapy for prostate cancer after radical prostatectomy. *Medical alphabet*. 2021; (31): 31–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-31-33>



По следам научно-практической конференции «Онкология будущего»

12 мая 2021 года в Санкт-Петербурге в рамках научно-практической конференции «Онкология будущего» состоялся симпозиум компании Pfizer в необычном формате дискуссионного клуба «Изменение подходов к лечению BRCA+ HER2-негативного метастатического рака молочной железы: роль PARP-ингибиторов в улучшении клинических результатов лечения».

Открывая дискуссионный клуб, главный специалист по клинической онкологии ГБУЗ «СПБ ГКОД», профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета СПбГУ, доктор медицинских наук Рашида Вахидовна Орлова привела данные о сохраняющемся существенном вкладе рака молочной железы (РМЖ) в структуру злокачественных образований у женщин, где он составляет около 21 % и является основной причиной смерти в первую очередь за счет распространенных форм заболевания [1]. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического РМЖ (мРМЖ) является персонализированной и определяется молекулярно-биологическим подтипом опухоли.

С первым докладом «Современные подходы к МГИ мутаций в генах *BRCA1/2* у пациентов с РМЖ. Есть ли необходимость во внедрении NGS?» выступила заведующая отделением химиотерапии № 1 НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии РНИМУ имени Н. И. Пирогова, заведующая кафедрой онкологии и торакальной хирургии ФПК МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского, доктор медицинских наук Елена Владимировна Артамонова. Она отметила, что персонализация терапевтических подходов является необходимым условием современной лекарственной терапии в онкологии. В частности, определение герминальных мутаций в генах *BRCA1 / BRCA2* – важный этап современной диагностики РМЖ. Для пациенток с HER2-негативным мРМЖ и наличием данных мутаций препаратами выбора являются ингибиторы фермента поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP).

Однако достаточное ли количество женщин с РМЖ проходят генетическое тестирование на определение мутаций в генах *BRCA* сегодня? В соответствии с текущей версией клинических рекомендаций Минздрава РФ 2021 года определение методом ПЦР в лимфоцитах крови наиболее частых герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* и консультацию врача-генетика необходимо проводить в следующих случаях:

- у женщин с подтвержденным РМЖ при отягощенном семейном анамнезе (наличие РМЖ у близких родственников в возрасте до 50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, РМЖ у мужчины, метастатического рака предстательной железы);
- у женщин с подтвержденным РМЖ в возрасте до 45 лет;

- у женщин до 60 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ;
- при первично-множественном РМЖ (включая, но не ограничиваясь установленным диагнозом рака контрлатеральной молочной железы, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы);
- при РМЖ у мужчин [2].

В то же время в ряде международных рекомендаций декларируются более широкие критерии для диагностики герминальных мутаций в генах *BRCA* у пациенток с распространенным РМЖ. Так, в клинических рекомендациях ESO-ESMO (ABC 5) указано, что проведение генетического тестирования необходимо рассмотреть у пациенток с мРМЖ и отягощенным анамнезом [3]. А клинические рекомендации NCCN декларируют, что обязательное *BRCA*-тестирование для всех пациенток с мРМЖ необходимо как можно раньше, так как это может влиять на возможности терапии и определения кандидатов для назначения ингибиторов PARP [4]. Клинические рекомендации RUSSCO также настаивают на целесообразности генетического тестирования с определением герминальных мутаций *BRCA1/2* у всех больных с рецидивным и метастатическим РМЖ (если не проводилось ранее) [5]. Такой подход клинически обоснован, поскольку позволяет охватить пациенток с HR+ мРМЖ и пациенток старшей возрастной категории.

Отвечая на вопрос о необходимости внедрения высокопроизводительного секвенирования (NGS), Е. В. Артамонова представила алгоритм оптимальной последовательности генетического тестирования. В частности, при невыявлении наиболее частых мутаций в генах *BRCA1/2* методом ПЦР и наличии отягощенного семейного анамнеза у пациентки славянского происхождения, необходимо в обязательном порядке продолжить диагностический поиск с использованием методики NGS [2]. Пациентки неславянского происхождения имеют другой спектр наследственных мутаций в генах *BRCA1/2*, что делает нецелесообразным использование у них стандартной методики ПЦР. Такие пациентки при наличии критериев риска должны быть направлены на генетическое тестирование методом NGS без предварительного определения восьми наиболее частых мутаций методом ПЦР.

В заключение Елена Владимировна резюмировала, что необходимо оценить показания к расширению критериев для проведения генетического тестирования на определение герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*

в рамках регулярного обновления клинических рекомендаций Минздрава РФ. Не менее важными задачами являются обеспечение контроля качества проведения NGS и обучение онкологов для правильной интерпретации клинической значимости редких герминальных мутаций в генах BRCA.

В докладе «Место PARP ингибиторов в современном алгоритме лечения пациентов с gBRCA+ HER2-негативным мPMЖ. Выбор оптимальной последовательности» заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова доктор медицинских наук Татьяна Юрьевна Семиглазова акцентировала внимание аудитории на международных и национальных клинических рекомендациях, определяющих место PARP-ингибиторов в лечении ТН и HR+ HER2-негативного мPMЖ. В частности, клинические рекомендации ESO-ESMO (ABC 5) 2020 года определяют PARP ингибиторы (талазопариб, олапариб) как предпочтительную опцию терапии при BRCA-ассоциированном ТН мPMЖ [3]. В отношении терапии BRCA-ассоциированного HR+ HER2-негативного мPMЖ эксперты ESMO рекомендуют использовать комбинацию эндокринотерапии и CDK4/6 ингибитора до PARP-ингибиторов, основываясь на преимуществах этой комбинации в общей выживаемости [3]. Клинические рекомендации NCCN (пересмотр 2021 года) рассматривают талазопариб или олапариб в качестве предпочтительной опции терапии для всех пациентов с gBRCA+ мPMЖ, независимо от биологического подтипа [4]. Эксперты в рамках клинических рекомендаций ASCO 2020 рассматривают олапариб или талазопариб как альтернативу ХТ в 1–3-й линиях для пациентов gBRCA+ HER2-негативным мPMЖ [6]. В текущих национальных клинических рекомендациях Минздрава РФ, написанных при участии группы экспертов Ассоциации онкологов России, RUSSCO, POOM, PARP-ингибиторы талазопариб или олапариб рекомендованы больным BRCA1 / 2-ассоциированным HER2-негативным метастатическим PMЖ, получавшим ранее химиотерапию антрациклинами и таксанами [2, 5, 7].

В рамках выступления Татьяна Юрьевна подняла несколько важных практических вопросов оптимальной последовательности лекарственной терапии HER2-негативного мPMЖ: «Как увеличить потенциал каждой линии?»

С учетом данных регистрационных рандомизированных клинических исследований (РКИ) ингибиторов CDK4/6 и данных метаанализа пяти РКИ (с участием 2695 пациентов) о достоверном увеличении общей выживаемости при применении комбинации ингибиторов CDK4/6 и эндокринной терапии по сравнению с одной только эндокринной терапией в 1–2-й линиях лечения HR+/HER2-негативного мPMЖ, данная комбинация выглядит более предпочтительной в 1-й линии, а PARP-ингибиторы следует рассмотреть для 2-й или последующих линий, что позволит отложить начало токсичной ХТ [8]. Выбор линии терапии HR+ / HER2-негативного мPMЖ для PARP-ингибитора будет зависеть в том числе и от клинической эффективности предшествующих линий с включением ингибиторов CDK4/6.

В случае выбора последовательности лечения пациентов BRCA-ассоциированным ТН мPMЖ перед врачами стоят вопросы: какая терапия будет оптимальной в 1-й линии у пациенток без экспрессии PD-L1 > 1% – химиотерапия или PARP-ингибиторы, и в какой последовательности оптимально использовать PARP-ингибиторы и препараты платины? Отвечая на первый вопрос, Т.Ю. Семиглазова обращает внимание аудитории на более агрессивное течение BRCA-ассоциированного мPMЖ, высокую частоту метастазов в ЦНС, которые характерны для каждого второго пациента с данным подтипом мPMЖ. Принимая во внимание результаты РКИ III фазы EMBRACA по оценке эффективности и безопасности талазопароба при метастатическом gBRCA-ассоциированном PMЖ по сравнению с химиотерапией по выбору врача (ТБВ), а именно достоверное увеличение медианы ВБП, в том числе у пациентов с метастазами в ЦНС, улучшение качества жизни, Татьяна Юрьевна предложила рассматривать терапию PARP ингибиторами уже в 1-й линии gBRCA ТН мPMЖ у пациентов, получивших терапию антрациклинами и (или) таксанами в качестве неоадыювантной или адыювантной терапии [9]. При ответе на второй вопрос эксперт ссылается на подгрупповой анализ РКИ III фазы EMBRACA, в котором отмечена более высокая эффективность терапии талазопаробом по сравнению с химиотерапией по выбору врача (ТБВ) у пациентов без терапии препаратами платины в анамнезе – мВБП 8,8 месяца по сравнению с 5,8 месяца (ОР = 0,52; 95 % ДИ: 0,39–0,71; $p < 0,0001$), чем у пациентов, получивших терапию препаратами платины – мВБП 7,0 месяца по сравнению с 2,9 месяца (ОР = 0,76; 95 % ДИ: 0,40–1,45; $p < 0,4070$) [9]. Таким образом, докладчик делает вывод о клинической обоснованности применения PARP ингибиторов до использования препаратов платины.

Еще один вопрос, который остается открытым для экспертов: выбор первой линии терапии у небольшой доли пациентов ТН мPMЖ с сочетанием PD-L1-экспрессии и наследственной мутации в генах BRCA1/2. Татьяна Юрьевна отметила, что клинические рекомендации ESO-ESMO (ABC 5) не дают однозначного ответа на этот вопрос, оставляя его предметом для дискуссий [3]. В то же время, по данным РКИ IMpassion 130, при назначении комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела отмечен достоверный выигрыш только в мВБП у PD-L1-позитивных пациентов с gBRCA-мутацией (ОР = 0,45; 95 % ДИ: 0,21–0,96; $p < 0,04$) и не достигнуто достоверное преимущество в ОБ (ОР = 0,87; 95 % ДИ: 0,26–2,85; $p < 0,82$) [10]. С учетом результатов этого исследования, а также зарегистрированного показания для атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом в 1-й линии, Т.Ю. Семиглазова считает целесообразным использование этой комбинации у данной группы больных (при безрецидивном интервале не менее 12 месяцев) в качестве 1-й линии терапии, а PARP-ингибиторы рассматривает для 2-й линии [10].

В заключение Т.Ю. Семиглазова делает вывод о том, что BRCA-ассоциированный PMЖ в настоящее время выделен как самостоятельный биологический подтип PMЖ. В эру прецизионной медицины следует отдавать предпочтение биологически направленной таргетной терапии.

Краткий обзор клинических исследований EMBRACA и OlympiAD представила руководитель отделения химиотерапии МНИОИ имени П. А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии доктор медицинских наук Лариса Владимировна Болотина. Она привела данные открытого многоцентрового рандомизированного исследования III фазы EMBRACA по сравнению эффективности и безопасности талазопариба со стандартными монорежимами химиотерапии по выбору врача (эрибулин, капецитабин, винорелбин, гемцитабин) у 431 пациентки с HER2-негативным (ТН или HR+) мПМЖ, имеющих герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Она также представила результаты открытого многоцентрового рандомизированного исследования III фазы OlympiAD, в котором изучалась эффективность олапариба по сравнению с терапией по выбору врача (эрибулин, капецитабин, винорелбин) у больных BRCA-ассоциированным метастатическим HER2-негативным ПМЖ. Лариса Владимировна отметила, что оба клинических исследования имеют сходный дизайн и близкие критерии включения пациентов. В то же время при сравнительном анализе популяций можно обнаружить значимые различия в двух исследованиях. Так, в РКИ EMBRACA разрешалось включать пациентов с ECOG 2, талазопариб мог назначаться в 1–4-й линиях терапии, был допустим интервал после применения препаратов платины не менее 6 месяцев [9]. В то время как в РКИ OlympiAD включались пациенты с более сохранным функциональным статусом – ECOG 0–1, олапариб мог быть назначен в 1–3-й линиях терапии и был необходим более длительный интервал после применения препаратов платины – не менее 12 месяцев [11].

Таким образом, можно сделать вывод, что талазопариб применялся в более предпочтенной и отягощенной популяции больных.

Оба РКИ, и EMBRACA, и OlympiAD, оказались успешными, были достигнуты первичные цели исследований с сопоставимыми показателями относительного снижения риска прогрессирования заболевания по сравнению с терапией по выбору врача, которые составили 46 и 42% соответственно [9, 11].

Далее Лариса Владимировна предложила ответить на вопрос, можем ли мы считать талазопариб и олапариб равнозначными в разных подгруппах больных, оценив подгрупповые анализы РКИ EMBRACA и OlympiAD. Она отметила, что, безусловно, проведение непрямого сравнения имеет определенные ограничения, и тем не менее в ходе подобной оценки эксперты могут получить полезную информацию для практики. В РКИ EMBRACA преимущества в увеличении медианы ВВП при применении талазопариба, по сравнению с терапией по выбору врача, были статистически достоверны как у пациентов независимо от герминальной мутации (*BRCA1* и *BRCA2*) и биологического подтипа опухоли (HR+ и ТН). Кроме того, существенный выигрыш отмечен у крайне неблагоприятной группы больных с метастатическим поражением ЦНС (5,7 против 1,6 месяца; $p = 0,00016$) [12]. В то же время олапариб в рамках РКИ OlympiAD показал несколько меньший выигрыш у пациентов с герминальной мутацией в гене *BRCA2* и у пациентов с люминальным ПМЖ. Небольшое число пациентов с метастазами в ЦНС,

включенное в исследование OlympiAD, не дало возможности достичь достоверности в преимуществе у этой подгруппы больных [11].

Лариса Владимировна отметила схожие результаты в обоих РКИ по влиянию на продолжительность с достижением медианы ОВ 19,3 месяца для обоих ингибиторов PARP талазопариба и олапариба и некоторые различия в эффективности в зависимости от линии терапии [13, 14].

В продолжение сравнения PARP-ингибиторов эксперт обратила внимание аудитории на сопоставимую частоту нежелательных явлений и отмены препаратов по причине токсичности, а также некоторые отличия профилей безопасности при сопоставимых требованиях мониторинга [9, 11].

Завершало симпозиум выступление Рашиды Вахидовны Орловой с докладом «Внедрение инновационных алгоритмов лечения в реальную практику. Пути преодоления административных барьеров». Эксперт отметила, что с 2021 года талазопариб (Талценна) включен в клинические рекомендации Минздрава РФ по лечению рака молочной железы [2]. Препарат рекомендуется при HER2-негативном раке молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах *BRCA*, получавших ранее неоадьювантную или адьювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания [15]. Кроме того, решением комиссии Минздрава РФ от 5 февраля 2021 года препарат талазопариб (Талценна) рекомендован к включению в перечень ЖНВЛП с 2022 года [16, 17]. На конкретном клиническом примере пациентки с абсолютными показаниями к приему талазопариба Рашида Вахидовна предложила четкий алгоритм действий, позволяющий врачу в условиях временного разрыва между действующими клиническими рекомендациями и не вступившим в силу обновленным перечнем ЖНВЛП на основании Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан» (п. 15, ст. 37) [18] по решению врачебной комиссии назначать пациенту лекарственный препарат, пока еще не включенный в перечень ЖНВЛП, по жизненным показаниям с обязательной выпиской рецепта со специальной отметкой «по решению врачебной комиссии». Рашида Вахидовна обратила внимание аудитории на возможности современной системы здравоохранения использовать для обеспечения онкологических пациентов лекарственными препаратами три источника финансирования – региональный бюджет, федеральный бюджет и бюджет ОМС. И несмотря на то что текущая организация доступа к лекарственному обеспечению требует времени для отображения изменений клинических рекомендаций на федеральном уровне и времени на вступление в силу изменений в перечни ЖНВЛП, изменений в модели КСГ после обновления клинических рекомендаций, ограничений для внедрения в широкую клиническую практику новых схем терапии для нуждающихся в них пациентов быть не должно.

Смешанный формат симпозиума сопровождался экспертным обсуждением ключевых вопросов. В рамках дискуссии все эксперты выразили единогласное мнение о необходимости расширения показаний для тестирования

наиболее частых герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*, а именно включение для обязательного тестирования всех пациентов с метастатическим HER2-негативным РМЖ. Е. В. Артамонова считает необходимым определение методом ПЦР наиболее частых герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* также и для пациентов с ранним РМЖ, так как наличие или отсутствие мутации может влиять на объем оперативного вмешательства. Метод ПЦР для определения наиболее частых герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* должен стать таким же обязательным, как и метод ИГХ для пациенток с РМЖ, и должен входить в стандарты контроля качества оказания медицинской помощи пациентам с РМЖ.

По итогам дискуссии эксперты были единодушны в необходимости дополнительного использования NGS для ряда пациентов с отрицательным результатом теста ПЦР: с ТН РМЖ и (или) отягощенным семейным анамнезом и (или) установленным диагнозом билатерального РМЖ. В отношении учета возраста пациентов, которым необходимо рассмотреть дополнительное определение герминальных мутаций в генах *BRCA* методом NGS, мнения экспертов разошлись. Так, Л. В. Болотина считает необходимым проводить тестирование всем пациентам с метастатическим РМЖ, независимо от биологического подтипа, моложе 40 лет, в то время как Е. В. Артамонова – всем пациентам с метастатическим РМЖ моложе 50 лет.

По мнению же Т. Ю. Семиглазовой, NGS – это методика настоящего и будущего, и в России необходимо внедрять метод NGS по определению герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* для всех пациентов с метастатическим РМЖ и отрицательным ПЦР независимо от возраста, биологического подтипа и семейного анамнеза. Кроме того, эксперты считают важным оценить потенциальное число больных, которым может потребоваться определение герминальных мутаций в генах *BRCA* методом NGS в дополнение к ПЦР. Это целесообразно для правильного планирования финансирования обеих методик тестирования и закупки PARP-ингибиторов в рамках системы ОМС.

При сравнении двух PARP-ингибиторов талазопариба и олапариба эксперты сошлись во мнении, что эти препараты не взаимозаменяемы и имеют различия в эффективности и безопасности у разных подгрупп пациентов.

В заключение эксперты выразили надежду, что в будущем доказательная медицина поможет врачам влиять на формирование правильных административных решений и врачи в эру прецизионной медицины смогут отдавать предпочтение биологически направленной таргетной терапии. А внедрение PARP-ингибиторов талазопариба и олапариба в клиническую практику, безусловно, улучшит клинические результаты лечения gBRCA+ HER2-негативного метастатического РМЖ.

Список литературы / References

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2018. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow, 2018.
- Рак молочной железы. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4
- Mammary cancer. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4
- F. Cardoso et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4. 2021.
- Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюляндин С. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #352, 2020 (том 10). 09.
- Stenina M. B., Zhukova L. G., Koroleva I. A., Parokonnaya A. A., Semiglazova T. Yu., Tyulyandin S. A. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Malignant tumors: RUSSCO Practice Guidelines #352, 2020 (volume 10)*. 09.
- Nadine M. Tung, Judy C. Boughey, Lori J. Pierce et al. Management of hereditary breast cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2020; <https://doi.org/10.1200/jco.20.00299>
- Клинические рекомендации РООМ «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы. 2021.
- Clinical guidelines of the RPOM «Gold Standard» for the diagnosis and treatment of breast cancer. 2021.
- Liquan Wang, Shuyan Gao, Dianfang Li et al., CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve overall survival in advanced HR+/HER2-breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J*. 2019; 00: 1–5. <https://doi.org/10.1111/tbj.13703>
- Lifton J. K., Rugo H. S., Ethl J., Hurvitz S. A., Goncalves A., Lee K. H. et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018; 379 (8): 753–763. DOI: 10.1056/NEJMoa1802905.
- P Schmid, S Adams, HS Rugo, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 379 (2018), pp. 2108–2121 <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809615>
- Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10; 377 (6): 523–533. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
- Hope S Rugo, Johannes Ethl, Sara A Hurvitz, Anthony Goncalves, Kyung-Hun Lee, Louis Fehrenbacher, Lida A Mina, Sami Diab, Natasha E Woodward, Rinat Yerushalmi, Annabel Goodwin, Joanne L Blum, Miguel Martin, Ruben G W Quek, Iulia Cristina Tudor, Helen Bhattacharyya, Eric Gauthier, Jennifer K Lifton, Wolfgang Eiermann. Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups From the EMBRA-CA Study: Talazoparib vs Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. *JNCI Cancer Spectrum*, Volume 4, Issue 1, February 2020, pkz085. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz085>
- Lifton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Goncalves A, Diab S, Woodward N, Goodwin A, Yerushalmi R, Roché H, Im YH, Eiermann W, Quek RGW, Usari T, Lanzalone S, Czibere A, Blum JL, Martin M, Ethl J. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020 Nov; 31 (11): 1526–1535. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098.
- Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1; 30 (4): 558–566. DOI: 10.1093/annonc/mdz012.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талзенна (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-006116 от 28.02.2020, изменение инструкции от 26.10.2020).
- Instructions for the medical use of the Talzenna medicinal product (registration certificate of the medicinal product for medical use LP-006116 dated 02.28.2020, change in the instruction from 10.26.2020).
- Протокол заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи от 4 августа 2021 года.
- Minutes of the meeting of the commission of the Ministry of Health of the Russian Federation on the formation of lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs required for the provision of medical care dated August 4, 2021. <https://minzdrav.gov.ru/special/ministry/6110/stranitsa-858/protokol-zasedaniya-komissii-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-po-formirovaniyu-perechney-lekarstvennyh-preparatov-dlya-meditsinskogo-primeneniya-i-minimalnogo-assortimenta-lekarstvennyh-preparatov-neobhodimyyh-dlya-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-ot-4-avgusta-2021-goda>
- Проект распоряжения Правительства Российской Федерации об утверждении изменений, вносимых в перечни лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи.
- Draft decree of the Government of the Russian Federation on the approval of changes to the lists of medicinal products for medical use and the minimum range of medicinal products required for the provision of medical care. <https://minzdrav.gov.ru/ministry/6110/stranitsa-858/proekt-rasporazheniya-pravitelstva-rossiyskoy-federatsii-ob-utverzhdenii-izmeneniy-vnosimyyh-v-perechni-lekarstvennyh-preparatov-dlya-meditsinskogo-primeneniya-i-minimalnogo-assortimenta-lekarstvennyh-preparatov-neobhodimyyh-dlya-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-2022>
- <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>



Неoadъювантная химиотерапия HER2-позитивного рака молочной железы с применением дозоуплотненных режимов и двойной анти-HER2-блокады пертузумабом и трастузумабом (предварительные результаты)

Е. И. Коваленко¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}, Я. А. Жуликов¹, М. В. Хорошилов¹

¹Отделение химиотерапии № 1 ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

Основной целью проведения неoadъювантной ХТ (НАХТ) при агрессивных подтипах рака молочной железы (РМЖ) (тройном-негативном, HER2-позитивном) является достижение полного патоморфоза, так как он ассоциируется со значительным снижением вероятности рецидива и смерти. В настоящее время стандартным подходом при HER2+ РМЖ II–III стадии является проведение НАХТ с включением двойной анти-HER2-блокады, так как это значительно повышает частоту полных морфологических регрессий. На сегодняшний день остается неясным, влияет ли интенсификация современных антрациклин-таксансодержащих режимов неoadъювантной терапии на частоту полных патоморфологических регрессий при различных подтипах РМЖ, в том числе HER2-позитивном при условии применения двойной анти-HER2-блокады.

Целью нашего проспективного наблюдательного исследования из ежедневной клинической практики явилась оценка эффективности (по системе RCB и частоте полного патоморфоза) и переносимости дозоуплотненных режимов НАХТ при HER2-положительном РМЖ II–III стадии в условиях двойной анти-HER2-блокады (пертузумаб + трастузумаб).

Материалы и методы. В исследование включено 86 пациенток, средний возраст 45 лет (26–74 года), в 96,5% случаев морфологически опухоль была представлена инвазивным раком неспецифического типа, в 53,5% опухолю имели люминальный В HER2-положительный фенотип, в 46,5% – нелюминальный HER2+. Большинство (67,4%) пациенток имели местнораспространенный неоперабельный РМЖ, в 80,2% случаев определялось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. НАХТ включала антрациклины и таксаны: четыре курса АС в дозоуплотненном режиме (раз в 2 недели), далее четыре курса доцетаксела 75 мг/м² раз в 3 недели + трастузумаб + пертузумаб.

Результаты. Частота полных морфологических регрессий (pCR = RCB 0) во всей группе составила 54,7% (47/86), при местнораспространенном РМЖ – 55,9%, при операбельном – 51,9%. При люминальном HER2+-подтипе частота полных морфологических регрессий была ниже, чем при нелюминальном – 43,5 против 67,5%, однако различия статистически недостоверны (p = 0,09). Частота RCB 0–I при ЭР+ HER2+-подтипе составила 60,9%, при ЭР-HER2+ – 80%.

Выводы. В нашем исследовании впервые оценена эффективность дозоуплотненной НАХТ при HER2+ РМЖ, показано, что частота полного патоморфоза и RCB 0–I соответствуют таковым при стандартных антрациклин-таксансодержащих режимах. В условиях применения двойной анти-HER2-блокады (пертузумаб + трастузумаб) антрациклиновый этап, скорее всего, не нуждается в эскалации, так как это не приводит к увеличению частоты полных патоморфологических регрессий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, HER2-позитивный, неoadъювантная химиотерапия, дозоуплотненные режимы, эффективность, переносимость.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer using dose-consolidated regimens and dual anti-HER2 blockade with pertuzumab and trastuzumab (preliminary results)

E. I. Kovalenko¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}, Ya. A. Zhulikov¹, M. V. Khoroshilov¹

¹Russian Oncological Scientific Centre n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

The main goal of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in aggressive breast cancer (BC) subtypes (triple-negative, HER2-positive) is to achieve complete pathological response (pCR), since it is associated with a significant decrease in the likelihood of recurrence and death. Currently, the standard approach for HER2+ BC stage II–III is NACT with the inclusion of a double anti-HER2 blockade, since this significantly increases the frequency of pCR. To date, it remains unclear whether the intensification of modern anthracycline-taxane-containing regimens of NACT affects the incidence of pCR in different BC subtypes, including HER2-positive, provided that a double anti-HER2 blockade is used.

The aim of our prospective observational study from daily clinical practice was to assess the efficacy (according to the RCB system and the frequency of pCR) and tolerability of dose-dense NACT in stage II–III HER2-positive BC.

Materials and methods. The study included 86 patients, mean age 45 years (26–74 years), in 96.5% of cases, the tumor was represented morphologically by invasive cancer of a nonspecific type, in 53.5% of the tumors had a positive luminal B HER2 phenotype, in 46.5% – non-luminal HER2+. The majority of patients (67.4%) had locally advanced inoperable breast cancer; in 80.2% of cases, metastatic lesions of regional lymph nodes were determined. NACT included anthracyclines and taxanes: four cycles of AC in a dose-dense regimen (once every 2 weeks), then four cycles of docetaxel 75 mg/m² once every 3 weeks + trastuzumab + pertuzumab.

Results. The frequency of pCR = RCB0 in the entire group was 54.7% (47/86), in locally advanced breast cancer – 55.9%, in operable breast cancer – 51.9%. In the luminal HER2+ subtype, the frequency of pCR was lower than in the non-luminal HER2+ subtype – 43.5% vs 67.5%, however, the differences were statistically insignificant ($p = 0.09$). The frequency of RCB0-I in ER+ HER2+ subtype was 60.9%, as in ER-HER2+ – 80%. **Conclusions.** In our study, for the first time, the efficacy of dose-dense NACT in HER2+ breast cancer was assessed; it was shown that the frequency of pCR and RCB0-I correspond to those in standard anthracycline-taxane-containing regimens. In the context of the use of double anti-HER2 blockade, the anthracycline stage, most likely, does not need to be escalated, since this does not lead to an increase in the frequency of complete pathomorphological regressions.

KEY WORDS: breast cancer, HER2-positive, neoadjuvant chemotherapy, dose-dense regimens, efficacy, tolerance.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Клиническое течение рака молочной железы (PMЖ) определяется принадлежностью к тому или иному молекулярно-биологическому подтипу. Около 15–25% всех случаев PMЖ относятся к HER2-позитивной форме, которая связана с гиперэкспрессией рецепторов эпидермального фактора роста HER2/neu или амплификацией гена HER2/neu (выявляется FISH- или CISH-реакцией) [1]. В зависимости от наличия на злокачественных клетках гормональных рецепторов HER2-позитивные опухоли подразделяются на два подтипа: люминальный В с положительными ЭР+ и (или) ПР+ и HER2-позитивный (ЭР– ПР– HER2/neu+). Несколько десятилетий назад, до открытия специфического лечения, заключающегося в блокаде рецептора HER2, клиническое течение HER2+ PMЖ характеризовалось крайне высокой агрессивностью, относительной химио- и гормонорезистентностью и низкой продолжительностью жизни пациенток [2]. Открытие в 1980-х годах амплификации гена *HER2/neu*, приводящей к гиперэкспрессии самого рецептора, изучение его прогностической значимости и одобрение применения моноклонального анти-HER2-антитела трастузумаба в 1998 году совершило революцию в лечении этого подтипа PMЖ и изменило прогноз пациенток. Трастузумаб, гуманизированное моноклональное антитело к экстрацеллюлярному домену HER2/neu, принципиально изменил клинические исходы при этой форме заболевания и стал признанным стандартом адъювантной и неoadъювантной терапии раннего HER2+ PMЖ. Следующим важным этапом стало создание пертузумаба – гуманизированного моноклонального антитела к другому субдомену HER2/neu. Пертузумаб блокирует димеризацию рецептора, что в комбинации с трастузумабом обеспечивает полную блокаду HER2-опосредованного сигнального пути. Двойная анти-HER2-терапия (пертузумаб + трастузумаб) продемонстрировала беспрецедентное увеличение продолжительности жизни пациенток с метастатическим HER2-позитивным PMЖ и привела к впечатляющему увеличению частоты полных патоморфологических регрессий опухоли, а также к улучшению показателей выживаемости при применении в неoadъювантных и адъювантных программах.

Неoadъювантная ХТ HER2+ PMЖ

При местнораспространенном первично неоперабельном HER2+ PMЖ неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) прежде всего обеспечивает перевод опухоли в операбельное состояние. При первично операбельном – в ряде случаев позволяет выполнить органосохранную

операцию или улучшить ее косметические результаты, уменьшить объем аксиллярной лимфодиссекции, оценить эффект лекарственной терапии, выявить больных с более благоприятным прогнозом при достижении полного патоморфологического ответа на лечение и назначить дополнительное лечение при наличии резидуальной опухоли. Полный патоморфологический ответ на НАХТ (pCR) является суррогатным маркером для прогнозирования отдаленных результатов лечения, таких как безрецидивная выживаемость (БРВ), бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ). Два крупных метаанализа с включением соответственно 12 и 49 исследований (11 955 и 18 772 пациенток, большинство с II–III стадией PMЖ) продемонстрировали, что достижение полного ответа на НАХТ коррелирует со значительным снижением частоты рецидива и случаев смерти, а прогностическая ценность этого показателя является наибольшей при агрессивных подтипах PMЖ: тройном-негативном и HER2-позитивном [3, 4]. Таким образом, основная цель проведения НАХТ, как при первично операбельном, так и при местнораспространенном PMЖ, – это достижение полного патоморфологического ответа на лечение, что особенно актуально для HER2+ PMЖ. На конференции в 2017 году в Сан-Галлене эксперты практически единодушно проголосовали «за» НАХТ операбельного ТН и HER2+ PMЖ II–III стадии, и сейчас этот подход стал уже стандартным [5].

В схемы неoadъювантной терапии HER2+ PMЖ II–III стадии в обязательном порядке должен включаться трастузумаб. Впервые это было продемонстрировано в исследовании Noah: добавление трастузумаба к ХТ позволило увеличить частоту полного ответа с 19 до 38%, что транслировалось в увеличение 3-летней бессобытийной выживаемости с 56 до 71%, а 5-летней – с 43 до 58% (OR = 0,64; $p = 0,016$) [6]. Необходимо отметить, что продолжительность применения трастузумаба в этом исследовании составила 18 недель.

В исследованиях по изучению эффективности двойной анти-HER2-блокады – комбинации пертузумаба и трастузумаба с ХТ – отмечено дальнейшее увеличение частоты полного ответа при значительном сокращении продолжительности проведения анти-HER2-терапии. Так, в NeoSphere добавление пертузумаба к комбинации доцетаксела и трастузумаба увеличило частоту ответов почти в два раза – с 21,5 до 39,0%, 5-летнюю БРВ – с 81,0 до 84,0% с 40%-ным снижением риска рецидива [7]. В исследовании TRYPAENA двойная анти-HER2-блокада позволила достичь полного патоморфоза в 63,6% (в группе,

получавшей шесть курсов пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел + карбоплатин), 54,7% (пациентки получали три курса FEC, далее три курса пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел) и 56,2% (три курса FEC + пертузумаб + трастузумаб, далее три курса пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел) [8]. Это небольшое исследование II фазы, в основном сфокусированное на кардиальной безопасности двойной анти-HER2-блокады и включившее 125 пациенток II–III стадии, позволило сделать ряд выводов:

- частота полного патоморфоза на режимах 6TCHP и 3FEC-3THP сопоставима, хотя исследование не обладало мощностью для их прямого сравнения;
- добавление двойной анти-HER2-блокады еще и к антрациклиновому этапу (помимо таксанового) не увеличивает эффективность лечения;
- частота симптоматической систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ) была довольно низкой во всех группах: 0 – в группе 6TCHP, 2,7% – в группе 3FEC-3THP, снижение фракции выброса левого желудочка более 10,0% непосредственно после ХТ составило соответственно 3,9 и 5,3%, а при 3-летнем наблюдении эти показатели были сопоставимы [8, 9]. Данные по отдаленным результатам также были сопоставимы: в группе 6TCHP 3-летняя БРВ составила 90% (95% ДИ: 82–97), в группе 3FEC-3THP – 88% (95% ДИ: 80–96), 3FEC + HP-3THP – 87% (95% ДИ: 79–95), достижение полного патоморфоза ассоциировалось с улучшением отдаленных результатов (OR = 0,27; 95% ДИ: 0,11–0,64) [9]. Таким образом, применение двойной блокады при HER2+ РМЖ позволяет достичь высокой частоты ответов на НАХТ и входит во все международные и российские рекомендации начиная со II стадии HER2+ РМЖ.

В настоящее время идут ряд исследований, направленных на деэскалацию НАХТ при сохранении двойной анти-HER2-блокады: отказ от антрациклинового этапа или даже антрациклин-таксанового. Так, в исследовании TRAIN-2, включившем 418 пациентов, сравнивались три курса FEC, далее шесть курсов паклитаксела 80 мг/м² 1-й, 8-й день + карбоплатин АUC 6 1-й день – раз в 3 недели + пертузумаб + трастузумаб с девятью курсами паклитаксела 80 мг/м² 1-й, 8-й день + карбоплатин АUC 6 1-й день раз в 3 недели + пертузумаб + трастузумаб. Частота полных морфологических регрессий составила 67 и 68% ($p = 0,75$). В антрациклиновой группе чаще отмечалась фебрильная нейтропения: 10 против 1%, частота СДЛЖ составила соответственно 1 и 0% [10]. Исследованию KRISTINE, сравнивающему шесть курсов T-DM1 + пертузумаб и шесть курсов ХТ по схеме TCHP, не удалось доказать сопоставимую эффективность этих схем: частота полных ответов составила соответственно 44,4 и 55,7% ($p = 0,016$) [11]. Исследования в этой области продолжаются.

Роль дозоуплотненных режимов

Одним из вариантов выбора адъювантной терапии, особенно при прогностически неблагоприятных подтипах, являются дозоуплотненные режимы ХТ, которые

сравнивались со стандартными схемами в целом ряде рандомизированных исследований III фазы [12–17]. Метаанализ 2010 года, включавший данные 11 989 больных из 10 рандомизированных программ, подтвердил достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости при проведении дозоуплотненной ХТ, однако выигрыш ограничивался опухолями с отрицательными рецепторами эстрогенов [18]. Более крупный метаанализ, проведенный EBCTCG, позволивший оценить преимущества и риски интенсивных нео- и адъювантных режимов в сравнении со стандартной ХТ при раннем раке молочной железы, включил индивидуальные данные 37 298 пациенток из 26 исследований [19]. В нем сравнивались 2-недельные и стандартные 3-недельные режимы ХТ, а также последовательное и одновременное введение антрациклинов и таксанов. Показано, что частота рецидивов РМЖ была значительно ниже в группе дозоинтенсивных режимов (10-летний риск рецидива 28,0 против 31,4%; OR = 0,86; 95% ДИ: 0,82–0,89; $p < 0,0001$), так же, как и 10-летняя смертность от РМЖ (18,9 против 21,3%; OR = 0,87; 95% ДИ: 0,83–0,92; $p < 0,0001$), и смертность от всех причин (22,1 против 24,8%; OR = 0,87; 95% ДИ: 0,83–0,91, $p < 0,0001$). Смертность без рецидивов рака (то есть от других причин) была также ниже в группе дозоинтенсивных режимов (10-летний риск: 4,1 против 4,6%; OR = 0,88; 95% ДИ: 0,78–0,99, $p = 0,0340$), что свидетельствует об отсутствии долгосрочной токсичности и связанной с ней летальности от интеркуррентных заболеваний после проведения дозоинтенсивной терапии. При объединенном поданализе семи исследований ($n = 10 004$), сравнивающих 2- и 3-недельные режимы ХТ, отмечено достоверное снижение частоты рецидива заболевания при сокращении интервалов между курсами (10-летний риск: 24,0 против 28,3%; OR = 0,83; 95% ДИ: 0,76–0,91; $p < 0,0001$). Таким образом, интенсификация дозовых режимов нео- и адъювантной ХТ за счет сокращения интервалов между курсами приводит к снижению 10-летнего риска рецидива и смерти от РМЖ без увеличения смерти от других причин [19].

Тем не менее в настоящее время остается неясным, влияет ли интенсификация современных антрациклин-таксансодержащих режимов неoadъювантной терапии на частоту полных патоморфологических регрессий при различных подтипах РМЖ, в том числе HER2-позитивном при условии применения двойной анти-HER2-блокады. В исследованиях по НАХТ, в том числе вошедших в метаанализ, сравнивались несколько устаревшие схемы ХТ с различными дозовыми режимами без выделения подтипов РМЖ; при этом современных исследований, посвященных этому вопросу, на сегодняшний момент нет [20].

Цель работы

Целью нашего проспективного наблюдательного исследования из ежедневной клинической практики явилась оценка эффективности и переносимости дозоуплотненных режимов НАХТ при HER2-положительном РМЖ II–III стадии.

Материалы и методы

В анализ включались пациентки с HER2+ РМЖ стадии IIА–IIС, получившие дозоуплотненные режимы НАХТ в отделении химиотерапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» с 10.2018 по 08.2021. Все включенные больные имели морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза, подтвержденный HER-положительный статус по данным иммуногистохимического исследования (ИГХ) или FISH-реакции, удовлетворительную функцию костного мозга (абсолютное содержание гранулоцитов более 1,5 тыс./мм³, тромбоцитов более 100 тыс./мм³, гемоглобина более 10,0 г/дл), печени и почек, удовлетворительную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). При подозрении на метастатическое поражение регионарных лимфоузлов всем пациентам до начала лечения выполнялась тонкоигольная пункция с целью верификации, при планировании органосохранной операции – установка рентгеноконтрастной метки в опухоль. До начала лечения и после четырех курсов НАХТ всем больным выполнялись ЭКГ, Эхо-КГ.

После обсуждения на мультидисциплинарном консилиуме с включением хирурга, химиотерапевта и лучевого терапевта и выработки тактики лечения пациенты направлялись на лекарственный этап лечения. НАХТ включала антрациклины и таксаны: четыре курса АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосамид 600 мг/м²) в дозоуплотненном режиме (раз в 2 недели с профилактическим введением Г-КСФ), далее четыре курса доцетаксела 75 мг/м² раз в 3 недели + двойная блокада (трастузумаб + пертузумаб). Очередной курс ХТ начинали при абсолютном содержании гранулоцитов более 1,0 тыс./мм³, тромбоцитов – более 100 тыс./мм³, гемоглобина – более 8,0 г/дл.

В исследование было включено 86 пациенток, средний возраст составил 45 (26–74) лет, состояние по ECOG – 0–1. В большинстве (96,5 %) наблюдений опухоль морфологически была представлена инвазивным раком неспецифического типа, в 46 (53,5 %) случаях опухоли экспрессировали рецепторы эстрогенов/прогестерона (ЭР/ПР), то есть имели люминальный В HER2-положительный фенотип, в 40 (46,5 %) – подтип определялся как нелюминальный HER2+ с отрицательными ЭР/ПР. Большинство (67,4 %) пациенток имели местнораспространенный неоперабельный РМЖ, в 80,2 % случаев определялось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

Характеристики больных и опухолевого процесса представлены в *таблице 1*.

Эффект лечения оценивался клинически с помощью инструментальных методов исследования (маммография + УЗИ) после четырех и восьми курсов НАХТ и по данным морфологического исследования послеоперационного материала по системе RCB, также оценивалась частота полных морфологических регрессий.

Результаты

Все 86 пациенток завершили план лечения и были прооперированы: радикальная мастэктомия выполнена 70 (81,4 %) пациенткам, радикальная резекция – 16 (18,6 %).

Таблица 1
Основные характеристики больных и опухолевого процесса

Характеристика	
Возраст, среднее, лет	45 (26–74)
Стадия, N (%)	
II	22 (25,6)
III	64 (74,4)
N+, N (%)	
N1	69 (80,2)
N2	27 (31,4)
N3	14 (16,3)
N3	28 (32,6)
Распространенность, N (%)	
Операбельный	28 (32,6)
Местнораспространенный	58 (67,4)
Гистология, N (%)	
НСТ	83 (96,5)
Дольковый	2 (2,33)
Папиллярный	1 (1,2)
Степень злокачественности, N (%)	
G2	63 (73,3)
G3	23 (26,7)
Подтип, N (%)	
Люминальный	46 (53,5)
Нелюминальный	40 (46,5)

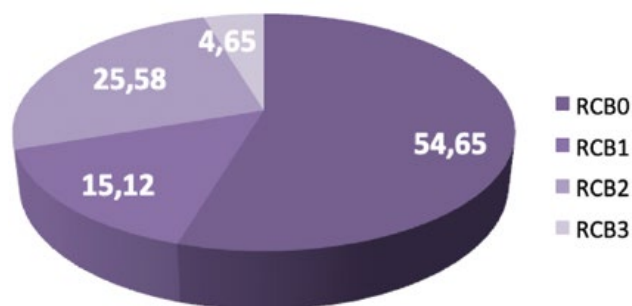


Рисунок 1. Распределение морфологического ответа по системе RCB во всей когорте пациентов.

Клинически полные регрессии отмечены у 67 (77,8 %) больных, частичные – у 19 (22,1 %). Частота полных морфологических регрессий (pCR = RCB0) во всей группе составила 54,7 % (47/86), при местнораспространенном РМЖ – 55,9 %, при операбельном – 51,9 %. Распределение патоморфологического ответа по системе RCB во всей когорте представлено на *рисунке 1*. У 69,8 % пациентов достигнут ответ на лечение RCB0–I; RCB III класса отмечен у 4,7 %.

При люминальном HER2+-подтипе частота полных морфологических регрессий была ниже, чем при нелюминальном – 43,5 против 67,5 %, однако различия были статистически недостоверны ($p = 0,09$). Распределение ответа по системе RCB при обоих подтипах представлено на *рисунке 2*.

При люминальном подтипе частота RCB0–I составила 60,9 %, в то время как при нелюминальном она достигла 80,0 %.

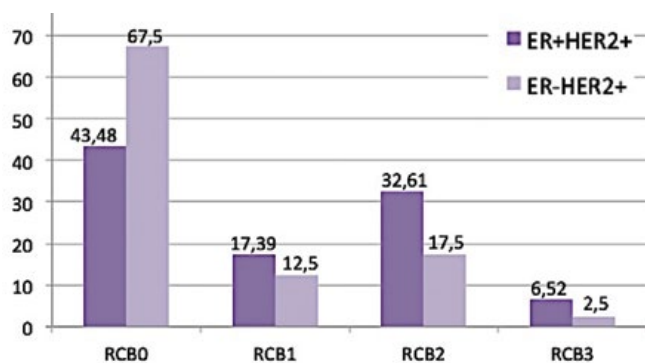


Рисунок 2. Распределение ответа по системе RCB при обоих подтипах.

Переносимость

Дозоинтенсивность этапа АС раз в 2 недели составила 92,5 %: у 2 пациенток очередной курс АС был отложен более чем на неделю в связи с нежелательными явлениями, у 1 лечение отсрочено в связи с COVID-19. Дозоинтенсивность второго этапа составила 97,1 %.

Наиболее частым видом токсичности во время первого этапа НАХТ была гематологическая: нейтропения III–IV степени зафиксирована у 52 (60,5 %) пациентов между курсами ХТ, но это нежелательное явление не являлось причиной отсрочки очередного введения. Фебрильная нейтропения отмечена в 1 (1,2 %) случае. Из негематологических видов токсичности III–IV степени 3 (3,4 %) пациентки отмечали тошноту и рвоту, что потребовало усиления антиэметической терапии, 2 (2,3 %) – астению. Случаев кардиотоксичности (симптоматического или асимптоматического снижения ФВ ЛЖ) не отмечено. Во время второго этапа НАХТ (доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб) наиболее частым нежелательным явлением III–IV степени была нейтропения – выявлена у 47 (54,7 %) пациентов. Фебрильная нейтропения зафиксирована в 3 (3,5 %) случаях. Из негематологических нежелательных явлений III–IV степени наиболее частой явилась диарея III степени – она отмечена у 6 (6,9 %) пациентов после первого курса и у 2 (2,3 %) – при последующих введениях. Стоматит III степени зафиксирован в 2 (2,3 %) случаях, I–II степени – в 39 (45,3 %). Случаев кардиотоксичности не выявлено.

Обсуждение полученных данных

Полный патоморфоз после проведенной НАХТ при агрессивных подтипах РМЖ (тройном негативном, HER2+) является фактором благоприятного прогноза, так как ассоциируется со значительным снижением частоты рецидивов и случаев смерти [3, 4]. Частота полных патоморфологических регрессий после антрациклин-таксансодержащей ХТ с применением двойной анти-HER2-блокады, по разным данным, составляет 54,7–67,0 % [8–10, 21]. Так, в рукаве исследования TRYPAENA у 75 пациентов, получивших три курса FEC раз в 3 недели и далее три курса доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб, она составила 54,7 % [8, 9], в TRAIN-2 после трех курсов FEC раз в 3 недели и шести курсов паклитаксела 80 мг/м² в 1-й, 8-й дни + карбоплатина АУС 6 раз в 3 недели + трастузумаб + пертузумаб – 67,0 % [10]. В датском исследовании из клинической практики DBCG, включившем 215 пациенток,

получивших 3–4 курса ЕС раз в 3 недели, а далее – 3–4 блока трех еженедельных введений паклитаксела + трастузумаба + пертузумаба – 56,0 % [21]. В приведенных исследованиях антрациклиновый этап проводился в виде 3–4 курсов раз в 3 недели. В нашем исследовании с дозоуплотненным режимом АС и четырьмя курсами доцетаксела, трастузумаба и пертузумаба частота полного патоморфоза во всей группе составила 54,7 %, что в целом соответствует результатам, полученным при стандартном режиме применения антрациклинов раз в 3 недели. Наши данные также подтверждают результаты нерандомизированного исследования BERENICE [22], в котором оценивалась кардиальная безопасность и эффективность стандартных и дозоуплотненных режимов с двойной анти-HER2-блокадой: пациенты группы А (n = 199) получали 4 цикла АС 1 раз в 2 недели, затем 12 еженедельных введений паклитаксела + 4 курса трастузумаба и пертузумаба; пациенты группы В (n = 198) получали 4 стандартных цикла FEC, затем 4 курса доцетаксела + трастузумаба и пертузумаба. Частота pCR составила 61,8 % и 60,7 % в когортах А и В с 5-летней бессобытийной выживаемостью 90,8 % (95 % ДИ: 86,5–95,2) и 89,2 % (84,8–93,6) соответственно. Общая выживаемость через 5 лет составила 96,1 % (95 % ДИ: 93,3–98,9) и 93,8 % (95 % ДИ: 90,3–97,2) [22, 23]. У 13 пациентов (6,5 %; 95 % ДИ 3,5–10,9) в когорте А и у 4 (2,0 %; 95 % ДИ: 0,6–5,1) в когорте В наблюдалось как минимум однократное снижение фракции выброса левого желудочка.

При люминальном HER2+-подтипе частота полных морфологических регрессий отмечается реже, чем при нелюминальном, но это в меньшей степени сказывается на прогнозе заболевания. Так, у больных с люминальным подтипом без pCR 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составляет 87 % против 53 % при нелюминальном [24]. По данным мультицентрового объединенного анализа исследований по НАХТ, включившего данные 5161 пациента, частота RCB 0 при ЭР+ HER2+-подтипе составляет 38 %, при ЭР– HER2+ – 69 %; RCB I – 20 и 11 % соответственно. При этом 5-летняя БСВ при RCB 0 и I составляет при люминальном подтипе 94 % (95 % ДИ: 91–97) и 91 % (95 % ДИ: 85–96) против 94 % (95 % ДИ: 91–97) и 85 % (95 % ДИ: 76–96) – при нелюминальном [25]. В нашем исследовании полные морфологические регрессии при ЭР+ HER2+ достигнуты в 43,5 %, RCB 0 + I – в 60,9 %; при ЭР– HER2+ частота pCR составила 67,5 %, RCB 0 + I – 80,0 %. Полученные нами данные о частоте полных регрессий и RCB 0 + I после проведенной дозоуплотненной НАХТ с дозоинтенсивностью 92,5 и 97,1 % обоих этапов соответственно как во всей группе, так и при люминальном и нелюминальном подтипах, в целом соответствуют таковым при стандартных антрациклин-таксансодержащих режимах. Для оценки отдаленных результатов времени наблюдения на сегодняшний момент недостаточно.

Выводы

Неоадьювантная химиотерапия, состоящая из антрациклинового и таксанового этапа в сочетании с трастузумабом и пертузумабом, характеризуется высокой частотой

полных морфологических регрессий и RCB I в реальной клинической практике. В нашем исследовании впервые оценена эффективность дозоуплотненной НАХТ при HER2+ РМЖ как с точки зрения достижения полного патоморфоза, так и по системе RCB. В условиях применения двойной анти-HER2-блокады антрациклиновый этап, скорее всего, не нуждается в эскалации, так как это не приводит к увеличению частоты полных патоморфологических регрессий. Таким образом, основой современной стратегии неoadъювантной химиотерапии HER2-позитивного РМЖ является применение двойной блокады – пертузумаба и трастузумаба – в комбинации с безантрациклиновым режимом либо в составе схемы ТСНР, либо в комбинации с таксаном после проведения антрациклинового этапа.

Исследование продолжается.

Список литературы / References

- Wolff A. C., Hammond M. E. H., Allison K. H., et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142: 1364–1382.
- Slamon D. J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001 Mar 15; 344 (11): 783–92.
- Cortazar P., Zhang L., Untch M. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12; 384 (9938): 164–72.
- Spring L., et al. AASR Annual Meeting 2016, abstr. 1439.
- Curigliano G., Burnstein H., Weiner E., et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology.* Volume 28, Issue 8, 1 August 2017, Pages 1700–1712.
- Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., 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 Jan 30; 375 (9712): 377–84.
- Gianni L., Pienkowski T., Im Y. H., et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jan; 13 (1): 25–32.
- Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomised phase II cardiac safety study (TRYPHAEANA). *Ann Oncol.* 2013; 24: 2278–2284.
- Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAEANA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2018 Jan; 89: 27–35.
- van Ramshorst M. S., van der Voort A., van Werkhoven E. D., et al. Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Dec; 19 (12): 1630–1640.
- Hurvitz S. A., Martin M., Symmans W. F., et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jan; 19 (1): 115–126.
- Swain S. M., et al. NSABP B-38: Definitive analysis of a randomized adjuvant trial comparing dose-dense (DD) AC→paclitaxel (P) plus gemcitabine (G) with DD AC→P and with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) in women with operable, node-positive breast cancer. *ASCO 2012, abstr. LBA 1000.*
- Citron M. L., Berry D. A., Cirincione C., et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741 Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (8): 1431–1439.
- Citron M. L., Berry D. A., Cirincione C., et al. Dose-dense (DD) AC followed by paclitaxel is associated with moderate, frequent anemia compared to sequential (S) and/or less DD treatment: update by CALGB on Breast Cancer Intergroup Trial C9741 with ECOG, SWOG, & NCCCTG. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (Suppl 16): Abstr. 620, 33s.
- Kummel S., Krockner J., Kohls A., et al. Randomised trial: survival benefit of adjuvant dose-dense chemotherapy for node-positive breast cancer. *Br J Cancer.* 2006; 94 (9): 1237–44.
- Moebus V., Jackisch Ch., Lueck H.-J., et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *JCO.* 2010, V 28 (17): 2874–2880.
- Hudis C., Citron M., Berry D., et al. Five-year follow-up of INT C9741: dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective. *Breast Cancer Res and Treat.* 2005; 94 (Suppl 1): Abstr. 41.
- Bonilla L., Ben-Aharon I., Vidal L., et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102 (24): 1845–1854.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the Dose Intensity of Chemotherapy by More Frequent Administration or Sequential Scheduling: A Patient-Level Meta-Analysis of 37,298 Women with Early Breast Cancer in 26 Randomised Trials. *Lancet.* 2019 Apr 6; 393 (10179): 1440–1452.
- Reinisch M., Ataseven B., Kummel S. Neoadjuvant Dose-Dense and Dose-Intensified Chemotherapy in Breast Cancer – Review of the Literature. *Breast Care (Basel).* 2016 Feb; 11 (1): 13–20.
- Berg T., Jensen MB, Jakobsen EH, Al-Rawi S, Kenholm J, Andersson M. Neoadjuvant chemotherapy and HER2 dual blockade including biosimilar trastuzumab (SB3) for HER2-positive early breast cancer: Population based real world data from the Danish Breast Cancer Group (DBCG). *Breast.* 2020 Dec; 54: 242–247.
- Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al; BERNICE Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERNICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol.* 2018 Mar 1; 29(3):646–653.
- Dang C., Ewer M. S., Delalogue S., et al. Pertuzumab/Trastuzumab in Early Stage HER2-positive Breast Cancer: 5-year and Final Analysis of the BERNICE Trial. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_2): S37–S47. 10.1016/annonc/annonc504
- ISPY2 Trial Consortium. Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival with Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6 (9): 1355–1362.
- Yau C., Marieke van der Noord, Wei J., et al. Residual cancer burden after neoadjuvant therapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multi-center pooled analysis. *SABCS2019, abstract GS5-01.*

Статья поступила / Received 02.10.21
Получена после рецензирования / Revised 15.10.21
Принята в печать / Accepted 17.10.21

Сведения об авторах

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., с.н.с. отделения¹.
E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992
Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением¹, проф. кафедры онкологии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³.
E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533
Жуликов Ярослав Андреевич, врач¹. ORCID: 0000-0002-4108-439X
Хорошилов Максим Викторович, аспирант отделения¹.
ORCID: 0000-0002-3770-5173

¹Отделение химиотерапии №1 ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

Автор для переписки: Коваленко Елена Игоревна. E-mail: eikovalenko@mail.ru

About authors

Kovalenko Elena I., PhD Med, senior researcher at Dept of Chemotherapy No. 1.
E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992
Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy No. 1, professor at Dept of Oncology², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³.
E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533
Zhulikov Yaroslav A., physician¹. ORCID: 0000-0002-4108-439X
Khoroshilov Maxim V., post-graduate student of Dept of Chemotherapy No. 1.
ORCID: 0000-0002-3770-5173

¹Russian Oncological Scientific Centre n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Kovalenko Elena I. E-mail: eikovalenko@mail.ru

For citation: Kovalenko E.I., Artamonova E.V., Zhulikov Ya. A., Khoroshilov M.V. Neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer using dose-consolidated regimens and dual anti-HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab (preliminary results). *Medical alphabet.* 2021; (31): 38–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-38-43>

Ради жизни и во имя новых побед над раком: в Москве прошел IV Международный форум онкологии и радиотерапии For Life

Масштабное пятидневное мероприятие было приурочено к 150-летию основателя российской онкологической школы Петра Александровича Герцена и проходило при поддержке Минздрава России, Российской академии наук и Ассоциации онкологов России.

Гибридный формат встречи позволял участникам работать на форуме как очно, так и удаленно. И если в залах Конгресс-центра ЦМТ разместились более 2 тысяч человек, то еще 5 тысяч участников подключились к форуму в режиме онлайн.

За пять дней в рамках форума прошли деловой завтрак АОР, три школы, 17 конгрессов, 54 секции (включая 12 симпозиумов), V Международные чтения памяти академика А. Ф. Цыба и турнир по мини-футболу среди медицинских и фармацевтических команд на Кубок НМИЦ радиологии «Ради жизни – 2021».

Форум For Life в очередной раз продемонстрировал возможности современной дискуссионной площадки, эффективно объединяющей всех, кто вносит вклад в борьбу против рака и улучшение качества и продолжительности жизни онкологических пациентов. Физики-ядерщики, химики, генетики, математики вместе с врачами-практиками и организаторами здравоохранения обсуждали новые подходы к пониманию природы онкологических заболеваний, инновации в диагностике и лечении злокачественных новообразований.

Со словами приветствия к участникам форума обратился президент Владимир Путин: «Уверен, что в рамках нынешней встречи вы найдете ответы на конкретные предложения и инициативы, реализация которых поможет добиться поставленных целей».

Пожелания успеха форуму прислали председатель Правительства РФ Михаил Мишустин, председатель Совета федерации РФ Валентина Матвиенко, президент РАН Александр Сергеев, министр здравоохранения РФ Михаил Мурашко и руководители органов здравоохранения многих стран СНГ.

Отдельного внимания и высокой оценки со стороны медицинского сообщества заслужил опыт российских специалистов, которые не только не сократили объем онкологической помощи в период пандемии, но и разработали новые уникальные методики.

«Несмотря на все трудности и ограничения, в России профильные онкологические учреждения сумели продолжить работу в штатном режиме, показав состоятельность российской онкологической службы. Наш опыт признан главами европейских онкологических центров», – подчеркнул генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, президент Ассоциации онкологов России, академик РАН Андрей Каприн.

Программа форума не только отличалась научной новизной, но и одновременно с этим имела ярко выраженную практическую составляющую. Традиционные научные чтения памяти Анатолия Федоровича Цыба, прошедшие в Обнинске, собрали ведущих специалистов, которые занимаются продвижением новейших технологий в области радиохимики. Много внимания организаторы мероприятия уделили «живой» хирургии. В прямом эфире транслировались операции из различных клинических центров, онкологических и хирургических учреждений регионов России. Также велись телетрансляции из Японии, Азербайджана, Казахстана.

Главный внештатный онколог республики Казахстан Диляра Кайдарова обратила внимание на образовательную и просветительскую функцию форума. Значение форума было по достоинству оценено и в пациентском сообществе. Как отметила президент общественной организации онкологических пациентов «Здравствуй!» Ирина Боровова, «на форуме мы имеем возможность тесно взаимодействовать с лучшими докторами страны. Если врач и пациент будут по одну сторону баррикад, процесс лечения достигнет своей цели».

В рамках торжественной церемонии открытия форума лучшим из лучших – врачам, руководителям национальных медицинских центров, представителям научных учреждений, организаторам здравоохранения, ректорам медицинских вузов России и стран СНГ – были вручены медали Петра Александровича Герцена и Николая Николаевича Трапезникова.

IV Международный форум онкологии и радиологии For Life наглядно продемонстрировал впечатляющие успехи современной российской онкологии, продолжающей лучшие традиции отечественной онкологической школы.



Подписка на журнал 2021 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия»

Печатная версия – 500 руб., электронная версия любого журнала – 350 руб. (за номер).
Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ», г. МОСКВА

К/с 3010181040000000225, БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия «Диагностика и онкотерапия» (4 выпуска в год).

Цена: 2000 руб. в год (печатная версия) или 1 400 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банк издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

ПЕРЬЕТА®

(пертузумаб)

РАСШИРЯЕТ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ!

Неoadъювантная терапия:

Частота достижения полного патоморфологического ответа превышает **63%**¹

Адъювантная терапия:

Снижение риска рецидива на **28%** у пациенток с поражением лимфатических узлов^{*,2}

Первая линия терапии мРМЖ:

Достижение медианы общей выживаемости **56,5 месяцев**³

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ⁴

Неметастатический рак молочной железы: в комбинации с трастузумабом и химиотерапией:

- в качестве неoadъювантной терапии при местно-распространенном, отечно-инфильтративном или раннем (первично-операбельном) раке молочной железы (диаметр опухоли более 2 см или с поражением лимфоузлов) с гиперэкспрессией HER2 в составе полной схемы лечения раннего рака молочной железы;
- в качестве адъювантной терапии раннего (первично-операбельного) рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 с высоким риском рецидива.

Метастатический рак молочной железы: в комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом или местно-рецидивирующем, неоперабельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 при отсутствии ранее проводимой HER2-специфичной терапии или химиотерапии по поводу метастатического заболевания.



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата ПЕРЬЕТА®, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке: <https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/perjeta.html>. Если Вам требуется распечатанная актуальная инструкция, свяжитесь с нами по телефону +7 (495) 229-29-99, и мы пришлем инструкцию по указанному Вами адресу.



Получите доступ на med.roche.ru

- Новые данные по диагностике и терапии рака молочной железы
- Разбор клинических случаев
- Подборки актуальных международных новостей и статей
- Видеозаписи лекций, вебинаров и конференций для врачей
- Медицинские исследования и информация о препаратах Roche

* В прямом сравнении со схемой без Перьеты (пертузумаба); мРМЖ — метастатический рак молочной железы

1. Schneeweiss A, et al. Ann Oncol 2013; 24:2278–2284. 2. Piccart M, et al. J Clin Oncol. 2021 May 1;39(13):1448–1457. 3. Swain SM, et al. N Engl J Med. 2015;372:724–734. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ПЕРЬЕТА® РУ ЛП-002034.

ТАЛЦЕННА – PARP ингибитор с удобным режимом приема 1 раз в сутки для таргетной терапии HER2-негативного мРМЖ с наследственными мутациями в генах BRCA¹

1 мг

**1 раз
в сутки**

Теперь
вы можете

Сделать Большие

для пациентов с gBRCA-ассоциированным HER2-негативным мРМЖ

8,6

месяца мВБП
в группе препарата
ТАЛЦЕННА²
(95% ДИ: 7,2-9,3)

5,6

месяца мВБП
в группе
химиотерапии²
(95% ДИ: 4,2-6,7)

>2x

достоверное увеличение ЧОО*
на фоне терапии препаратом
ТАЛЦЕННА по сравнению
с химиотерапией²

62,6% (95%ДИ: 55,8-69,0) в группе препарата ТАЛЦЕННА
по сравнению с 27,2% (95% ДИ: 19,3-36,3) в группе химиотерапии;
ОШ=5,0 (95% ДИ: 2,9-8,8), $p < 0,001$

OR = 0,54 (95% ДИ: 0,41-0,71); $p < 0,001$

Талценна в терапии gBRCA-ассоциированного HER2-негативного мРМЖ обеспечивает

- > достоверное увеличение мВБП на 3 месяца и снижение риска прогрессирования заболевания на 46% по сравнению с химиотерапией²
- > увеличение ЧОО в >2 раза по сравнению с химиотерапией²

HER2- = рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2-отрицательный; мРМЖ = метастатический рак молочной железы; PARP = поли(АДФ-рибоза)-полимераза;
мВБП = медиана выживаемости без прогрессирования; ЧОО = частота объективного ответа; ДИ = доверительный интервал; ОР = отношение рисков; ОШ = отношение шансов

*у пациентов с измеримыми очагами заболевания (по критериям RECIST 1.1)

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТАЛЦЕННА

Регистрационный номер: ЛП-006116. Международное непатентованное название: талазопариб. Лекарственная форма: капсулы. Состав: 1 капсула содержит: Действующее вещество: талазопариб в виде талазопароба тозилата 0,25 мг (0,363 мг)/ 1 мг (1,453 мг). Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство. Код АТХ: L01XX. Показания к применению: Препарат Талценна показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с метастатическим или метастатическим HER2-негативным раком молочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA, ранее получавших лечение антрациклином и (или) таксаном в качестве неоадъювантной или адъювантной терапии или по поводу метастатического заболевания, за исключением случаев, когда пациенты не подходят для такого лечения (см. раздел «Фармакологические свойства» полной версии инструкции). Пациенты с HR-положительным раком молочной железы в качестве предшествующего лечения должны получить эндокринную терапию или считать ее неподходящими для эндокринной терапии. Противопоказания: - повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ; - нарушение функции печени средней и тяжелой степени; - нарушение функции почек тяжелой степени; - необходимость в проведении гемодиализа; - дети и подростки в возрасте до 18 лет; - беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: необходимо избегать одновременного применения сильных ингибиторов и индукторов P-gp, ингибиторов BCBP во время терапии талазопарибом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Способ применения и дозы: пациенты для лечения рака молочной железы препаратом Талценна должны быть отобраны на основании подтвержденного наличия герминальных мутаций в генах BRCA, определенных с использованием валидированного метода в лаборатории, имеющей опыт проведения подобных исследований. Рекомендуемая доза препарата Талценна – 1 мг внутрь один раз в сутки. Пациенты должны получать терапию до прогрессирования заболевания либо развития непереносимой токсичности. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. Коррекция дозы: коррекция дозы препарата Талценна рекомендуется в зависимости от тяжести реакций и клинической картины. Лечение некоторых нежелательных явлений может потребовать временного прекращения терапии или снижения дозы препарата в соответствии с рекомендуемыми уровнями снижения дозы, приведенными в полной инструкции по медицинскому применению (также см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие» полной версии инструкции). Перед применением необходимо внимательно изучить полную инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Побочное действие: наиболее частыми (>25%) нежелательными реакциями у пациентов, получавших талазопариб в рамках клинических исследований, являлись (в порядке убывания частоты): повышенная утомляемость, анемия, тошнота, нейтропения, тромбоцитопения и головная боль. Наиболее частыми (>10%) нежелательными реакциями >3 степени являлись (в порядке убывания частоты): анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Передозировка: специфическое лечение при передозировке талазопароба отсутствует, а симптомы передозировки не установлены. В случае передозировки лечение талазопарибом следует прекратить, а лечащий врач должен оценить необходимость промывания желудка и обеспечить проведение симптоматической терапии. Условия хранения: хранить при температуре не выше 30 °C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Талценна (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-006116 от 28.02.2020, изменение инструкции от 26.10.2020).

Список литературы: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талценна (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-006116 от 28.02.2020, изменение инструкции от 26.10.2020). 2. Litton JK, et al. N Engl J Med. 2018; 379(8):753-63.



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



Служба медицинской информации
MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

PP-TAL-RUS-0069
20.05.2021