

Серии научно-практических рецензируемых журналов

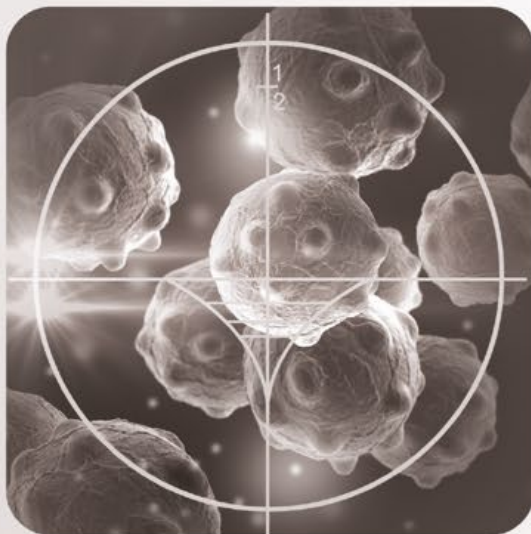
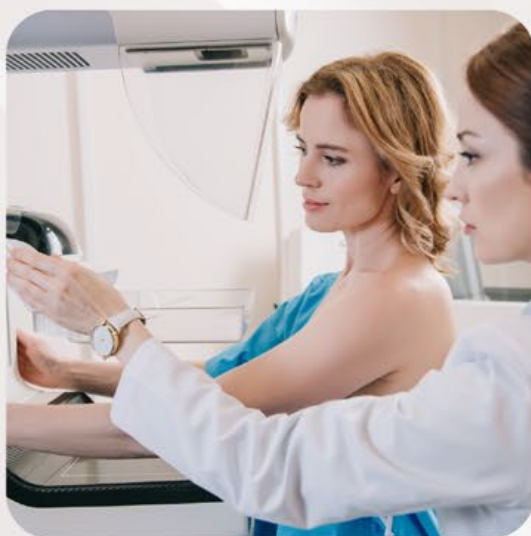


# Медицинский АЛФАВИТ

№ 5 / 2022

**DIAGNOSTICS  
& cancer therapy****MEDICAL ALPHABET**  
Russian Professional Medical Journal

## ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (1)



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



[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)  
[www.med-alphabet.com](http://www.med-alphabet.com)

# ИКЗЕМПРА®

возможность преодолеть  
резистентность



## Сильная духом как и ее терапия

- повышение частоты объективных ответов до 35–43% ( $p < 0,0001$ )<sup>1,2</sup>
- увеличение выживаемости без прогрессирования до 6,2 мес. ( $p = 0,0005$ )<sup>2</sup> и снижение риска прогрессирования заболевания на 25% ( $p = 0,0003$ )<sup>1</sup>
- в подгруппе больных с неблагоприятным прогнозом увеличение общей выживаемости до 14 мес. ( $OR = 0,76$ ; 95% ДИ, 0,6–0,96)<sup>2</sup> и снижение риска смерти на 15% ( $OR = 0,85$ ; 95% ДИ, 0,75–0,98,  $p = 0,0231$ )<sup>2</sup>

## Терапия местно-распространенного и метастатического РМЖ при резистентности к таксанам, антрациклинам и капецитабину

### Краткая информация по препарату Иксабепилон (Икземпра)<sup>3</sup>

Регистрационный номер: ЛП-000585

Торговое название: Икземпра® (Ixemptra®)

Международное непатентованное название: иксабепилон (ixabepilone)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство

Код АТХ: L01DC04

Икземпра® (иксабепилон) - представитель класса эпитолинов, ингибирует динамику микротрубочек различных изоформ тубулина, включая повышающую устойчивость к таксанам ВIII-изоформу, обладает низкой чувствительностью к факторам опухолевой устойчивости (MRP-1 и P-gp), а также антиангиогенным эффектом, что приводит к апоптозу опухолевых клеток. Показания к применению: Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы при неэффективности предшествующей терапии: в комбинации с капецитабином при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами, при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии антрациклинами; в виде монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами. Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза препарата Икземпра® - 40 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой в/в инфузии каждые 3 недели. Коррекцию дозы проводят в начале каждого курса лечения по негематологическим признакам токсичности или по количеству форменных элементов крови. Необходимо снизить дозу на 20% в случае развития: нейтропатии 2 степени  $\geq 7$  дней и 3 степени  $< 7$  дней, любой токсической реакции 3 степени, нейтропении  $< 500$  клеток/мкл в течение  $\geq 7$  дней, фебрильной нейтропении, количества тромбоцитов  $< 25000$ /мкл или тромбоцитов  $< 50000$ /мкл с кровотечением. Если токсические реакции рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20%.

Данный материал является специализированным изданием для медицинских работников, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Икземпра®.

При повышении АСТ и АЛТ требуется коррекция дозы согласно инструкции по медицинскому применению. Противопоказания: Выраженная (3-4 степени) гиперчувствительность в анамнезе к Кремофору EL или его производным; абсолютное количество нейтрофилов  $< 1500$  клеток/мкл или тромбоцитов  $< 100000$  клеток/мкл; в комбинации с капецитабином: при активности АСТ или АЛТ в 2,5 раза  $> ВГН$ , или сывороточного билирубина  $> ВГН$ ; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет. С осторожностью: сахарный диабет (СД), нейтропатия, печеночная недостаточность, нарушения функции сердечно-сосудистой системы в анамнезе. Побочное действие: Наиболее частые ( $> 20\%$  пациентов) нежелательные явления при монотерапии: периферическая нейтропатия, в основном, сенсорная, утомляемость/астения, миалгия/артралгия, алоpecia, тошнота, рвота, стоматит/мукозит, диарея. У  $> 20\%$  пациентов на комбинированной терапии также развивались следующие реакции: ладонно-подошвенная эритродизестезия, анорексия, боли в животе, поражения ногтей, запор. Очень частые ( $\geq 1/10$ ) и частые ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) побочные явления: нейтропения (в т.ч. фебрильная), тромбоцитопения, анемия, лейкопения; головные боли; периферическая двигательная нейропатия, головокружение, изменение вкуса, бессонница; алоpecia; синдром эритродизестезии пальцев рук и ног; гиперпигментация, высыпания, зуд, шелушение кожи; поражение ногтей; боли скелетных мышц; одышка, кашель; анорексия; дегидратация; абдоминальные боли, тошнота; ГЭРБ; лихорадка, отек, боли в области грудины, слезотечение; гиперчувствительность. Особые указания: Всем пациентам проводят премедикацию блокаторами H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. При развитии реакций гиперчувствительности при последующих циклах вводят глюкокортикостероиды, возможно увеличение времени инфузии. Миелосупрессия дозозависима. При СД или уже имеющейся нейтропатии повышен риск тяжелой нейтропатии. При впервые возникшей или усугубляющейся периферической нейтропатии - снизить дозу, прервать курс лечения, либо отменить препарат. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Срок годности: 3 года.

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата Икземпра® просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»: Тел. +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506, Факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: safety@rpharm.ru

Литература: 1. Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., et al. J. Clin. Oncol. 2007;25(33):5210-1  
2. Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O., et al. J. Clin. Oncol. 2010;28(20):3256-63  
3. Инструкция по медицинскому применению препарата иксабепилон (Икземпра) от 18.10.2016

АО «Р-Фарм», 123154, Россия, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1  
Тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38 www.r-pharm.com

Научный сайт журнала  
[www.med-alfavit.com](http://www.med-alfavit.com)

Медицинский портал  
издательства  
[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)

Издательство медицинской  
литературы

ООО «Альфамед»  
+7 (495) 616-48-00

[medalfavit@mail.ru](mailto: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  
Сергей Сергеевич Петриков  
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта  
«Диагностика и онкотерапия»  
Николай Владимирович Кирихин  
[medalfavit1@list.ru](mailto:medalfavit1@list.ru)

Технический редактор  
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела  
продвижения, распространения  
и выставочной деятельности  
Борис Борисович Будович  
[medalfavit\\_pr@mail.ru](mailto: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  
[eibgar.ru](http://eibgar.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: на портале  
[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru), e-mail: [podpiska.ma@mail.ru](mailto:podpiska.ma@mail.ru), «Почта России»,  
«Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 40 выпусков в год.

Подписано в печать 28.03.2022.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2022

## Содержание

- 7 Клинико-эпидемиологические характеристики нейроэндокринных  
опухолей ЖКТ на основе одноцентрового регистра  
*А. В. Андросова, Р. В. Орлова, А. К. Иванова, Н. П. Беляк, С. И. Кутукова, Е. А. Каледина*
- 15 Клинический опыт лечения пациента с метастатическим поражением  
папиллярным раком ретрофарингеального лимфатического узла  
с применением таргетной терапии  
*З. А.-Г. Раджабова, М. А. Котов, М. А. Раджабова, О. И. Пономарева*
- 18 Новые возможности ведения пациентов с нематастатическим  
кастрационно-резистентным раком предстательной железы  
*А. А. Кельн, Д. Г. Алифов, Л. В. Вихарева, А. А. Иванов*
- 23 Дифференциальный профиль экспрессии генов и его влияние  
на выживаемость больных раком тела матки, по данным интегративного  
биоинформационного и клинико-генетического анализа  
*А. А. Демидова, Н. В. Коваленко, Д. В. Бурцев, О. Н. Гладких, Е. В. Домашенко*
- 29 Витамин D и рак поджелудочной железы: влияние на онкогенез,  
перспективы использования в диагностике и лечении  
*В. Е. Моисеенко, А. В. Павловский, С. А. Попов, А. Е. Ковенко, Л. А. Соловьева,  
К. Н. Семенов, В. В. Шаройко, Д. А. Гранов*
- 37 Применение радия-223 в реальной клинической практике  
*А. В. Фатеева, П. В. Стаинов, И. И. Кудрявцева, Е. В. Евтушенко, Р. А. Зуков*
- 42 Онкопластические и органосохраняющие резекции молочной железы при раке  
*Е. А. Рассказова, А. Д. Зикирходжаев, А. Д. Каприн*
- 46 Трехкомпонентное лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря:  
случай успешного применения у пациента с IV стадией заболевания  
*С. В. Медведев, А. В. Хачатурян, Д. С. Романов, В. В. Прокопьева*
- 54 Иксабепилон в терапии метастатического рака молочной железы:  
обзор литературы и клиническое наблюдение  
*И. П. Ганьшина, О. О. Гордеева, Е. В. Артамонова*
- 60 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

Tatyana Sinitska

## Alfred Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

## Editorial Office

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

## Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

Corr. Member of RAS, Doctor  
of Medical Sciences (habil.), Professor

## '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](http://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  
ПМ № 77-11514 of 04.01.2002.

**Frequency of publication:** 40 issues  
per year.

**Subscription:** [podpiska.ma@mail.ru](mailto:podpiska.ma@mail.ru)  
Free price.

**Signed for press:** March 28, 2022.

© 2022 Medical Alphabet

## Contents

- 7 **Clinical and epidemiological features of neuroendocrine tumors on basis of single-centre registry**  
*A. V. Androsova, R. V. Orlova, A. K. Ivanova, N. P. Beliak, S. I. Kutukova, E. A. Kaledina*
- 15 **Clinical experience of treatment patient with papillary thyroid cancer with retropharyngeal lymph node metastasis by targeted therapy**  
*Z. A. -G. Radzhabova, M. A. Kotov, M. A. Radzhabova, O. I. Ponomareva*
- 18 **New opportunities for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer**  
*A. A. Keln, D. G. Alifov, L. V. Vikhareva, A. A. Ivanov*
- 23 **Differential profile gene expression and its influence on survival in patients with uterine body cancer by integrative bioinformation and clinical genetic analysis**  
*A. A. Demidova, N. V. Kovalenko, D. V. Burtcev, O. N. Gladkikh, E. V. Domashenko*
- 29 **Vitamin D and pancreatic cancer: Impact on oncogenesis, prospects for use in diagnosis and treatment**  
*V. E. Moiseenko, A. V. Pavlovsky, S. A. Popov, A. E. Kovenko, L. A. Solovyova, K. N. Semenov, V. V. Sharoiko, D. A. Granov*
- 37 **Radium-223 in real clinical practice**  
*A. V. Fateeva, P. V. Statinov, I. I. Kudryavtseva, E. V. Evtushenko, R. A. Zukov*
- 42 **Oncoplastic and organ-preserving resections of mammary gland in cancer**  
*E. A. Rasskazova, A. D. Zikiryakhodzhaev, A. D. Kaprin*
- 46 **Three-component treatment of muscle-invasive bladder cancer: Case of successful use in patient with stage IV of disease**  
*S. V. Medvedev, A. V. Khachatryan, D. S. Romanov, V. V. Prokopyeva*
- 54 **Role of ixabepilone in metastatic breast cancer treatment: Review and clinical case**  
*I. P. Ganshina, O. O. Gordeeva, E. V. Artamonova*
- 60 **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

**Петриков Сергей Сергеевич**, д.м.н., проф., член-корр. РАН,  
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

## Редакционный совет журнала

**Акимкин Василий Геннадьевич** («Эпидемиология, инфекционные болезни, 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 в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

**Балан 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 ФГПОВ 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, 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)

**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)

**Шандриков 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, ROOM, OSOPC

*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 «ГКБ № 40»

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

*Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»*

**Поликарпова Светлана Борисовна** (Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ 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 «МНИКИ 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»

**Гуторов Сергей Львович** (Москва), д.м.н., в.н.с. отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

**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

**Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна** (Санкт-Петербург), к.м.н., зав. хирургическим отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

**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»

**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

## Editor-in-Chief

**Petrikov Sergei S.**, Doctor of Medical Sciences (habil.), professor, director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

## Editorial Board

**Akimkin V. G.** (*Epidemiology, Infectious diseases, 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 in general medical practice*), 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 I. 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)

**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

**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 'Evmed', Chelyabinsk, Russia

**Gutorov S. L.**, DM Sci (habil.), leading researcher Dept of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 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

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

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

**Radjabova Z. A.-G.**, PhD Med, head of the Surgical Dept of Head and Neck Tumors, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, St. Petersburg, 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

**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

**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

# Клинико-эпидемиологические характеристики нейроэндокринных опухолей ЖКТ на основе одноцентрового регистра

А. В. Андросова<sup>1,2</sup>, Р. В. Орлова<sup>1,2</sup>, А. К. Иванова<sup>2</sup>, Н. П. Беляк<sup>1,2</sup>, С. И. Кутукова<sup>2,3</sup>, Е. А. Каледина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Нейроэндокринные опухоли представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований. Алгоритм назначения того или иного вида лечения, в том числе системного, зависит от степени дифференцировки и распространенности опухоли на основании классификации ВОЗ (2010) и рекомендаций Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей (НЭО) (ENETS, 2011). Данная нозология является относительно редкой (заболеваемость – от 2 до 5 случаев на 100 тысяч человек). Однако за последние 30 лет отмечается рост числа заболеваний НЭО на 720%, согласно данным регистра США SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results). В данной статье представлены результаты анализа клинико-эпидемиологических характеристик нейроэндокринных опухолей ЖКТ у пациентов, получавших лечение в СПб ГБУЗ «ГКОД».

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нейроэндокринная опухоль, нейроэндокринный рак, нейроэндокринные опухоли, аналоги соматостатина, регистр.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Clinical and epidemiological features of neuroendocrine tumors on basis of single-centre registry

A. V. Androsova<sup>1,2</sup>, R. V. Orlova<sup>1,2</sup>, A. K. Ivanova<sup>2</sup>, N. P. Belyak<sup>1,2</sup>, S. I. Kutukova<sup>2,3</sup>, E. A. Kaledina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

## SUMMARY

Neuroendocrine tumors (NET) are fairly heterogenous malignant tumors. The algorithm of choosing a particular type of treatment, including systemic therapy, depends on the degree of differentiation and tumor burden based on the WHO classification (2010) and the guidelines of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS, 2011). This nosology is relatively rare (the incidence is 2 to 5 per 100 thousand population). However, over the past 30 years, there has been an increase in the number of NET diseases by 720% according to the US SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) register. This article presents the results of the analysis of the clinical and epidemiological characteristics of neuroendocrine gastrointestinal tumors in patients treated in the St. Petersburg City Clinical Oncology Centre.

**KEY WORDS:** neuroendocrine tumor, neuroendocrine cancer, neuroendocrine tumors, somatostatin analogs, registry.

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

## Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки и обладающих биологически активными свойствами.

В настоящее время существует несколько классификаций НЭО. Классификация по эмбриогенезу (Williams and Sandler, 1963): из передней кишки (foregut) – бронхи, желудок, поджелудочная железа (ПЖ), двенадцатиперстная кишка; из средней кишки (midgut) – тонкая кишка, слепая кишка, червеобразный отросток; из задней кишки (hindgut) – ободочная кишка, прямая кишка. По классификации ВОЗ для НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы различают три степени дифференциации: Grade I – высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (neuroendocrine

tumor [NET] G1); Grade 2 – высокодифференцированная опухоль (NET G2); Grade 3 – низкодифференцированный нейроэндокринный рак (neuroendocrine carcinoma, NEC G3); смешанная аденонейроэндокринная карцинома (mixed adeno-neuroendocrine carcinoma, MANEC).

Алгоритм выбора лечения зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на классификации ВОЗ (2010) и рекомендации Европейского общества по изучению НЭО (ENETS, 2011). ENETS и ВОЗ предложено делить НЭО ЖКТ и ПЖ по степени их злокачественности (grade) на три основные группы: G1 (Ki-67 < 2%), G2 (Ki-67 – 3–20%), G3 (Ki-67 > 20%), а также стадировать по системе TNM.

По функциональной активности выделяют функционирующие и нефункционирующие нейроэндокринные опухоли. Биологически активные НЭО ЖКТ клиниче-

ски чаще всего проявляются карциноидным синдромом, представляющим собой сочетание симптомов диареи, эмоциональной лабильности, бронхоспазмов, приливов и др. Однако в чистом виде карциноидный синдром встречается примерно у 10 % пациентов. Другие НЭО ЖКТ представляют собой довольно разнородную группу заболеваний, протекающую с изменчивыми и часто слабо различимыми симптомами. Подобная мимикрия симптомов крайне затрудняет раннюю диагностику опухоли и, соответственно, получение необходимого лечения. Интересно отметить, что, по данным Modlin с соавт., рассчитанное время до установления диагноза составляет 5–7 лет [2].

Для диагностики НЭО используется широкий спектр лабораторно-инструментальной диагностики (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ [ $^{111}\text{In}$ -октреотатом, основанное на экспрессии соматостатиновых рецепторов, в основном 2 типа {3}], ПЭТ КТ с  $\text{Ga68-DOTA}$ -октреотидом, а для НЭО Gr 3 – ПЭТ КТ с 18 ФДГ). При диагностике НЭО недостаточно проведение гистологического исследования опухолевого материала, особое значение имеет иммуногистохимическое исследование (определение экспрессии Ki-67, синаптофизина, хромогранина А). Также имеется ряд специфических для диагностики НЭО биохимических маркеров метаболизма биологически активных веществ, например определение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче, уровня серотонина в крови, уровня

нейронспецифической енолазы (НСЕ) в крови, уровня гастрина в крови и др. Также в некоторых ситуациях требуется проведение генетического исследования на наличие синдрома множественной эндокринной неоплазии (MEN-1, MEN-2A, MEN-2B, синдром Хиппеля – Линдау, синдром Карни).

Основным методом лечения НЭО является хирургический (как с радикальной, так и с циторедуктивной целью). К сожалению, из-за позднего выявления опухоли этот метод часто оказывается неактуальным, так как заболевание диагностируется в метастатической стадии. Выбор тактики системного лечения зависит от степени дифференцирования опухоли. Так, пациентам с неоперабельными высокодифференцированными НЭО (G1, G2) с положительным статусом рецепторов соматостатина 2A и (или) 5 типов показано назначение аналогов соматостатина [4, 5, 6]. При неоперабельных высокодифференцированных НЭО (G1, G2) при отсутствии рецепторов соматостатина рекомендовано применение интерферона альфа-2b в качестве первой линии [7, 8, 9]. Пациентам с неоперабельными высокодифференцированными НЭО поджелудочной железы (G1, G2) во второй линии после лечения аналогами соматостатина или в первой линии терапии при отсутствии рецепторов к соматостатину рекомендуется назначение таргетной терапии – сунитиниба (только при НЭО поджелудочной железы) совместно с аналогами соматостатина [10, 11, 12]. Также во второй линии используется назначение эверолимуса совместно с аналогами соматостатина при всех локализациях НЭО (G1, Ki-67  $\leq 2\%$ ) [13, 14–16].

В качестве первой линии лечения у пациентов с неоперабельными низкодифференцированными НЭО G3 используются следующие режимы химиотерапии: EP, EC, XELOX, TemCap, FOLFIRI, GEMOX, FOLFOX, темозоломид, капецитабин [16], а в качестве второй линии лечения возможно использование таких препаратов, как эверолимус и сунитиниб. Для контроля карциноидного синдрома рекомендуется назначать аналоги соматостатина (октреотид-депо, ланреотид).

### Клинико-эпидемиологические особенности НЭО ЖКТ у пациентов в РФ согласно регистру СПб ГБУЗ «ГКОД»

#### Общая характеристика пациентов

Под нашим наблюдением находилось 298 пациентов с диагнозом «нейроэндокринная опухоль желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)», получавших лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с января 2015 по декабрь 2020 года.

При анализе базы данных наблюдаются следующие особенности: в исследуемой когорте больных женщин было значимо больше – 182 (61,08 %), чем мужчин – 116 (38,93 %);  $p < 0,0001$ . Среди всех возрастных групп преобладала доля пациентов пожилого возраста (60–74 года по классификации ВОЗ, 2016) – 136 (45,64 %);  $p < 0,0001$ .

Распределение больных по полу и возрасту (согласно классификации возрастных групп ВОЗ, 2016) представлено в *таблице 1*.

Таблица 1  
Распределение больных нейроэндокринными опухолями ЖКТ по полу и возрасту (n = 298)

| Возраст                        | Пол               |                   |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                | Мужчины, абс. (%) | Женщины, абс. (%) |
| 18–44 года (молодой возраст)   | 18 (6,04%)        | 25 (8,39%)        |
| 45–59 лет (средний возраст)    | 25 (8,39%)        | 50 (16,78%)       |
| 60–74 года (пожилой возраст)   | 54 (18,12%)       | 82 (27,52%)       |
| 75–90 лет (старческий возраст) | 16 (5,36%)        | 25 (8,39%)        |
| Старше 90 лет (долгожители)    | 3 (1,01%)         | 0                 |
| Итого                          | 116 (38,93%)      | 182 (61,08%)      |

Таблица 2  
Распределение согласно локализации первичной опухоли (n = 298)

| Локализация первичной опухоли | Количество, абс. (%) |
|-------------------------------|----------------------|
| Поджелудочная железа          | 98 (32,89%)          |
| Желудок                       | 69 (23,15%)          |
| Тонкая кишка                  | 68 (22,82%)          |
| Прямая кишка                  | 16 (5,37%)           |
| Двенадцатиперстная кишка      | 13 (4,36%)           |
| Червеобразный отросток        | 12 (4,03%)           |
| Толстая кишки                 | 11 (3,69%)           |
| Неясная первичная локализация | 11 (3,69%)           |

У всех пациентов на этапе первичной диагностики был верифицирован нейроэндокринный характер злокачественного поражения органов ЖКТ (табл. 2).

У большинства пациентов – 98 (32,89%) – первичный опухолевый очаг локализовался в поджелудочной железе ( $p = 0,0081$ ), у 69 (23,15%) – в желудке, у 68 (22,82%) – в тонкой кишке. Поражение других отделов ЖКТ встречалось значительно реже: прямая кишка первично была поражена у 16 (5,37%) пациентов, двенадцатиперстная кишка – у 13 (4,36%), червеобразный отросток – у 12 (4,03%), толстая кишка – у 11 (3,69%) больных. Следует отметить, что у 11 (3,69%) пациентов локализацию первичного опухолевого очага выяснить не удалось, однако гистологический и ИГХ-портрет опухоли свидетельствует о том, что опухоль происходит из ЖКТ.

Всем пациентам после верификации заболевания и инструментального обследования степени распространенности заболевания проводилось стадирование по классификации TNM (7-я, 8-я редакции). Учитывая существующие клинические рекомендации, стадирование по системе TNM осуществлялось в зависимости от локализации первичного опухолевого очага.

Распределение пациентов по каждому дескриптору представлено в таблице 3.

При постановке диагноза у большинства пациентов первичный опухолевый очаг укладывался в категории T1 – 90 (30,20%) пациентов ( $p = 0,0008$ ) и T2 – 88 (29,53%) пациентов ( $p = 0,0016$ ). У 55 (18,46%) пациентов первичный опухолевый очаг был расценен как T3, а у 40 (13,42%) больных – как T4. У 25 (8,39%) пациентов определение дескриптора T было невозможно в связи с проведением первичного хирургического вмешательства в стационарах неспециализированного профиля и отсутствием данных в первичной медицинской документации больных.

У большинства пациентов – 151 (50,67%) – поражения регионарных лимфатических узлов не было выявлено ( $p < 0,0001$ ). У 93 (31,21%) больных поражение регионарного лимфатического аппарата соответствовало критерию N1. Регионарное поражение в объеме N2 было зарегистрировано только у 43 (14,43%) пациентов ( $p < 0,0001$ ), а у 1 (0,34%) пациента – N3. У 10 (3,36%) больных поражение регионарных лимфоузлов на первичном этапе оценено не было.

Проведенное комплексное обследование позволило выявить у 111 (37,25%) больных наличие отдаленных метастазов; у 187 (62,75%) пациентов признаков диссеминации процесса не выявлено ( $p < 0,0001$ ).

После морфологической верификации диагноза у всех пациентов была определена степень дифференцировки опухолевого процесса, имеющая для рассматриваемой нозологии важное прогностическое и предиктивное значение. Распределение больных в зависимости от степени дифференцировки опухолевого процесса представлено в таблице 4.

Большинство опухолевых образцов большинства пациентов были высокодифференцированными – 144 (48,32%) образца или умеренно-дифференцированными –

Таблица 3  
Распределение нейроэндокринных опухолей ЖКТ по системе TNM (7-я, 8-я редакции) ( $n = 298$ )

| T                 | Количество, абс. (%) |
|-------------------|----------------------|
| 1                 | 90 (30,2%)           |
| 2                 | 88 (29,53%)          |
| 3                 | 55 (18,46%)          |
| 4                 | 40 (13,42%)          |
| x (не определено) | 25 (8,39%)           |
| N                 | Количество, абс. (%) |
| 0                 | 151 (50,67%)         |
| 1                 | 93 (31,21%)          |
| 2                 | 43 (14,43%)          |
| 3                 | 1 (0,34%)            |
| x (не определено) | 10 (3,36%)           |
| M                 | Количество, абс. (%) |
| 0                 | 187 (62,75%)         |
| 1                 | 111 (37,25%)         |

Таблица 4  
Распределение больных НЭО ЖКТ по степени дифференцировки опухоли ( $n = 298$ )

| G | Количество, абс. (%) |
|---|----------------------|
| 1 | 144 (48,32%)         |
| 2 | 115 (38,59%)         |
| 3 | 39 (13,09%)          |

Таблица 5  
Наличие болевого синдрома у больных НЭО ЖКТ (на момент первичной постановки диагноза) ( $n = 298$ )

| Болевой синдром            | Количество, абс. (%) |
|----------------------------|----------------------|
| Отсутствует                | 140 (46,98%)         |
| Наличие болевого синдрома: | 158 (53,02%)         |
| – периодические боли       | 99 (62,66%)          |
| – постоянные боли          | 59 (37,34%)          |

115 (38,59%). Только у 39 (13,09%) больных при морфологическом исследовании дифференцировка была определена как низкая ( $p < 0,00001$ ).

При обследовании больных в рамках первичного приема в условиях ГКОД всем больным произведена оценка наличия болевого синдрома, связанного с основным заболеванием (табл. 5).

У 158 (53,02%) больных на момент постановки диагноза НЭО ЖКТ было зарегистрировано наличие болевого синдрома, причем у большинства пациентов – 99 (62,66%) боли носили периодический характер, а 59 (37,34%) больных боль ощущали постоянно ( $p < 0,0001$ ).

А вот наличие признаков карциноидного синдрома на момент первичной постановки диагноза регистрировалось реже (табл. 6).

В исследуемой группе были оценены частота и выраженность карциноидного синдрома. У значимого большинства больных – 257 (86,24%) – на момент начала за-

Таблица 6  
Наличие карциноидного синдрома у больных НЭО ЖКТ  
(на момент первичной постановки диагноза) (n = 298)

| Карциноидный синдром           | Количество, абс. (%) |
|--------------------------------|----------------------|
| Отсутствует                    | 257 (86,24%)         |
| Наличие карциноидного синдрома | 41 (13,76%)          |
| • приливы                      | 21 (51,22%)          |
| • боли в животе                | 15 (36,59%)          |
| • диарея                       | 35 (85,37%)          |
| Количество симптомов           | 18 (43,90%)          |
| • один                         | 18 (43,90%)          |
| • два                          | 18 (43,90%)          |
| • три                          | 5 (12,20%)           |

Таблица 7  
Распределение больных нейроэндокринными опухолями ЖКТ  
по методу инициального лечения (n = 298)

| Вид инициального лечения | Количество, абс. (%) |
|--------------------------|----------------------|
| Хирургическое лечение    | 239 (80,20%)         |
| Лекарственная терапия    | 53 (17,78%)          |
| Симптоматическая терапия | 3 (1,01%)            |
| Наблюдение               | 3 (1,01%)            |
| Всего                    | 298 (100%)           |

Таблица 8  
Распределение больных НЭО ЖКТ, получивших хирургическое  
лечение, по виду проведенного вмешательства (n = 239)

| Объем оперативного вмешательства      | Количество, абс. (%) |
|---------------------------------------|----------------------|
| Радикальная операция                  | 177 (74,06%)         |
| Циторедуктивное хирургическое лечение | 55 (23,01%)          |
| Эксплоративная лапаротомия            | 7 (2,93%)            |
| Всего                                 | 239 (100%)           |

Таблица 9  
Распределение больных НЭО ЖКТ по схемам первой линии  
терапии и степени дифференцировки

| Схемы лекарственной терапии                        | Количество, абс. (%) | G1 (12)   | G2 (27)    | G3 (14)   |
|----------------------------------------------------|----------------------|-----------|------------|-----------|
| Аналоги соматостатина                              | 15 (28,3%)           | 8 (66,7%) | 14 (51,9%) | 2 (14,3%) |
| Пероральные фторпипимидины                         | 6 (11,32%)           |           | 4 (14,8%)  | 2 (14,3%) |
| Интерферон-альфа + аналоги соматостатина           | 6 (11,32%)           | 2 (16,6%) | 2 (7,4%)   | 3 (21,5%) |
| Интерферон-альфа                                   | 6 (11,32%)           |           |            |           |
| EP                                                 | 4 (7,55%)            |           | 1 (3,7%)   | 3 (21,5%) |
| Аналоги соматостатина + пероральные фторпипимидины | 3 (5,66%)            |           |            |           |
| FOLFOX                                             | 3 (5,66%)            |           | 2 (7,4%)   | 1 (7,1%)  |
| Препараты платины (монотерапия)                    | 1 (1,89%)            |           |            | 1 (7,1%)  |
| Аналоги соматостатина + этопозид                   | 1 (1,89%)            |           |            |           |
| GP                                                 | 1 (1,89%)            |           |            | 1 (7,1%)  |
| Другое                                             | 7 (13,21%)           | 2 (16,7%) | 4 (14,8%)  | 1 (7,1%)  |

болевания никаких проявлений карциноидного синдрома зарегистрировано не было ( $p < 0,0001$ ). Среди 41 (13,76%) приливы ощущали 21 (51,22%) пациент, боли в животе – 15 (36,59%), диарею – 35 (85,37%) больных. У 18 (43,90%) больных карциноидный синдром проявлялся только одним симптомом – приливами или диареей. У 18 (43,90%) было зарегистрировано сочетание двух симптомов: приливы и боли в животе были зарегистрированы у 2 (4,88%) пациентов, приливы в сочетании с диареей и боли в животе в сочетании с диареей – у 8 (19,51%) соответственно. У 5 (12,20%) пациентов на момент первичной диагностики НЭО ЖКТ карциноидный синдром проявлялся сочетанием всех трех симптомов. Проведенный нами анализ показал, что у больных НЭО ЖКТ на момент появления первых симптомов заболевания или выявления опухолевого процесса в ходе планового диспансерного обследования наличие карциноидного синдрома является редкостью.

### Характеристика проведенного лечения

Распределение больных по методу лечения представлены в таблице 7.

Большинству пациентов с НЭО ЖКТ было проведено хирургическое лечение в качестве основного после верификации опухолевого процесса и установки клинического диагноза: доля пациентов, которые на первом этапе лечения были прооперированы, составила 80,20% ( $p < 0,00001$ ). Эти данные коррелируют с таблицей 2, что говорит о том, что выявление опухолей на ранней стадии позволяет выполнить на первом этапе хирургическое лечение. Лекарственную терапию первым этапом лечения получили 53 (17,78%) пациента. Тех, кто получил только симптоматическую терапию или динамическое наблюдение, было значительно меньше: их доля составила 1,01% (3/298) и 1,01% (3/298) соответственно ( $p < 0,00001$ ).

Несмотря на тот факт, что хирургический метод явился основным методом инициального лечения, характер проведенного оперативного вмешательства не всегда был радикальным (табл. 8).

Согласно проанализированным данным, радикальное хирургическое лечение было проведено у 177 (74,06%) из 239 пациентов, циторедуктивное хирургическое вмешательство – у 55 (23,01%). Только эксплоративная лапаротомия выполнена у 7 (2,93%) пациентов.

Те пациенты, которым выполнить хирургическое лечение не удалось, в рамках первой линии получили лекарственную терапию аналогами соматостатина, противоопухолевыми цитостатиками или их комбинациями. Распределение больных по схемам первой линии лекарственной терапии в качестве первичного лечения представлено в таблице 9.

Аналоги соматостатина на первом этапе специализированного лечения были назначены у большинства пациентов – 15 (28,30%);  $p = 0,0554$ . Пероральные фторпипимидины (тегафур, капецитабин), интерферон-альфа в сочетании с аналогами соматостатина и интерферон-альфа в монорежиме были назначены 6 пациентам соответственно каждой схеме, составив долю 11,32% (6/53). Четыре (7,55%) [4/53]

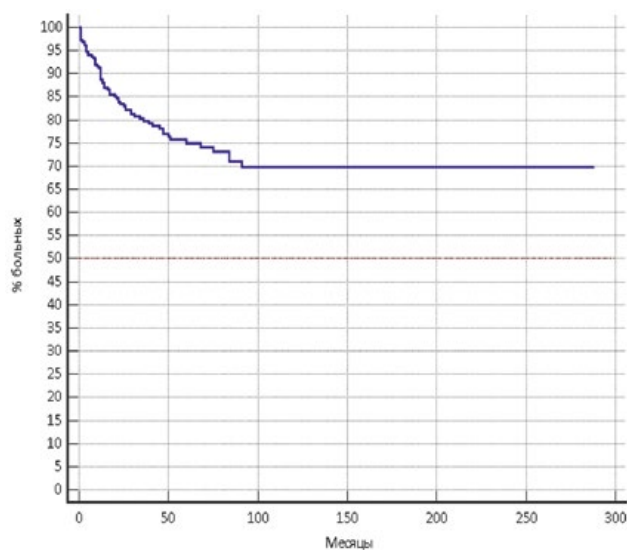


Рисунок 1. Общая выживаемость больных НЭО ЖКТ.

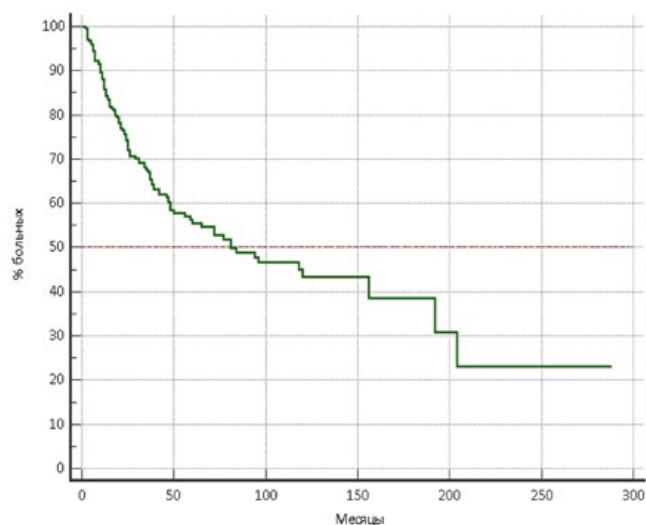


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования больных НЭО ЖКТ.

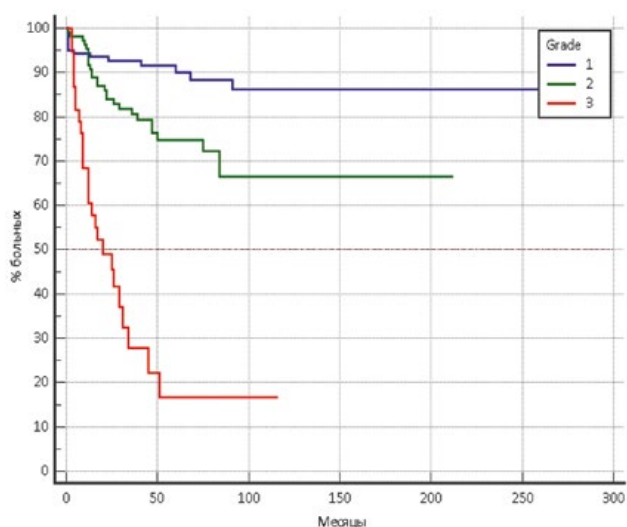


Рисунок 3. Общая выживаемость больных НЭО ЖКТ в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

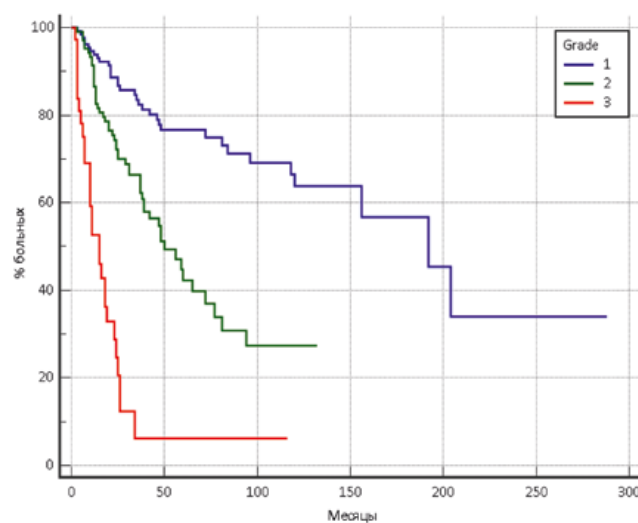


Рисунок 4. Выживаемость без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

пациента получили в качестве первого этапа лечения режим ЕР (этопозид + препарат платинового ряда). Три пациента получили аналоги соматостатина в сочетании с пероральными фторпиримидинами – 5,66% (3/53). Оставшиеся три вида лекарственной терапии были назначены каждый у одного пациента, а именно – препараты платины, аналоги соматостатина в сочетании с этопозидом, режим GР (гемцитабин + цисплатин), составив долю 1,89% (1/53) для схем терапии соответственно. У 7/53 (13,21%) пациентов отсутствовала информация о назначенной схеме системной терапии в первичной документации.

Медиана ОВ больных НЭО ЖКТ на момент среза данных не достигнута (рис. 1).

Средняя продолжительность жизни больных рассматриваемой когорты составила  $210,40 \pm 8,51$  месяца (95% ДИ: 193,72–227,08).

Медиана ВБП больных НЭО ЖКТ на момент среза данных представлена на рисунке 2.

Медиана ВБП в рассматриваемой когорте больных составила 81,00 месяца (95% ДИ: 59,00–156,00).

При анализе влияния клинико-морфологических факторов заболевания на показатели выживаемости больных были получены следующие результаты.

Анализ влияния степени дифференцировки опухоли на показатель общей выживаемости больных НЭО ЖКТ представлена на рисунке 3.

Медиана ОВ больных, опухоль которых соответствует высокой степени дифференцировки (Grade 1), на момент среза данных не достигнута и значимо ( $p < 0,0001$ ) превышает медиану ОВ больных с умеренно-дифференцированными (ОР = 0,39; 95% ДИ: 0,24–0,65), которая на момент среза данных также не достигнута, и низкодифференцированными опухолями, которая составила 20,0 месяца (95% ДИ: 12,00–31,00) (ОР = 0,09; 95% ДИ: 0,04–0,21). Самой неблагоприятной группой являются больные, опухоль которых имеет низкую дифференцировку, поскольку показатель их ОВ значимо ( $p < 0,0001$ ) хуже как показателя ОВ больных с высокодифференцированными процессами, так и ОВ больных с умеренно-дифференцированными НЭО ЖКТ (ОР = 4,48, 95% ДИ: 1,81–11,07).

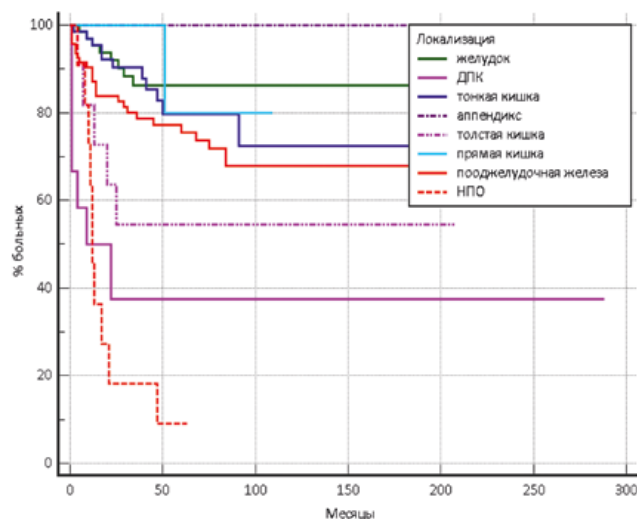


Рисунок 5. Общая выживаемость больных НЭО ЖКТ в зависимости от локализации первичного опухолевого очага.

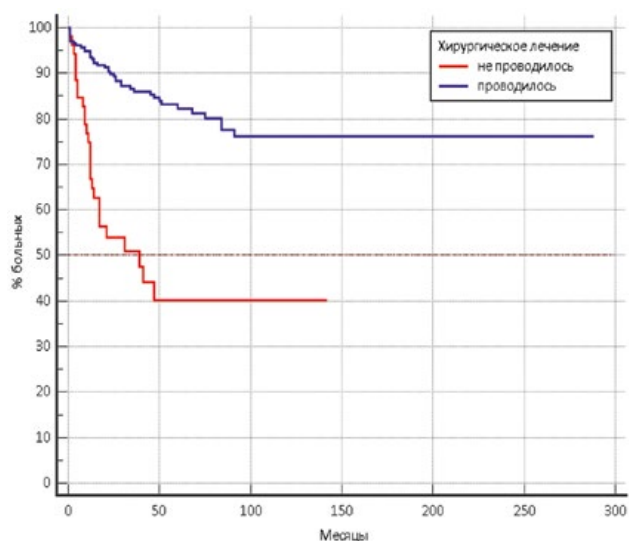


Рисунок 7. Общая выживаемость больных НЭО ЖКТ в зависимости от проведения хирургического этапа лечения.

В отношении оценки влияния степени дифференцировки опухолевого процесса на показатель выживаемости без прогрессирования больных НЭО ЖКТ прослеживается аналогичная тенденция (рис. 4).

Медиана ВБП больных, опухоль которых имеет высокую дифференцировку, составила 192,0 месяца (95 % ДИ: 156,0–204,0) и значимо (на 142,0 месяца) превысила медиану ВБП больных с умеренно-дифференцированными процессами, где она составила всего 50,0 месяца (95 % ДИ: 38,0–72,0) ( $OR = 0,40$ ; 95 % ДИ: 0,27–0,59) ( $p < 0,0001$ ). У больных, опухоль которых имела низкую дифференцировку, медиана ВБП составила всего 15,0 месяца (95 % ДИ: 10,0–19,0), а риск развития прогрессирования заболевания был самым высоким, даже при сравнении с больными, опухоль которых соответствовала Grade 2 ( $OR = 3,59$ ; 95 % ДИ: 1,53–8,41) ( $p < 0,0001$ ).

Влияние локализации первичного опухолевого очага на показатель ОВ больных НЭО ЖКТ представлено на рисунке 5.

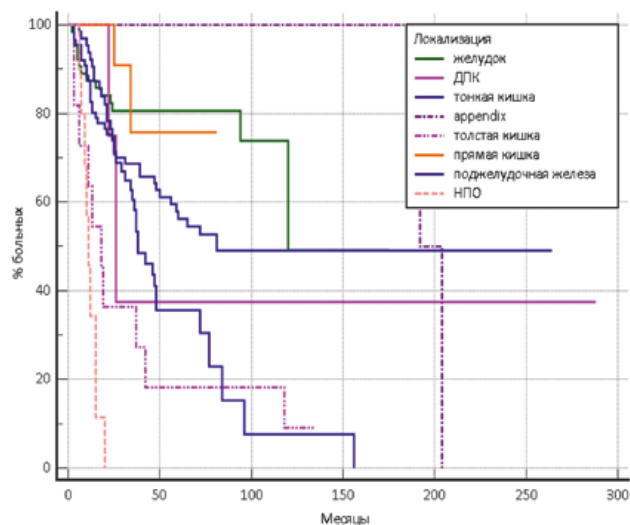


Рисунок 6. Выживаемость без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости от локализации первичного опухолевого очага.

Локализация первичной опухоли в области двенадцатиперстной кишки (ДПК) и НЭО без выявленного первичного очага оказались факторами, негативно влияющими на показатель ОВ больных. Медиана ОВ больных, первичный опухолевый очаг у которых определить так и не удалось (НПО), составила 12,0 месяца и была значимо ( $p < 0,0001$ ) меньше всех остальных групп (за исключением больных, опухоль которых локализовалась в области ДПК) ( $OR = 6,16$ ; 95 % ДИ: 1,20–31,68). Медиана ОВ больных, первичный опухолевый очаг у которых локализовался в области ДПК, оказалась равной только 9,0 месяца (95 % ДИ: 1,0–22,0) и значимо отличалась от медианы ОВ больных, с первичными опухолевыми очагами других первичных локализаций ( $OR = 7,03$ ; 95 % ДИ: 1,28–38,76). У остальных подгрупп больных НЭО ЖКТ медианы ОВ на момент среза данных не достигнуты.

Влияние локализации первичного опухолевого очага на показатель ВБП больных НЭО ЖКТ представлено на рисунке 6.

На момент среза данных медиана ВБП не достигнута только в группе больных, первичный опухолевый очаг локализовался в области прямой кишки. Наибольшая медиана ВБП определена у больных, первичный опухолевый очаг у которых был локализован в области червеобразного отростка, где она составила 192,0 месяца (95 % ДИ: 192,0–204,0) и значимо ( $p < 0,0001$ ) превысила медиану ВБП в группе больных с первичным очагом в области тонкой кишки (медиана ВБП – 38,0 месяца [95 % ДИ: 34,0–156,0];  $OR = 0,25$ ; 95 % ДИ: 0,10–0,64), толстой кишки (медиана ВБП – 18,0 месяца [95 % ДИ: 3,0–42,0];  $OR = 0,13$ ; 95 % ДИ: 0,0–0,51) и без выявленного первичного очага (медиана ВБП – 11,0 [95 % ДИ: 6,0–20,0];  $OR = 0,06$ ; 95 % ДИ: 0,01–0,38). Медиана ВБП больных с НЭО желудка составила 120,0 месяца (95 % ДИ: 120,0–120,0), НЭО поджелудочной железы – 81,0 месяца (50,0–81,0), НЭО ДПК – 26,0 месяца (95 % ДИ: 22,0–26,0).

Проведенное лечение, безусловно, оказывало значимое влияние на показатели выживаемости больных НЭО ЖКТ. Важное значение имел хирургический компонент лечения.

Влияние проведения хирургического лечения на показатель ОВ больных НЭО ЖКТ представлено на рисунке 7.

Медиана ОВ больных, которым было проведено хирургическое лечение, на момент среза данных не достигнута (средняя ОВ составила  $228,49 \pm 8,80$  месяца (95 % ДИ: 211,25–245,74), а риск смерти больных при проведении хирургического пособия значимо уменьшался ( $OR = 0,09$ ; 95 % ДИ: 0,04–0,19;  $p < 0,0001$ ) по сравнению с группой больных, в комплекс лечебных мероприятий которых хирургическое лечение не входило – медиана ОВ в этой подгруппе составила 39,0 месяца (95 % ДИ: 13,0–47,0).

Влияние проведения хирургического лечения на показатель ВБП больных НЭО ЖКТ представлено на рисунке 8.

Медиана ВБП больных, в комплекс лечебных мероприятий которых был включен хирургический этап, составила 120,0 месяца (95 % ДИ: 81,0–204,0), что на 103,0 месяца превысило медиану ВБП больных, которым хирургическое лечение не проводилось – медиана ВБП 17,0 месяца (95 % ДИ: 12,0–37,0). Иными словами, проведение лечения значимо снижает риск прогрессирования НЭО ЖКТ ( $OR = 0,12$ ; 95 % ДИ: 0,07–0,23;  $p < 0,0001$ ).

## Заключение

Нейроэндокринные опухоли представляют собой небольшую группу злокачественных образований, морфологическое строение и поведение которых значительно варьирует между собой. Несмотря на благоприятный прогноз высоко- и умеренно-дифференцированных нейроэндокринных опухолей, тактика ведения и терапия более агрессивных нейроэндокринных карцином до сих пор достаточно ограничена. Кроме того, для всех новообразований крайне необходимо назначение корректного и наиболее эффективного лечения для улучшения отдаленных прогнозов. Для накопления знаний о конкретных особенностях течения таких редких нозологий, как НЭО ЖКТ, безусловно, нужны одно- или многоцентровые регистры. Создание регистра на базе СПб ГБУЗ «ГКОД» внесло существенный вклад в развитие знаний о такой нозологии, как нейроэндокринные опухоли. Также посредством данного регистра был введен тариф КСГ, который позволил внести крайне важные в диагностике НЭО анализы на хромогранин А, серотонин и 5-ОИУК в тариф ОМС. Учитывая гетерогенность клинко-морфологических форм НЭО и различные подходы к их лечению в зависимости от морфологической формы, индекса пролиферации опухоли, а также наличие сложности дифференциальной диагностики, требуется особое внимания к данной нозологии, так как правильно выбранное лечение влияет на показатели общей выживаемости данной когорты пациентов.

## Список литературы / References

1. Yao J. C., Hassan M., Phan A., Dagohoy C. et al. One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2008. 26 (18). P. 3063–3072. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377.

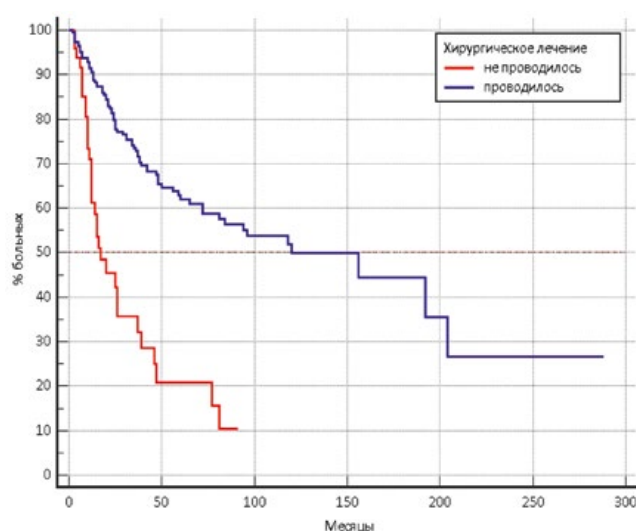


Рисунок 8. Выживаемость без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости от проведения хирургического этапа лечения.

2. Modlin I. M., Moss S. F., Chang D. C. et al. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008. 100 (18). P. 1282–1289. DOI: 10.1093/jnci/djn275.
3. Oberg K., Modlin I. Carcinoid Tumors – Current Considerations in a Century of Advances in Neuroendocrine Tumor. In: *Biology and Treatment*. 2007. P. 40–53.
4. Rinke A., Wittenberg M., Schade-Brittinger C., Aminossadati B., Ronicke E., Gress T. M. (PROMID Study Group). Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): results of long-term survival. *Neuroendocrinology*. 2017. 104 (1). P. 26–32. DOI: 10.1159/000443612.
5. Rinke A., Muller H. H., Schade-Brittinger C., Klose K. J., Barth P., Wied M. et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009. 27 (28). P. 4656–4663.
6. Lee A., Chan D. L., Wong M. H., Li B. T., Lumba S., Clarke S. J. et al. Systematic review of the role of targeted therapy in metastatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2017. 104 (3). P. 209–222. DOI: 10.1159/000446115.
7. Öberg K. Interferon-α versus Somatostatin or the Combination of Both in Gastro-Enteropancreatic Tumours. *Digestion*. 1996. 57 (Suppl. 1). P. 81–83. <https://doi.org/10.1159/000201403>
8. Kølby L., Persson G., Franzen S., Åhrén B. Randomized clinical trial of the effect of interferon α on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Journal of British Surgery*. 2003. 90 (6). P. 687–693. DOI: 10.1002/bjs.4149.
9. Fazio N., de Braud F., Delle Fave G., Oberg K. Interferon- and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Annals of Oncology*. 2006. 18 (1). P. 13–19. DOI: 10.1093/annonc/mdl144.
10. Raymond E., Dahan L., Raoul J. L. et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011. 364 (6). P. 501–513. DOI: 10.1056/NEJMoa1003825.
11. Capdevila J., Sevilla I., Alonso V., Aparicio L. A., Fonseca P. J., Grande E. et al. Evaluation of the efficacy and safety of lanreotide in combination with targeted therapies in patients with neuroendocrine tumors in clinical practice: a retrospective cross-sectional analysis. *BMC Cancer*. 2015. 15 (495). P. 1–11. DOI: 10.1186/s12885-015-1512-6.
12. Bajetta E., Catena L., Fazio N., Pusceddu S., Biondani P., Blanco G. et al. Everolimus in combination with octreotide long-acting repeatable in a first-line setting for patients with neuroendocrine tumors: An ITMO group study. *Cancer*. 2014. 120 (16). P. 2457–2463. DOI: 10.1002/cncr.28726.
13. Yao J. C., Shah M. H., Ito T. et al. RAD001 in Advanced neuroendocrine Tumors, 3 Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011. 364 (6). P. 514–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1009290.
14. Panzuto F., Rinzivillo M., Fazio N. et al. Real-world study of everolimus in advanced progressive neuroendocrine tumors. *Oncologist*. 2014. 19 (9). P. 966–974. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0037.
15. Kamp K., Gumb B., Feelders R. A. et al. Safety and efficacy of everolimus in gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors after (177) Lu-octreotate. *Endocr Relat Cancer*. 2013. 20 (6). P. 825–831. DOI: 10.1530/ERC-13-0254.
16. Орел Н. Ф., Артамонова Е. В., Горбунова В. А., Делекторская В. В., Емельянова Г. С., Любимова Н. В. и соавт. Практические рекомендации

по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020. 10 (3s2): 524–537. DOI: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-30.

Orel N. F., Artamonova E. V., Gorbunova V. A., Delektorskaya V. V., Emel'yanova G. S., Lubimova N. V. et al. Practical recommendations for the drug treatment of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract,

pancreas and other localizations (in English). Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. 2020; 10 (3s2): 524–537. DOI: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-30.

Статья поступила: 13.09.21  
Получена после рецензирования: 24.11.21  
Принята в печать: 20.12.21

#### Сведения об авторах

**Андросова Александра Валерьевна**, аспирант<sup>1</sup>, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10<sup>2</sup>.

E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7111-1507

**Орлова Рашида Вахидовна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии<sup>1</sup>, гл. специалист по клинической онкологии<sup>2</sup>. E-mail: orlova\_rashida@mail.ru. SPIN: 3480-2098. Author ID: 401170. ORCID: 0000-0003-4447-9458

**Иванова Анастасия Константиновна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 11<sup>2</sup>.

E-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0211-9809

**Беляк Наталья Петровна**, к.м.н., ассистент кафедры онкологии<sup>1</sup>, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 10<sup>2</sup>.

E-mail: drnpb@mail.ru. SPIN: 2937-4858. Author ID: 778562. ORCID: 0000-0003-0402-6067

**Кутукова Светлана Игоревна**, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии<sup>3</sup>, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10<sup>2</sup>. E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com. SPIN: 6735-6556. Author ID: 698363. ORCID: 0000-0003-2221-4088

**Каледина Екатерина Александровна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10<sup>2</sup>. E-mail: kate199595@mail.ru. SPIN: 8925-3320. Author ID: 1020115. ORCID: 0000-0002-9628-7098

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

**Автор для переписки:** Александра Валерьевна Андросова.  
E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru

**Для цитирования:** Андросова А.В., Орлова Р.В., Иванова А.К., Беляк Н.П., Кутукова С.И., Каледина Е.А. Клинико-эпидемиологические характеристики нейроэндокринных опухолей ЖКТ на основе одноцентрового регистра. Медицинский алфавит. 2022; (5): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-7-14>

#### About authors

**Androsova Aleksandra V.**, post-graduate student<sup>1</sup>, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10<sup>2</sup>.

E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7111-1507

**Orlova Rashida V.**, DM Sci. (habil.), head of Chair for Oncology<sup>1</sup>, chief specialist in Clinical Oncology<sup>2</sup>. E-mail: orlova\_rashida@mail.ru. SPIN: 3480-2098. Author ID: 401170. ORCID: 0000-0003-4447-9458

**Ivanova Anastasia K.**, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 11<sup>2</sup>. E-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0211-9809

**Belyak Natalia P.**, PhD Med, associate professor at Dept of Oncology<sup>1</sup>, head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10<sup>2</sup>. E-mail: drnpb@mail.ru. SPIN: 2937-4858. Author ID: 778562. ORCID: 0000-0003-0402-6067

**Kutukova Svetlana I.**, PhD Med, associate professor at Dept of Surgical and Maxillofacial Surgery Dentistry<sup>3</sup>, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10<sup>2</sup>. E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com. SPIN: 6735-6556. Author ID: 698363. ORCID: 0000-0003-2221-4088

**Kaledina Ekaterina A.**, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10<sup>2</sup>. E-mail: kate199595@mail.ru. SPIN: 8925-3320. Author ID: 1020115. ORCID: 0000-0002-9628-7098

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>First Saint Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Androsova Aleksandra V. E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru

**For citation:** Androsova A.V., Orlova R.V., Ivanova A.K., Belyak N.P., Kutukova S.I., Kaledina E.A. Clinical and epidemiological features of neuroendocrine tumors on basis of single-centre registry. Medical Alphabet. 2022; (5): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-7-14>



## Олапариб одобрен в США в качестве адъювантной терапии HER2-отрицательного рака молочной железы с герминальными мутациями генов BRCA

Обновленные данные исследования OlympiA доказали преимущества олапариба в увеличении общей выживаемости при раннем раке молочной железы.

Олапариб, разработанный компаниями AstraZeneca и MSD, получил одобрение властей США на применение при адъювантной терапии раннего HER2-отрицательного рака молочной железы высокого риска с герминальными мутациями генов BRCA (gBRCAm) для пациентов, ранее получавших химиотерапию до или после операции.

Свое решение Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) вынесло на основе результатов исследования III фазы OlympiA, представленных в рамках ежегодного съезда Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology). Данные исследования опубликованы в журнале *The New England Journal of Medicine*.

В ходе исследования олапариб продемонстрировал статистически и клинически значимое улучшение выживаемости без признаков инвазивного заболевания. По сравнению с плацебо, риск развития рецидивов инвазивного рака молочной железы, второго рака различных локализаций или летального исхода уменьшился на 42%.

Новые данные исследования OlympiA также показали, что олапариб продемонстрировал статистически и клинически значимое улучшение в отношении ключевой вторичной конечной точки – общей выживаемости (ОВ): риск летального

исхода уменьшился на 32% по сравнению с плацебо. Профиль безопасности и переносимости препарата олапариб в указанном исследовании соответствовал данным предшествующих клинических исследований.

Теперь олапариб показан в качестве адъювантной терапии пациентам с ранним HER2-отрицательным раком молочной железы с высоким риском рецидива и gBRCAm, если эти пациенты ранее получали неоадъювантную или адъювантную химиотерапию. Определение мутаций BRCA1/2, наличие которых необходимо для проведения терапии олапарибом, будет определяться в США по сопутствующему диагностическому тесту, разработанному FDA.

В соответствии с результатами другого исследования III фазы OlympiAD олапариб одобрен в США, ЕС, Японии и некоторых других странах для лечения пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы с gBRCAm, которые ранее получали химиотерапию. В странах ЕС показания к применению также включают местнораспространенный рак молочной железы.

Рак молочной железы – наиболее часто диагностируемый вид рака, в 2020 году он был выявлен приблизительно у 2,3 миллиона пациентов в мире. Примерно у 91% пациентов в США рак молочной железы выявляется на ранней стадии, приблизительно у 5–10% из них обнаруживаются мутации BRCA.



# Клинический опыт лечения пациента с метастатическим поражением папиллярным раком ретрофарингеального лимфатического узла с применением таргетной терапии

З. А.-Г. Раджабова, М. А. Котов, М. А. Раджабова, О. И. Пономарева

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Представить клинический случай лечения пациента с прогрессированием папиллярного рака щитовидной железы в виде метастатического поражения левого ретрофарингеального лимфатического узла таргетным препаратом лenvатиниб.

**Материалы и методы.** Клинические, лабораторные, радиологические и патоморфологические данные пациента 49 лет с верифицированным папиллярным раком щитовидной железы с прогрессированием заболевания после первоначального лечения в виде метастатического поражения левого ретрофарингеального лимфатического узла.

**Результаты.** Мужчина европейского происхождения 49 лет, в марте 2019 года выполнено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии с центральной и левосторонней латеральной лимфодиссекцией с последующей радиоiodотерапией активностью 3 Гбк по поводу папиллярного рака левой доли щитовидной железы pT1N1bM0. В октябре, по данным контрольного обследования, зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения левого ретрофарингеального лимфатического узла. С февраля 2020 года по назначению мультидисциплинарной комиссии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» по настоящее время пациент принимает таргетный препарат лenvатиниб в суточной дозе 24 мг с удовлетворительной переносимостью. По данным контрольных обследований, на фоне приема препарата в течение 18 месяцев отмечается частичный ответ с уменьшением размера левого ретрофарингеального лимфатического узла с 15 до 7 мм, по данным магнитно-резонансной томографии, и уменьшением активности ( $SUV_{max}$ ) накопления 18F-глюкозы с 10,46 до 5,99.

**Заключение.** Представленный клинический случай демонстрирует редкий вариант метастазирования папиллярного рака щитовидной железы в левый ретрофарингеальный узел и результат лечения таргетным препаратом лenvатиниб на фоне приема в течение 18 месяцев.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак щитовидной железы, ретрофарингеальный лимфатический узел, таргетная терапия.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют о том, что данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай».

**Финансирование.** Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

## Clinical experience of treatment patient with papillary thyroid cancer with retropharyngeal lymph node metastasis by targeted therapy

Z.A.-G. Radzhabova, M. A. Kotov, M. A. Radzhabova, O. I. Ponomareva

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

## SUMMARY

**The aim.** To present a clinical case of treatment of a patient with progressive papillary thyroid cancer in the form of metastatic lesion of the left retropharyngeal lymph node with the targeted drug lenvatinib.

**Materials and methods.** Clinical, laboratory, radiological and pathomorphological data of a 49-year-old male patient with verified papillary thyroid cancer with disease progression after initial treatment in the form of metastatic lesion of the left retropharyngeal lymph node.

**Results.** A 49-year-old man of European origin, in March 2019, underwent surgical treatment in the volume of thyroidectomy with central and left-sided lateral lymph node dissection followed by radioiodine therapy with 3 Gbc activity for papillary cancer of the left thyroid lobe pT1N1bM0. In October, according to the control examination, the progression of the disease in the form of metastatic lesion of the left retropharyngeal lymph node was registered. Since February 2020, by appointment of the multidisciplinary commission of the NMRC of Oncology n.a. N. N. Petrov (Moscow, Russia), currently, the patient is taking the targeted drug lenvatinib in a daily dose of 24 mg with satisfactory tolerability. According to control examinations, while taking the drug for 18 months, there was a partial response with a decrease in the size of the left retropharyngeal lymph node from 15 to 7 mm according to magnetic resonance imaging and a decrease in the activity ( $SUV_{max}$ ) of the accumulation of 18F-glucose from 10.46 to 5.99.

**Conclusion.** The presented clinical case demonstrates a rare variant of metastasis of papillary thyroid cancer in the left retropharyngeal node and the result of treatment with the targeted drug lenvatinib on the background of taking for 18 months.

**KEY WORDS:** thyroid cancer, retropharyngeal lymph node, targeted therapy.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that this publication has been prepared with the financial support of Eisai Co.

**Funding.** This publication has been prepared with the financial support of Eisai Co. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

## Введение

Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи встречается при первоначальной постановке диагноза высокодифференцированного рака щитовидной железы в 30–80 % случаях. К лимфатическим узлам первого эшелона регионарного лимфотока при раке щитовидной железы относятся узлы VI уровня, за которыми следуют лимфатические узлы второго эшелона II–V и VII уровней [1–4]. Опубликованные серии клинических случаев и описания отдельных клинических случаев демонстрируют частоту регионарного метастазирования в ретрофарингеальные лимфатические узлы от 0,43 до 5,00 % [5–8]. При этом метастазы высокодифференцированного рака щитовидной железы в ретрофарингеальные лимфатические узлы редко обнаруживаются при первоначальном проявлении и чаще проявляются в контексте рецидивирующего или персистирующего заболевания [7].

Варианты лечения включают хирургическое лечение, радиойодтерапию, дистанционную лучевую терапию, а также таргетную терапию или наблюдение [6, 9–13]. При этом

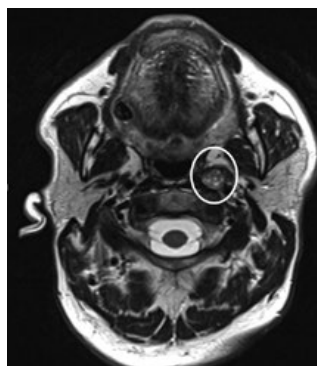


Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием (аксиальная проекция, T1). Увеличенный до 15 мм левый ретрофарингеальный лимфатический узел.

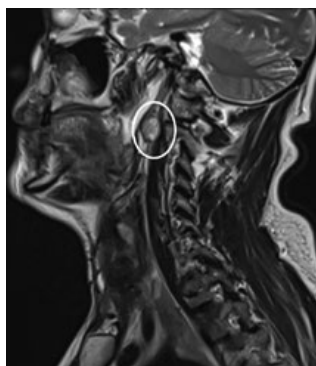


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием (сагитальная проекция, T1). Увеличенный до 15 мм левый ретрофарингеальный лимфатический узел.

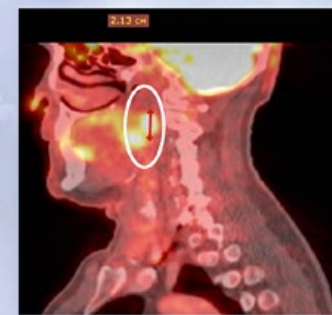
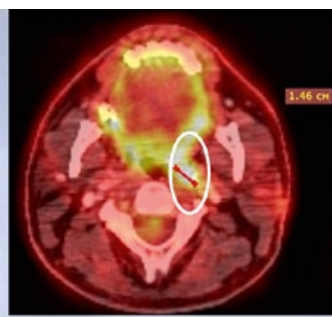


Рисунок 3. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография с 18F-глюкозой. специфическое накопление РФП в ретрофарингеальном лимфатическом узле слева ( $SUV_{bw_{max}} = 10,46$ ).

основной целью лечения является достижение контроля над заболеванием при минимальных нежелательных явлениях, а факторами, влияющими на выбор метода лечения являются размер и локализация метастатического лимфатического узла, соматический статус пациента и проведенное ранее лечение.

Мы представляем клинический случай лечения пациента с папиллярным раком щитовидной железы и возникновением прогрессирования заболевания в виде метастатического поражения левого ретрофарингеального лимфатического узла с достижением стабилизации на фоне приема таргетного препарата Ленватиниб.

## Клинический случай

Мужчина 49 лет, европейского происхождения. В январе 2019 года диагностирован папиллярный рак левой доли щитовидной железы с поражением лимфатических узлов шеи в центральной части, а также в области бокового треугольника шеи слева. В марте 2019 года пациенту выполнено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии с центральной и левосторонней боковой шейной лимфодиссекцией. Данные гистологического исследования операционного материала: папиллярный рак левой доли щитовидной железы типичного строения не менее 12 мм в наибольшем измерении, с выходом за пределы капсулы железы, метастазы в 10 из 27 исследованных лимфоузлов шеи, 19 мм – в наибольшем измерении с выходом за пределы капсулы.

В соответствии с классификацией TNM VIII пересмотра после получения результата патоморфологического исследования выставлена I стадия – pT1N1bM0.

В апреле 2019 года пациент получил курс радиойодтерапии с изотопом  $^{131}\text{I}$  активностью 3 Гбк. По данным ОФЭКТ-КТ с  $^{123}\text{I}$ , обнаружены мелкие очаги в обоих легких без признаков специфического накопления радиофармпрепарата. Рекомендовано динамическое наблюдение с выполнением контрольных обследований в октябре 2019 года.

В октябре 2019 года при контрольной компьютерной томографии шеи с внутривенным контрастированием обнаружен увеличенный до 15 мм левый ретрофарингеальный узел. Предпринималась попытка хирургического удаления, однако в связи с расположением и близостью узла к стенке левой внутренней сонной артерии хирургическое вмешательство имело эксплоративный характер.

По данным магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи от 28.10.2019 (рис. 1, 2), в ретрофарингеальной области слева визуализируется единичный округлый лимфоузел кистозно-солидного строения 15 мм в диаметре, прилежащий к медиальной поверхности внутренней сонной артерии, с признаками метастатического поражения.

Пациент обсужден на заседании мультидисциплинарной комиссии в ноябре 2019 года, и в соответствии с мировыми и отечественными клиническими рекомендациями принято решение о назначении таргетной терапии Ленватинибом в дозе 24 мг в сутки с последующей оценкой эффекта, однако прием препарата пациент начал только в феврале 2020 года.

В соответствии с рекомендациями от 21 апреля 2020 года выполнена позитронно-эмиссионная компьютерная томография с 18F-глюкозой (рис. 3), которая показала специфическое накопление РФП в ретрофарингеальном лимфатическом узле слева ( $SUV_{bw_{max}} = 10,46$ ).

В августе 2020 года, по данным магнитно-резонансной томографии шеи с внутривенным контрастированием, отмечается уменьшение размеров ретрофарингеального лимфоузла слева до 9 мм (рис. 4, 5), а также снижение интенсивности МР-сигнала от него за счет нарастания фиброзных изменений.

На контрольной позитронно-эмиссионной томографии от 24 августа 2020 года отмечается уменьшение активности и размеров ретрофарингеального лимфатического узла слева ( $13 \times 10$  мм,  $SUV_{bw}^{max} = 6,5$ ), а при выполнении ПЭТ-КТ через 6 месяцев (рис. 6) на фоне приема препарата Ленватиниб в течение 14 месяцев в динамике отмечается умеренное уменьшение его размеров до  $11 \times 8$  мм, степень метаболической активности остается на прежнем уровне  $SUV_{bw}^{max} = 5,99$ .

По данным магнитно-резонансной томографии от 20 августа 2021 года, отмечается дальнейшее уменьшение размеров левого ретрофарингеального лимфатического узла до 7 мм (рис. 7, 8).

Дальнейшее контрольное обследование запланировано пациенту на апрель 2022 года.

## Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует редкий вариант метастазирования папиллярного рака щитовидной железы в левый ретрофарингеальный узел и результат успешного лечения таргетным препаратом Ленватиниб на фоне приема в течение 18 месяцев.

## Список литературы / References

1. Smith V. A., Sessions R. B., Lentsch E. J. Cervical lymph node metastasis and papillary thyroid carcinoma: Does the compartment involved affect survival? Experience from the SEER database. J. Surg. Oncol. John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Vol. 106, No. 4. P. 357–362.
2. Pereira J. A. et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. Surgery. Mosby, 2005. Vol. 138, No. 6. P. 1095–1101.
3. Zaydfudim V. et al. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. Surgery. Mosby, 2008. Vol. 144, No. 6. P. 1070–1078.
4. Thompson A. M. et al. A Preoperative Nomogram for the Prediction of Ipsilateral Central Compartment Lymph Node Metastases in Papillary Thyroid Cancer. Thyroid. Mary Ann Liebert, Inc., 2014. Vol. 24, No. 4. P. 675.
5. Masmoudi M. et al. Parapharyngeal Lymph Node Metastasis From Papillary Thyroid Carcinoma. <https://doi.org/10.1177/01455613211045566>. SAGE Publications/Sage CA: Los Angeles, CA, 2021. Vol. 0, No. 0. P. 1–4.
6. Togashi T. et al. Surgical management of retropharyngeal nodes metastases from papillary thyroid carcinoma. World J. Surg. Springer, 2014. Vol. 38, No. 11. P. 2831–2837.
7. Kholmatorov R. et al. Locally advanced asymptomatic papillary thyroid cancer presenting with retropharyngeal lymph node metastasis symptoms. Gland Surg. AME Publishing Company, 2017. Vol. 6, No. 6. P. 733–737.
8. Otsuki N. et al. Retropharyngeal node metastasis from papillary thyroid carcinoma. Head Neck. 2007. Vol. 29, No. 5. P. 508–511.
9. Givi B. et al. Transoral robotic retropharyngeal node dissection. Head Neck. John Wiley and Sons Inc., 2016. Vol. 38. P. E981–E986.
10. Hartl D. M. et al. Management of retropharyngeal node metastases from thyroid carcinoma. World J. Surg. Springer New York LLC, 2015. Vol. 39, No. 5. P. 1274–1281.
11. Shellenberger T. et al. Transoral resection of thyroid cancer metastasis to lateral retropharyngeal nodes. Head Neck. 2007. Vol. 29, No. 3. P. 258–266.
12. Togashi T. et al. Surgical management of retropharyngeal nodes metastases from papillary thyroid carcinoma. World J. Surg. 2014. Vol. 38, No. 11. P. 2831–2837.
13. Chen S. et al. Transcervical dissection of metastatic suprahyoid retropharyngeal lymph nodes from papillary thyroid carcinoma through three anatomical barriers. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. Churchill Livingstone, 2021. Vol. 50, No. 2. P. 158–162.

## Сведения об авторах

**Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна**, к.м.н., доцент, зав. отделением опухолей головы и шеи. E-mail: radzam@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6895-0497

**Котов Максим Андреевич**, к.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи. ORCID: 0000-0002-2586-1240

**Раджабова Мадина Абдурахмановна**, клинический ординатор. ORCID: 0000-0001-7679-129X

**Пономарева Ольга Игоревна**, врач-рентгенолог отделения радиотерапии. ORCID: 0000-0002-7004-9630

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

**Автор для переписки:** Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна. E-mail: radzam@mail.ru

**Для цитирования:** Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Раджабова М.А., Пономарева О.И. Клинический опыт лечения пациента с метастатическим поражением папиллярным раком ретрофарингеального лимфатического узла с применением таргетной терапии. Медицинский алфавит. 2022; (5): 15–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-15-17>

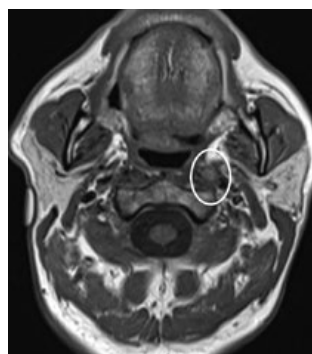


Рисунок 4. Магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием на фоне приема Ленватиниба в течение 6 месяцев (аксиальная проекция, T1). Отмечается уменьшение левого ретрофарингеального лимфатического узла до 9 мм.

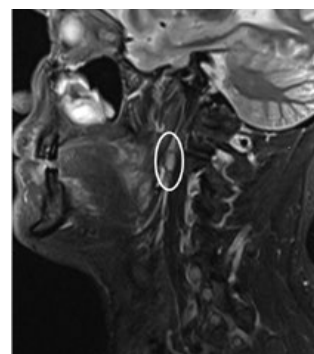


Рисунок 5. Магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием на фоне приема Ленватиниба в течение 6 месяцев (сагитальная проекция, T1). Отмечается уменьшение левого ретрофарингеального лимфатического узла до 9 мм.



Рисунок 6. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография с  $^{18}F$ -глюкозой. специфическое накопление РФП в ретрофарингеальном лимфатическом узле слева ( $SUV_{bw}^{max} = 5,99$ ). Уменьшение размеров в рамках стабилизации.

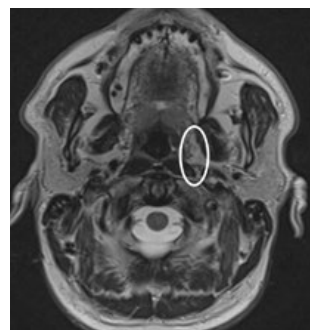


Рисунок 7. Магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием через месяц после хирургического лечения (аксиальная проекция, T1). Отмечается уменьшение левого ретрофарингеального лимфатического узла до 7 мм.

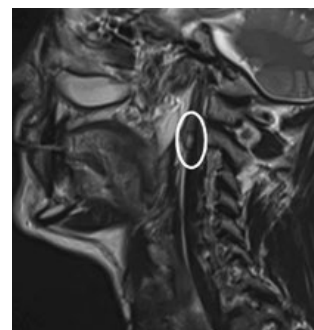


Рисунок 8. Магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием через месяц после хирургического лечения (сагитальная проекция, T1). Отмечается уменьшение левого ретрофарингеального лимфатического узла до 7 мм.

Статья поступила: 15.01.22  
Получена после рецензирования: 20.02.22  
Принята в печать: 22.02.22

## About authors

**Radjabova Zamira A.-G.**, PhD Med, associate professor, head of Dept of Head and Neck Tumors. E-mail: radzam@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6895-0497

**Kotov Maxim A.**, PhD Med, oncologist at Dept of Head and Neck Tumors. ORCID: 0000-0002-2586-1240

**Radzhabova Madina A.**, clinical intern. ORCID: 0000-0001-7679-129X

**Ponomareva Olga I.**, roentgenologist at Dept. Radiotherapy. ORCID: 0000-0002-7004-9630

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

**Corresponding author:** Radjabova Zamira A.-G. E-mail: radzam@mail.ru

**For citation:** Radjabova Z. A.-G., Kotov M. A., Radzhabova M. A., Ponomareva O. I. Clinical experience of treatment patient with papillary thyroid cancer with retropharyngeal lymph node metastasis by targeted therapy. Medical Alphabet. 2022; (5): 15–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-15-17>

# Новые возможности ведения пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

А. А. Кельн<sup>1,2</sup>, Д. Г. Алифов<sup>1</sup>, Л. В. Вихарева<sup>1</sup>, А. А. Иванов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

<sup>2</sup>ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр „Медицинский город“», г. Тюмень

## РЕЗЮМЕ

Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ) характеризуется повышением простатспецифического антигена, несмотря на низкий уровень тестостерона при продолжающейся андроген-депривационной терапии или проведенной ранее билатеральной орхиэктомии, без метастазов по методам стандартной радиологической диагностики. Пациенты с нмКРРПЖ находятся в зоне риска метастазирования и появления симптомов рака, что в конечном итоге может привести к смерти от злокачественного новообразования. Пациенты с нмКРРПЖ обычно не имеют выраженных симптомов, чаще всего это люди пожилого возраста, имеющие сопутствующие хронические заболевания, требующие длительной лекарственной терапии. Данные особенности указывают на необходимость своевременного выявления нмКРРПЖ и принятия решения о тактике лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак простаты, гормональная терапия, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Информированное согласие:** все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

## New opportunities for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer

A. A. Keln<sup>1,2</sup>, D. G. Alifov<sup>1</sup>, L. V. Vikhareva<sup>1</sup>, A. A. Ivanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>2</sup>Multispecialty Clinical Medical Centre 'Medical City', Tyumen, Russia

## SUMMARY

Non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCPC) is defined as an increase in prostate-specific antigen, despite low testosterone levels with ongoing androgen-deprivation therapy or orchiectomy, in the absence of distant metastases. Patients with nmCPC are at risk of metastasis and the appearance of cancer symptoms, which can eventually lead to death from a malignant neoplasm. Patients with nmCPC usually do not have pronounced symptoms, most often they are elderly people with concomitant chronic diseases who require long-term drug therapy. Therefore, it is necessary to timely identify nmCPC, make a decision on the need for treatment.

**KEY WORDS:** prostate cancer, hormone therapy, non-metastatic castration-resistant prostate cancer.

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

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Informed consent:** All patients gave written informed consent to participate in the study.

## Актуальность

С момента введения скрининга, основанного на определении простатспецифического антигена (ПСА), в 1980-х годах, заболеваемость злокачественным новообразованием предстательной железы (ЗНО) в мире выросла до 1,3 миллиона пациентов в год [1, 2]. Зачастую в течение 5 лет после хирургического, лучевого или комбинированного лечения локализованный или местнораспространенный рак предстательной железы (РПЖ) может прогрессировать до биохимического рецидива или метастазирования в кости и органы [3]. Первой реальной опцией лечения пациентов после прогрессии является начало андроген-депривационной терапии (АДТ) агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аЛГРГ или анЛГРГ) или билатеральная орхиэктомия. К сожалению, у большинства пациентов не удается контролировать низкий уровень ПСА даже

такими методами, и закономерным исходом является прогрессирование в кастрационно-резистентную стадию заболевания. Механизмы повышения ПСА в таких ситуациях вызваны пострецепторной aberrантной регуляцией, внутриопухолевым синтезом андрогенов и нарушением регуляции андрогенов в целом [4], что способствует пролиферации опухолевых клеток и прогрессированию заболевания [5]. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) характеризуется снижением уровня сывороточного тестостерона ниже 50 нг/дл (или менее 1,7 нмоль/л) с биохимическим (ПСА) или радиологическим прогрессированием. У пациентов с КРРПЖ и метастазами классифицируется как метастатический КРРПЖ (мКРРПЖ), тогда как КРРПЖ без метастазов – неметастатический КРРПЖ (нмКРРПЖ) [1]. Форма мКРРПЖ может возникнуть из метастатического

гормоночувствительного РПЖ (мГЧРПЖ) и прогрессировании нмКРРПЖ. Ретроспективные анализы свидетельствуют, что большая часть пациентов с мКРРПЖ проходят через стадию нмКРРПЖ, где единственной применяемой опцией лечения долгое время являлась АДТ в монорежиме до прогрессирования [4].

В 2011 году профессор М. Кирби и соавт. опубликовали систематический обзор 12 эпидемиологических исследований с участием 71 179 пациентов, наблюдаемых в течение 12 лет [6]. Исследователи подтвердили, что у 10–20 % пациентов с РПЖ развивается КРРПЖ в течение приблизительно 5-летнего наблюдения [6]. В Соединенных Штатах Америки (США) ежегодная заболеваемость нмКРРПЖ оценивается примерно в 60 тысяч в 2020 году с годовым темпом прогрессирования до мКРРПЖ 34 % и смертностью в течение года 16 % [7] (рис. 1).

В России РПЖ занимает второе место в структуре заболеваемости ЗНО у мужчин, а доля лиц, состоящих на учете в онкологических учреждениях в 2020 году, составила 259 тысяч со среднегодовым темпом прироста 4,4 %. Статистических данных в РФ по численности пациентов с нмКРРПЖ нет. Имеется расчетный показатель количества пациентов с нмКРРПЖ в 1,5–3,0 % числа лиц, состоящих на учете в онкологическом учреждении в течение 5 лет. Из 259 тысяч пациентов с РПЖ расчетная доля нмКРРПЖ составляет 3800–7700. В практическом здравоохранении доля лиц с нмКРРПЖ крайне мала, количество пациентов с данной формой болезни не достигает уровня расчетного показателя, а порой ограничивается единичными наблюдениями. Причина кроется в ограниченных знаниях врачей по данной форме РПЖ и отсутствии навыков своевременной диагностики нмКРРПЖ.

### Основные диагностические критерии нмКРРПЖ

Помимо сывороточных маркеров (ПСА и тестостерона), для определения метастазов и рецидива при нмКРРПЖ обычно используют различные диагностические методы. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) по РПЖ (2021) рекомендуется проводить скintiграфию костей и компьютерную томографию (КТ) при уровне ПСА 2 нг/мл и выше у бессимптомных пациентов. Если сканирование отрицательное, его следует повторять при уровне ПСА 5 нг/мл и далее после каждого удвоения ПСА. Пациенты, имеющие симптомы РПЖ, должны пройти соответствующее обследование независимо от уровня ПСА.

На сегодняшний день ценность методов визуализации следующего поколения у пациентов с нмКРРПЖ остается дискуссионной [8]. W. P. Fendler и соавт. провели исследование с ретроспективным анализом 8825 историй болезни пациентов для определения частоты выявления метастазов при позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с простатспецифическим мембранным антигеном (ПСМА ПЭТ-КТ) в сравнении с КТ или магнитно-резонансной томографией (МРТ).

Двести пациентов (2,27 %) соответствовали нмКРРПЖ с временем удвоения ПСА  $\leq 10$  месяцев (ВУПСА). В целом ПСМА ПЭТ-КТ показал положительный результат у 98 %, из которых у 44 % метастатические поражения не выходили за пределы малого таза, а у 55 % диагностированы отдаленные очаги [9]. Авторы делают выводы, что в клинических исследованиях пациентов с нмКРРПЖ и ВУПСА  $\leq 10$  месяцев у подгруппы пациентов могли развиваться микрометастазы, которые не были обнаружены на исходном уровне посредством обычной визуализации. При опросе мировых экспертов по РПЖ на конференции АРССС в 2019 году и на консенсусном форуме в Канаде большинство экспертов призвали использовать стандартные методы диагностики у пациента с нмКРРПЖ и ВУПСА до 10 месяцев [10, 11]. Кроме того, на АРССС 2019 года не удалось достичь консенсуса в отношении использования изображений на основе ПЭТ для принятия решения о лечении пациентов с нмКРРПЖ [11]. Профессиональным сообществом заключено, что до тех пор, пока клинические исследования не демонстрируют преимуществ ПСМА ПЭТ-КТ, остеосцинтиграфия и КТ или МРТ будут «золотым стандартом» исследования у пациентов с нмКРРПЖ [12].

Таким образом, диагностическая значимость методов визуализации следующего поколения для принятия решений о лечении пациентов с нмКРРПЖ в клинической практике остается ограниченной, и пациенты с прогрессирующим ростом ПСА и без метастазов при традиционной визуализации будут по-прежнему классифицироваться как «неметастатические» [12].

### Лечение нмКРРПЖ

Предикторами агрессивного течения нмКРРПЖ является уровень инициального ПСА и балл по шкале Глисона. Принято считать, что на плохой прогноз пациентов с нмКРРПЖ наиболее точно указывает снижение показателя ВУПСА [13]. Прогноз РПЖ у пациентов значимо ухудшается после развития метастазов [14]. Пациенты с метастазами в кости подвергаются значительному риску развития симптоматических костных осложнений, появление которых считается отрицательным предиктором выживаемости [15].

Современные варианты гормональной терапии при нмКРРПЖ сосредоточены на блокаде синтеза или активности андрогенов. Эффективное лечение нмКРРПЖ должно быть направлено на отдаление метастатического прогрессирования и последующее начало противоопухолевой терапии таксанами, а также на продление выживаемости и наилучшего поддержания качества жизни [16]. Оптимальное лечение следует начинать как можно раньше после диагностирования нмКРРПЖ у пациентов с наибольшим риском прогрессирования, то есть у пациентов с уровнем ПСА  $\geq 2$  нг/мл и ВУПСА  $\leq 10$  месяцев [17] (рис. 1).

Средний возраст пациента с впервые диагностированным РПЖ в РФ составляет 69,5 года [18, 19]. Пожилые пациенты, как правило, на момент установления первичного диагноза РПЖ имеют клинически значимую



Рисунок 1. Кумулятивная частота появления метастазов в зависимости от ВУПСА.

сопутствующую патологию и саркопению, что может вызывать усталость, депрессию, анемию, гипертензию, гипотиреоз, остеопороз, артралгии [19, 20].

Важным аспектом выбора терапии у пациентов с нмКРРПЖ остается сохранение корректной функции ЦНС. Строение молекулы даролутамида отличается от апалутамида и энзалутамида высокой полярностью и более гибкой структурой [21] (рис. 2).

Предполагается, что именно эта особенность даролутамида обуславливает низкую способность молекулы пенетрировать гематоэнцефалический барьер и является причиной низкой частоты регистрации неврологических осложнений на фоне приема препарата [21]. В доклинических исследованиях было показано, что соотношение концентрации энзалутамида и апалутамида в ткани головного мозга и крови крыс было в 10 раз выше, чем у даролутамида, а через 8 часов после введения препаратов церебральные концентрации энзалутамида и апалутамида превышали концентрацию даролутамида в 50 и 30 раз соответственно [21] (рис. 3).



Рисунок 2. Структура молекулы препаратов даролутамида, энзалутамида и апалутамида.

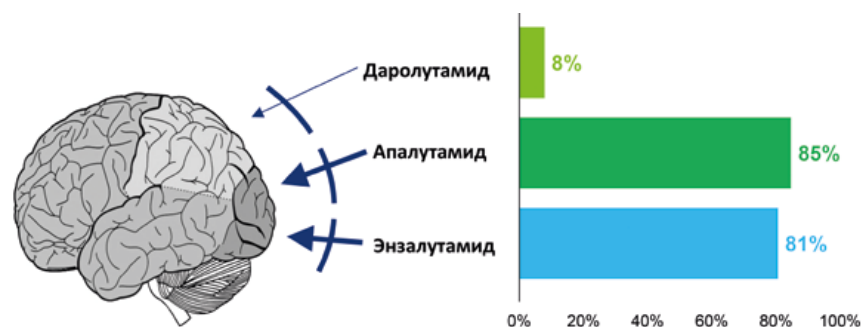


Рисунок 3. Соотношение концентрации даролутамида, апалутамида и энзалутамида в ткани головного мозга и крови.

Длительная АДТ у пациентов с РПЖ способствует усугублению сердечно-сосудистых заболеваний, формированию гиперлипидемии, гипергликемии, аритмии и застойной сердечной недостаточности, требующих коррекции [22, 23, 25]. В результате пациенты с РПЖ наиболее часто применяют статины, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов, нестероидные противовоспалительные препараты, неопиоидные анальгетики [25, 26, 27].

Пациенты с нмКРРПЖ не имеют симптомов РПЖ [21, 22], но отмечают симптомы, связанные с возрастом, хроническими сопутствующими заболеваниями. Помимо отдаления времени до метастатического и симптомного прогрессирования, основной целью терапии нмКРРПЖ является сохранение оптимального качества жизни пациента [23].

Учитывая многофакторные аспекты процесса старения и необходимость лечения мКРРПЖ, важно, чтобы клиницисты уравнивали преимущества лекарственной противоопухолевой терапии, тем самым обеспечивая наилучшее качество жизни и способность к самообслуживанию у пациентов [28]. К тому же при назначении патогенетического лечения нмКРРПЖ решение должно основываться на профиле безопасности потенциального лекарственного взаимодействия с препаратами, направленными на коррекцию сопутствующих заболеваний.

Учитывая недавние обновления в рекомендациях NCCN и EAU, пациенты с нмКРРПЖ совместно с АДТ должны получать даролутамид, апалутамид или энзалутамид. Современные рекомендации по лечению нмКРРПЖ основаны на неоспоримых доказательствах эффективности ингибиторов андрогеновых рецепторов (ИАР) нового поколения, которые продемонстрировали в регистрационных испытаниях препаратов. По данным SPA-протоколов (Spartan, Prosper, Aramis) число побочных реакций для даролутамида сопоставимо с плацебо [29]. В каждом регистрационном SPA-исследовании проводилась особая методология репортирования и фиксации нежелательных явлений различной степени тяжести. Объективная частота отмены исследуемого препарата (маркер токсичности лечения) при терапии апалутамидом и энзалутамидом составила 15 и 17% соответственно [30]. В случае применения даролутамида отмена терапии происходила в два раза реже и сопоставима с группой плацебо (8,9 и 8,7% соответственно) [31]. Как правило, причиной прекращения лечения ИАР нового поколения являются падения и выраженная астения. Одной из новых побочных реакций при терапии апалутамидом стала сыпь, которая проявилась у 25% пациентов [32]. Применение энзалутамида у пациентов в первые 7–8 месяцев лечения значительно ухудшило качество жизни ввиду астении. Применение даролутамида не ухудшало качество жизни пациентов на всех этапах лечения и не провоцировало появление сыпи [33].

Длительная АДТ у пациентов с РПЖ способствует усугублению сердечно-сосудистых заболеваний, формированию гиперлипидемии, гипергликемии, аритмии и застойной сердечной недостаточности, требующих коррекции [22, 23, 25]. В результате пациенты с РПЖ наиболее часто применяют статины, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов, нестероидные противовоспалительные препараты, неопиоидные анальгетики [25, 26, 27].

### Пример из клинической практики

На сегодняшний день не каждый центр может поделиться опытом ведения пациентов с нмКРРПЖ в реальной клинической практике с использованием арсенала ИАР нового поколения (энзалутамид, апалутамид, даролутамид). Учитывая наш опыт участия в SPA-протоколах, мы хорошо научились диагностировать нмКРРПЖ, стратифицировать пациентов по ВУПСА и применять новые терапевтические агенты у наших пациентов.

Пациент Л. 1940 г.р. Диагноз местнораспространенного РПЖ III стадии ( $T_3N_0M_0G_3$ ) установлен в октябре 2013 года с инициальным повышением ПСА 117 нг/мл. При патоморфологическом исследовании пяти биоптатов из предстательной железы выявлена мелкоацинарная аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона – 8 (4 + 4) с объемом поражения от 30 до 80 %. Пациент с такими маркерами РПЖ стратифицирован в группы высокого риска прогрессирования. По шкале UCSF-CAPRA вероятность безрецидивной выживаемости в течение 5 лет у пациента оценена на 8–20 %.

Из анамнеза заболевания выяснено: с 2009 года страдает ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией II стадии III степени с риском сердечно-сосудистых осложнений – 4, в 2011 году перенес инфаркт миокарда. Дизурические симптомы и диагноз доброкачественной гиперплазии предстательной железы установлены в 2012 году. В 2013 году диагностирован артроз коленных суставов с нарушением функции легкой степени. Двусторонний нефролитиаз с 2010 года.

Пациенту требуется регулярный прием препаратов на основе ингибиторов АПФ (эналаприл 10 мг в сутки), альфа-адреноблокаторов (Омник 400 мкг в сутки), курсами – кардиометаболическая терапия 3–4 раза в год и периодически НПВС при артралгии.

Учитывая стадию, морфологический тип опухоли, прогноз по заболеванию, интеркуррентную патологию, пациенту проведена гормональная терапия аЛГРГ (бусерелин 3,75 мг внутримышечно одна инъекция в 28 дней) в течение 2,5 года, дистанционная лучевая терапия с модуляцией интенсивности в 3D-конформном режиме с суммарной очаговой дозой 72 Гр на предстательную железу и семенные пузырьки и 50 Гр – на область малого таза. Надир ПСА в 2015 году составил 3,12 нг/мл. Через год у пациента был отмечен рост уровня ПСА. Терапия аЛГРГ возобновлена в непрерывном режиме. На фоне кастрационного уровня тестостерона (0,53 ммоль/л) у пациента продолжился рост уровня ПСА (3,19; 5,35; 8,80 нг/мл). ВУПСА оказался 3,43. Пациенту продолжена терапия аЛГРГ, и максимальное значение ПСА достигло 20,4 нг/мл. По данным КТ трех зон и остеосцинтиграфии, признаков мКРРПЖ не зарегистрировано. С сентября 2018 года пациент начал получать лечение даролутамидом 1200 мг в сутки (по 600 мг два раза в день) + АДТ (золдекс 10,8 мг в форме подкожных инъекций раз в 3 месяца). С начала приема новой терапии пациент отметил уменьшение дизурической симптоматики (по шкале IPSS снижение урологических жалоб на 45 %) и зарегистрировано снижение ПСА на 98 % за первый год приема даролутамида.

На сегодняшний день пациенту 81 год, он продолжает принимать аЛГРГ и даролутамид в прежних дозах. Уровень ПСА в течение всего периода лечения даролутамидом составляет 0,1 нг/мл. По результатам радиологического контроля, данные за отдаленные метастазы отсутствуют (рис. 4).

Пациент не отмечает значимых симптомов РПЖ, не имеет нежелательных явлений, связанных с терапией, оценивает качество жизни как хорошее.

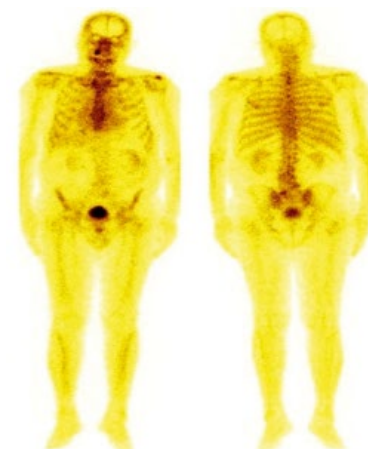


Рисунок 4. Сцинтиграфия костей скелета  $^{99m}Tc$  в прямой и боковой проекции.

### Заключение

Современные методы диагностики, такие как ПСМА-ПЭТ, не предоставляют значительного улучшения диагностики и не влияют на выбор тактики лечения пациентов с нмКРРПЖ. Новые лекарственные агенты терапии нмКРРПЖ произвели прорыв в области лечения данной формы болезни. Ингибиторы андрогеновых рецепторов второго поколения демонстрируют значительное удлинение времени до появления метастазирования и симптомного прогрессирования РПЖ и не ухудшают качества жизни пациентов.

### Список литературы / References

1. Luo J., Beer T. M., Graff J. N. Treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncology*. 2016; 30: 336–44.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394–424.
3. Uchio E. M., Aslan M., Wells C. K., Calderone J., Concato J. Impact of biochemical recurrence in prostate cancer among US veterans. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1390–5.
4. Chandrasekar T., Yang J. C., Gao A. C., Evans C. P. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol*. 2015; 4: 365–80.
5. Heinlein C. A., Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev*. 2004; 25: 276–308.
6. Kirby M., Hirst C., Crawford E. D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011; 65: 1180–92.
7. Scher H. I., Solo K., Valant J., Todd M. B., Mehra M. Prevalence of prostate cancer clinical states and mortality in the United States: estimates using a dynamic progression model. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0139440.
8. Preisser F., Mazzone E., Nazzari S., Marchioni M., Bandini M., Tian Z. North American population-based validation of the National Comprehensive Cancer Network Practice Guideline recommendations for locoregional lymph node and bone imaging in prostate cancer patients. *Br J Cancer*. 2018; 119: 1552–56.
9. Fendler W. P., Weber M., Iravani A., Hofman M. S., Calais J., Czernin J. Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2019; 25: 7448–54.
10. Кельн А. А., Зырянов А. В., Зотов П. Б., Пономарев А. В., Суриков А. С., Знобичев В. Г. Роль сатурационной транссперинеальной биопсии в диагностике рака предстательной железы в эру таргетной fusion-биопсии. *Креативная хирургия и онкология*. 2018. Т. 8. № 2. С. 111–116.
11. Keln A. A., Zyryanov A. V., Zotov P. B., Ponomarev A. V., Surikov A. S., Znobichchev V. G. The role of saturation transperineal biopsy in the diagnosis of prostate cancer in the era of targeted fusion biopsy. *Creative surgery and oncology*. 2018. V. 8. No. 2. P. 111–116.
12. Saad F., Canil C., Finelli A., Hotte S. J., Malone S., Shayegan B. Controversial issues in the management of patients with advanced prostate cancer: results from a Canadian consensus forum. *Can Urol Assoc J*. 2020; 14: E137–49.
13. Алексеев Б. Я., Томбаль Б., Кельн А. А. Рак предстательной железы в условиях ограниченных возможностей. *Онкоурология* 2021; 17 (4): 112–4.
14. Gillissen S., Attard G., Beer T. M., Beltran H., Bjartell A., Bossi A. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the advanced prostate cancer consensus conference 2019. *Eur Urol*. 2020; 77: 508–47.
15. Moreira D. M., Howard L. E., Sourbeer K. N., Amarasekara H. S., Chow L. C., Cockrell D. C. Predictors of time to metastasis in castration-resistant prostate cancer. *Urology*. 2016; 96: 171–76.
16. Smith M. R., Saad F., Oudard S., Shore N., Fizazi K., Sieber P. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3800–6.

16. Norgaard M., Jensen A.O., Jacobsen J.B., Cetin K., Fryzek J.P., Sorensen H.T. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population-based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol*. 2010; 184: 162–67.
17. Oefelein M.G., Ricchiuti V., Conrad W., Resnick M.I. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol*. 2002; 168: 1005–7.
18. Rozel F., Roumeguere T., Spahn M., Beyersdorff D., Hammerer P. Non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: a call for improved guidance on clinical management. *World J Urol*. 2016; 34: 1505–13.
19. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, 2019. 250 p.
20. Мишин К.И., Кельн А.А. Оценка эффективности скрининга рака предстательной железы в Тюменской области. Университетская медицина Урала. 2019. № 2. С. 26–27. Mishin K.I., Cologne A.A. Evaluation of the effectiveness of screening for prostate cancer in the Tyumen region. *University medicine of the Urals*. 2019. No. 2. P. 26–27.
21. Mäkitie A., Riihonen R., Oksala R., Rantanen L., Aho E., Wohlfahrt G., Nykänen P., Törmäkangas O., Palvimäki J., Kallio P. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci. Rep.* 2015 Jul. 3; 5: 12007.
22. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 10: x251–8.
23. Mori A., Hashimoto K., Koroki Y., Wu D.B., Masumori N. The correlation between metastasis-free survival and overall survival in non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from the Medical Data Vision claims database in Japan. *Curr Med Res Opin*. 2019; 35: 1745–50.
24. Droz J.P., Albrand G., Gillessen S., Hughes S., Mottet N., Oudard S. Management of prostate cancer in elderly patients: recommendations of a task force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol*. 2017; 72: 521–31.
25. Dent E., Morley J.E., Cruz-Jentoft A.J., Woodhouse L., Rodriguez-Manas L., Fried L.P. Physical frailty: ICFSR international clinical practice guidelines for identification and management. *J Nutr Health Aging*. 2019; 23: 771–87.
26. Li H., Hodgson E., Watson L., Shukla A., Nelson J.J. Comorbidities and concomitant medication use in men with prostate cancer or high levels of PSA compared to matched controls: a GPRD analysis. *J Cancer Epidemiol*. 2012; 2012: 291704.
27. Benoist G.E., van Oort I.M., Smeenk S., Javad A., Somford D.M., Burger D.M. Drug-drug interaction potential in men treated with enzalutamide: mind the gap. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84: 122–29.
28. Ryan C., Wefel JS, Morgans AK. A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020; 23: 207–19.
29. Mateo J., Fizazi K., Gillessen S., Heidenreich A., Perez-Lopez R., Oyen W.J.G. Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2019; 75: 285–93.
30. Anantharaman A., Small E.J. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017; 17: 625–33.
31. Hussain M., Fizazi K., Saad F., Rathenborg P., Shore N., Ferreira U. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2465–74.
32. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1408–18.
33. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L., Ulys A., Vjaters E., Polyakov S. Darolutamide in non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1235–46.

Статья поступила: 20.02.22

Получена после рецензирования: 24.02.22

Принята в печать: 02.03.22

## Сведения об авторах

**Кельн Артем Александрович**, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсом урологии<sup>1</sup>, врач-онколог поликлинического отделения<sup>2</sup>.  
E-mail: artyom-keln@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5071-0604

**Алифов Давуд Гасымович**, аспирант кафедры онкологии с курсом урологии<sup>1</sup>.  
E-mail: aliforem@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2504-8353

**Вихарева Лариса Владимировна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии<sup>1</sup>.  
E-mail: vikharevalv@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6864-4417

**Иванов Александр Андреевич**, студент лечебного факультета<sup>1</sup>.  
E-mail: aalexminin@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8029-8825

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

<sup>2</sup>ГБУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», г. Тюмень

**Автор для переписки:** Кельн Артем Александрович.  
E-mail: artyom-keln@yandex.ru

**Для цитирования:** Кельн А.А., Алифов Д.Г., Вихарева Л.В., Иванов А.А. Новые возможности ведения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Медицинский алфавит*. 2022; (5): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-18-22>

## About authors

**Keln Artem A.**, PhD Med, associate professor at Dept of Oncology with a course in Urology<sup>1</sup>, oncologist of outpatient hospital<sup>2</sup>. E-mail: artyom-keln@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5071-0604

**Alifov Davud G.**, graduate student of Dept of Oncology with a course in Urology<sup>1</sup>. E-mail: aliforem@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2504-8353

**Vikhareva Larisa V.**, DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery<sup>1</sup>. E-mail: vikharevalv@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6864-4417

**Ivanov Alexander A.**, student of Faculty of Medicine<sup>1</sup>. E-mail: aalexminin@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8029-8825

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>2</sup>Multispecialty Clinical Medical Centre 'Medical City', Tyumen, Russia

**Corresponding author:** Keln Artem A. E-mail: artyom-keln@yandex.ru

**For citation:** Keln A.A., Alifov D.G., Vikhareva L.V., Ivanov A.A. New opportunities for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Medical Alphabet*. 2022; (5): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-18-22>



# Лекарственный препарат дурвалумаб (Имфинзи®) стал доступен в системе ОМС для всех зарегистрированных в России показаний

С 2022 года четыре схемы лекарственного препарата дурвалумаб (Имфинзи®) в моно- и комбинированных режимах доступны и возмещаются в дневном и круглосуточном стационаре системы ОМС по зарегистрированным в России показаниям.

Доступные схемы дурвалумаба применяются при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) III стадии и распространенном мелкоклеточном раке легкого (МРЛ).

Рак легкого является основной причиной смертности от онкологии как среди мужчин, так и женщин. На долю рака легкого приходится примерно 20% всех случаев смерти от злокачественных новообразований. Рак легкого разделяют на два основных типа – НМРЛ и МРЛ, которые составляют 85 и 15% всех случаев соответственно.

До четверти пациентов с НМРЛ при постановке диагноза имеют III стадию заболевания, у большинства таких пациентов опухоль нерезектабельна или неоперабельна. При этом III стадия заболевания отличается от IV стадии, для которой характерны отдаленные метастазы, тем, что большинство пациентов с III стадией заболевания в настоящее время получают терапию, направленную на попытку излечения пациентов.

МРЛ – особая форма рака легкого, характеризующаяся высокой биологической агрессивностью. До 3/4 случаев МРЛ выявляется на поздних стадиях, при этом 5-летняя выживаемость больных не превышает 3%. Долгое время стандартом лечения распространенного мелкоклеточного рака легкого (рМРЛ) являлась химиотерапия на основе препаратов платины. Сегодня благодаря добавлению иммунотерапии к стандартной ХТ в первой линии лечения в три раза больше пациентов с рМРЛ остаются живы на отметке 3 лет.

«Сегодня дурвалумаб является стандартом терапии для пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии, не имеющих признаков прогрессирования заболевания после химиолучевой терапии, а также пациентов с распространенным МРЛ. Выделение отдельных схем КСГ для всех режимов и дозировок дурвалумаба для круглосуточного и дневного стационаров открывает доступ пациентов с НМРЛ III стадии и таким агрессивным заболеванием, как МРЛ, к инновационным методам лечения, а также позволяет надеяться на увеличение продолжительности и улучшение качества их жизни. Кроме того, в долгосрочной перспективе это может способствовать достижению целей Минздрава РФ по сокращению смертности от онкологических заболеваний», – отметил Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, зам. директора по лечебной работе НИИ клинической онкологии имени академика Н.Н. Трапезникова, зав. отделением химиотерапии НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина МЗ РФ.

«Фиксированная дозировка 1500 мг один раз в 4 недели является наиболее удобной для пациентов, так как увеличение интервалов между введением дурвалумаба с 2 до 4 недель позволяет сократить количество посещений медицинского учреждения. Во время пандемии COVID-19 это особенно важно, так как пациенты с диагнозом «рак легкого» находятся в группе высокого риска», – отметила Логачева Евгения Викторовна, медицинский директор направления «Онкология» компании AstraZeneca (Россия и Евразия).



# Дифференциальный профиль экспрессии генов и его влияние на выживаемость больных раком тела матки, по данным интегративного биоинформационного и клинико-генетического анализа

А. А. Демидова<sup>1</sup>, Н. В. Коваленко<sup>2,3</sup>, Д. В. Бурцев<sup>1,4</sup>, О. Н. Гладких<sup>4</sup>, Е. В. Домашенко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград

<sup>3</sup>Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

<sup>4</sup>ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Осуществить анализ сведений о дифференциальной экспрессии генов с выделением основных сигнальных путей при эндометриальной карциноме и редких формах рака тела матки с помощью биоинформационных технологий и определить влияние генетического профиля на выживаемость больных.

**Материалы и методы.** Идентификацию дифференциально экспрессируемых генов в опухолевых клетках при эндометриальной карциноме, а также их влияние на выживаемость проводили с помощью использования баз данных Gene Expression Omnibus, Атласа генома рака, DAVID, STRING и программного сетевого обеспечения Bioconductor packages, Cytoscape. Кроме того, анализировали выживаемость 2756 больных раком тела матки по данным ракового регистра Ростовской и Волгоградской области. Методом ПЦР в реальном времени оценивали экспрессию гена CDKN2A в опухолевых клетках при эндометриальной карциноме, светлоклеточном и серозном раке тела матки с последующей оценкой влияния экспрессии гена на выживаемость больных.

**Результаты.** При раке тела матки выявлена высокая экспрессионная активность генов CDKN2A, L1CAM, ERBB2, PAX8, UBE2C, CLDN4, KIF2C, AURKB и TNNT1 по сравнению с нормальным эндометрием. Экспрессия гена CDKN2A резко возрастала при серозном и светлоклеточном раке и была многократно выше по сравнению с эндометриоидной опухолью. Гиперэкспрессия гена CDKN2A при серозном и светлоклеточном раке сопряжена с развитием летального исхода и теряла свою независимость как предиктора при эндометриальной аденокарциноме.

**Вывод.** Оценка экспрессии гена CDKN2A перспективна для расширения молекулярно-генетической классификации рака тела матки и прогноза выживаемости больных при редких формах рака тела матки.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эндометриальная аденокарцинома, серозный рак тела матки, светлоклеточный рак тела матки, дифференциально экспрессируемые гены, выживаемость больных, прогноз, биоинформационный анализ.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Differential profile gene expression and its influence on survival in patients with uterine body cancer by integrative bioinformation and clinical genetic analysis

A. A. Demidova<sup>1</sup>, N. V. Kovalenko<sup>2,3</sup>, D. V. Burtcev<sup>1,4</sup>, O. N. Gladkikh<sup>4</sup>, E. V. Domashenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia

<sup>3</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>4</sup>Regional Consultative and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russia

## SUMMARY

**Purpose of the study.** To analyze the data on differential gene expression with the isolation of the main signaling pathways in endometrial carcinoma and rare forms of uterine cancer using bioinformation technologies and to determine the effect of the genetic profile on the survival of patients.

**Materials and methods.** The identification of differentially expressed genes in tumor cells in endometrial carcinoma, as well as their effect on survival, was carried out using the Gene Expression Omnibus database, the Atlas of the cancer genome, DAVID, STRING and the Bioconductor packages, Cytoscape network software. In addition, we analyzed the survival rate of 2756 patients with uterine cancer according to the cancer registry of Rostov and Volgograd regions. Real-time PCR analysis was used to assess the expression of the gene CDKN2A in tumor cells in endometrial carcinoma, clear cell and serous carcinoma of the uterine body, followed by an assessment of the effect of gene expression on patient survival.

**Results.** In uterine cancer, high expression activity of the genes CDKN2A, L1CAM, ERBB2, PAX8, UBE2C, CLDN4, KIF2C, AURKB, and TNNT1 was found in comparison with normal endometrium. Expression of the gene CDKN2A sharply increased in serous and clear cell carcinomas and was many times higher than in endometrioid tumors. Overexpression of the gene CDKN2A in serous and clear cell carcinomas is associated with the development of death and lost its independence as a predictor of endometrial adenocarcinoma.

**Conclusion.** Evaluation of gene expression CDKN2A is promising for expanding the molecular genetic classification of uterine cancer and predicting the survival of patients with rare forms of uterine cancer.

**KEY WORDS:** endometrial adenocarcinoma, serous uterine cancer, clear cell cancer of the uterine body, differentially expressed genes, patient survival, prognosis, bioinformatic analysis.

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

Развитие биоинформационных технологий с идентификацией генов и анализом межгенных и межбелковых взаимоотношений, ассоциированных с онкологической патологией, позволило выявить приоритетные молекулярно-генетические механизмы возникновения и прогрессирования злокачественных заболеваний. Прикладное развитие биоинформатики максимально раскрылось в рамках трансляционной медицины при объединении фундаментальных знаний генетики, молекулярной биологии с клинической практикой для организации персональной охраны здоровья человека [1, 2]. Конечной задачей персонализированной и трансляционной медицины является организация таргетной генной, иммунной и клеточной терапии, тканевой и органной инженерии при различных заболеваниях, включая онкологические [3]. Трансляция знаний молекулярной биологии и генетики в новые методы лечения происходит, как правило, за счет внедрения высокопроизводительных технологий: секвенирования нового поколения, микрочипирования, ДНК-чипирования с мониторингом генной экспрессии, тандемной масс-спектрометрии [4, 5]. Накапливаемый при этом огромный массив данных на уровне генома, протеома, транскриптома, интерактома человека невозможно обработать без навыков по биоинформатике. Биоинформационный анализ обеспечивает понимание взаимосвязи генотипов и фенотипов, сопряжение результатов генетических исследований с клиническими характеристиками заболевания [6, 7]. Внедрение молекулярно-генетических классификаций, выделение генетических профилей позволило онкологам разработать индивидуальные схемы лечения и более эффективно определять прогноз заболевания. Примером могут служить молекулярно-генетические подтипы рака молочной железы, желудка, пищевода, поджелудочной железы, шейки матки и др. [8–10]. Для злокачественных опухолей эндометрия в Атласе ракового генома (the Cancer Genome Atlas, TCGA) представленные критерии прогноза, с учетом клинических, гистологических и молекулярно-генетических характеристик, в основном касаются эндометриальной карциномы [11]. Редкие формы рака тела матки, классифицируемые как неэндометриоидный рак типа II, не имеют отдельной молекулярно-генетической классификации. Создание молекулярно-генетической классификации для различных по гистопатологическому типу опухолей эндометрия позволит использовать методы молекулярной диагностики для выявления рака тела матки со смешанным типом, выделять пациентов с высокой степенью злокачественности в особую когорту для организации более активного противоопухолевого лечения.

**Целью работы** явилось осуществить анализ сведений о дифференциальной экспрессии генов с выделением основных сигнальных путей при эндометриальной карциноме и редких формах рака тела матки с помощью биоинформационных технологий и определить влияние генетического профиля на выживаемость больных.

## Материалы и методы

Идентификацию дифференциально экспрессированных генов при раке эндометрия с помощью биоинформационных программных технологий проводили на кафедре персонализированной и трансляционной медицины и кафедре медицинской и биологической физики Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России.

На первом этапе осуществляли поиск сетов с результатами генетических исследований при раке эндометрия. Для биоинформационного анализа были обобщены сведения 575 исследований по изучению карциномы тела матки (Uterine Corpus Endometrial Carcinoma, UCEC) из официального сайта Атласа генома рака (TCGA) (543 образца карциномы эндометрия различного типа и 23 образца нормальной ткани эндометрия). Кроме того, из базы данных GEO (Gene Expression Omnibus, GEO) ([www.ncbi.nlm.nih.gov/gds](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds)) использовали сет GSE63678 (семь образцов ткани рака эндометрия и пять образцов нормальной эндометрии), GSE17025 (91 образец ткани рака эндометрия различного морфологического типа и 12 образцов из доброкачественных опухолей), GSE39099 (20 образцов нормальной ткани эндометрия, 20 биоптатов атипичной гиперплазии эндометрия и 169 образцов эндометриального рака), а также сет GSE115810 (три образца нормальной ткани эндометрия и 24 образца опухолевой ткани). Платформами для сетов являлись GPL571 ([HG-U133A\_2] Affymetrix Human Genome U133A 2.0 Array), GPL570 ([HG-U133\_Plus\_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array).

Все данные были нормализованы перед проведением метаанализа с помощью программных пакетов R basic 3.6.0 ([www.rproject.org](http://www.rproject.org)) и Bioconductor packages ([www.bioconductor.org](http://www.bioconductor.org)). Обобщение биологических функций идентифицированных генов и анализ межгенных взаимодействий осуществляли с помощью генной онтологии (ГО) и Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG). При этом применяли онлайн программное обеспечение базы данных DAVID6.8 (The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, DAVID) ([david.ncifcrf.gov/home.jsp](http://david.ncifcrf.gov/home.jsp)).

Интерактом межбелковых связей формировали с помощью программного обеспечения Cytoscape 3.5 и базы данных STRING 10.0 (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins, [string-db.org](http://string-db.org)). Web-ресурс базы данных STRING позволил не только анализировать литературные данные, но и выделить значимые межбелковые взаимодействия и обобщить принадлежность генов сигнальным путям. При этом использовали термины функциональных систем классификации GO и KEGG.

Оценку выраженности экспрессионной активности идентифицированных генов и их статистическую значимость для развития эндометриальных карцином проводили с помощью метода SAM (Significance Analysis of Microarrays). Предварительно значения относительного коэффициента экспрессии генов нормализовали по логарифму с основанием 2 для устранения вариаций и затем в среде R Basic с помощью онлайн-технологий рассчитывали величину SAM. Критическое значение SAM, выше которого формировали заключение о статистической значимости гена, соответствовало 1,4. Чем выше величина, тем выше значимость гена как дифференциально экспрессиро-

ванного в опухолевых клетках при раке эндометрия. При проверке статистической значимости параметра и расчете доверительной вероятности проводили коррекцию с учетом FDR (False Discovery Rate, частота ошибок первого рода).

На клиническом этапе исследования обобщали сведения о выживаемости 132 пациенток с раком тела матки за 2000–2019 годы с учетом морфологического типа опухоли: 75 пациенток с эндометриальной карциномой, 33 – с серозным раком и 24 – со светлоклеточным раком тела матки. Стадии рака тела матки по классификации FIGO в подгруппах больных с эндометриальным и неэндометриальным раком тела матки не отличались ( $p = 0,82$ ). У больных с эндометриальной аденокарциномой II стадия встречалась у 31 (41,3%), III – 34 (45,4%), IV – 10 (13,3%) пациенток. При серозном раке II стадия выявлена у 16 (48,5%), III – 12 (36,4%), IV – 5 (15,1%) человек. У пациенток со светлоклеточным раком II стадия имела место у 9 (37,5%), III – 10 (41,7%), IV – 5 (20,8%) больных.

Данные получали из государственного ракового регистра Ростовской и Волгоградской областей на базе программы «Канцер-регистр». Экспрессионную активность отдельных идентифицированных на этапе биоинформационного анализа генов сопоставляли с выживаемостью больных раком тела матки с учетом гистопатологических типов рака.

Экспрессию гена *CDKN2A* оценивали в опухолевых образцах ткани, ранее залитых в парафиновые блоки, методом ПЦР в режиме реального времени. Операционный материал был получен при проведении хирургического лечения рака тела матки для диагностического исследования. Экспрессию гена *CDKN2A* в опухолевых клетках сравнивали с условно нормальным эндометрием. В качестве референсного выступал ген *ACTB*.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). При этом применяли метод Каплана – Мейера, регрессионный анализ Кокса.

## Результаты и обсуждение

На этапе использования биоинформационных технологий по результатам анализа пяти сетов методом Венна идентифицировано в общей сложности 344 гена с дифференциальной экспрессией (ДЭГ) в раковых клетках при злокачественных опухолях эндометрия по сравнению с нормальной тканью. Из общего количества 170 генов имели повышенную экспрессию, а 174 – сниженную относительно уровня в клетках нормального эндометрия. Идентифицированные гены с повышенной экспрессией участвовали в регуляции трех функций: деление митотического ядра (GO: биологические процессы), организация веретена деления (GO: клеточные компоненты) и связывания микротрубочек веретен (GO: молекулярные функции) клеток. Гены со сниженной экспрессией участвовали в регуляции активности ростовых факторов (GO: биологические процессы), структуры внеклеточного матрикса (GO: клеточные компоненты) и активности кальциевых каналов (GO: молекулярные функции). Кроме того, отмечено участие выделенных ДЭГ в регуляции дифференциации эпителиальных клеток, апоптоза, клеточного деления, пролиферации клеток, проницаемости внеклеточного матрикса, ангиогенеза.

К хаб-генам, ассоциированным с развитием рака эндометрия и имеющим наибольшую плотность межгенных взаимоотношений, были отнесены 20 генов, представленных в таблице.

Таблица  
Выраженность и значимость дифференциальной экспрессии генов в опухолевых клетках эндометриальной аденокарциномы по сравнению с нормальным эндометрием

| Ген    | Название гена (англ.)                               | Название гена (русс.)                                             | SAM    | $p_{\text{кор.}}$ по FDR | $\log_2 K_{\text{эк/нзт}}$ | p      |
|--------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------|----------------------------|--------|
| CDKN2A | Cyclindependent Kinase Inhibitor 2A                 | Ингибитор циклинзависимой киназы A2                               | 10,592 | 0,0013                   | 101,9                      | 0,0027 |
| L1CAM  | L1 Cell Adhesion Molecule                           | Молекула клеточной адгезии L1                                     | 3,115  | 0,0196                   | 25,6                       | 0,0196 |
| ERBB2  | Receptor tyrosine-protein kinase B2                 | Тирозин-протеин-киназный рецептор B2                              | 2,566  | 0,0136                   | 14,5                       | 0,0136 |
| PAX8   | Paired Box gene 8                                   | Парный бокс ген 8                                                 | 3,271  | 0,0062                   | 13,8                       | 0,0016 |
| UBE2C  | Ubiquitin Conjugating Enzyme E2 C                   | Убиквитин-конъюгирующий фермент E2 C                              | 5,554  | 0,0031                   | 12,9                       | 0,0027 |
| CLDN4  | Claudin-4                                           | Клаудин-4                                                         | 6,381  | 0,0027                   | 12,7                       | 0,0027 |
| KIF2C  | Kinesin Family Member 2C                            | Кинезиноподобный белок 2C                                         | 6,130  | 0,0027                   | 12,1                       | 0,0027 |
| AURKB  | Aurora Kinase B                                     | Киназа Aurora B                                                   | 4,291  | 0,0073                   | 12                         | 0,0196 |
| TNNT1  | Troponin T1, Skeletal, Slow                         | Тропонин T медленных скелетных мышц                               | 4,072  | 0,0086                   | 11,9                       | 0,0027 |
| CDC45  | Cell Division Cycle 45                              | Белок цикла клеточного деления 45                                 | 7,317  | 0,0048                   | 11,6                       | 0,0027 |
| STK15  | Serine / threonine kinase 11                        | Серин / треонин киназа 15                                         | 8,289  | 0,0056                   | 11,5                       | 0,0027 |
| CDK1   | Cyclin Dependent Kinase 1                           | Циклин-зависимая киназа 1                                         | 5,027  | 0,0037                   | 11,3                       | 0,0136 |
| TPX2   | Microtubule Nucleation Factor                       | Фактор нуклеации микротрубочек                                    | 6,162  | 0,0019                   | 11,3                       | 0,0027 |
| MKI67  | Marker of Proliferation Ki-67                       | Маркер пролиферации Ki-67                                         | 5,028  | 0,0085                   | 9,4                        | 0,0041 |
| TFF3   | Intestinal Trefoil Factor                           | Кишечный фактор трилистника 3                                     | 3,927  | 0,0093                   | 8,2                        | 0,0063 |
| BUB1   | BUB1 Mitotic Checkpoint Serine / Threonine Kinase B | Митотическая контрольная точка серин / треонин-протеинкиназы BUB1 | 4,883  | 0,0183                   | 8,2                        | 0,0027 |
| CCNB1  | Cyclin B1                                           | Циклин B1                                                         | 5,078  | 0,0063                   | 7,9                        | 0,0063 |
| FOXM1  | Forkhead Box M1                                     | Белок M1, кодируемый геном семейства FOX                          | 5,318  | 0,0159                   | 7,7                        | 0,0027 |
| CCNB2  | Cyclin B2                                           | Циклин B2                                                         | 4,246  | 0,0087                   | 7,6                        | 0,0063 |
| CDC48  | Cell Division Cycle Associated 8                    | Белок, ассоциированный с циклом клеточного деления 8              | 3,904  | 0,0241                   | 6,5                        | 0,0041 |

Примечание: SAM (significance analysis of microarrays) – метод анализа значимости микрочипов;  $p_{\text{кор.}}$  по FDR – доверительная вероятность SAM, скорректированная по FDR (частота ошибок первого рода);  $\log_2 K_{\text{эк/нзт}}$  – нормализованное значение (по  $\log_2$ ) кратности изменения экспрессии гена в раковых клетках эндометриальной карциномы (ЭК) относительно условно здоровой ткани (УЗТ) эндометрия; p – доверительная вероятность изменения экспрессии гена в раковых клетках относительно нормального эндометрия.

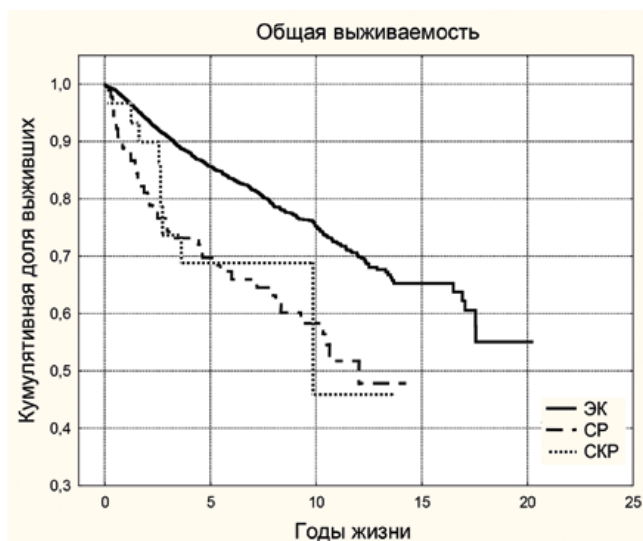


Рисунок. Общая выживаемость больных раком тела матки с различным морфотипом. ЭК – эндометриальная аденокарцинома, СР – серозный рак, СКР – светлоклеточный рак тела матки.

Поскольку характерные для эндометриальных карцином сведения о мутациях генов *PTEN*, *POLE*, *PIK3CA*, *KRAS*, *ARID1A*, *CTNNB1* и белка  $\beta$ -катенина, а также изменениях экспрессии генов *p53*, *HER2/neu*, *p16* и Е-кадгерина, сопряженных с развитием редких форм рака тела матки, уже вошли в «Атлас ракового генома», широко изучены и учитываются в молекулярно-генетических классификациях [11], то в нашем исследовании они не подвергались анализу. В таблицу были включены гены, представляющие интерес для дальнейшего изучения.

На следующем этапе с помощью метаанализа определяли относительный коэффициент кратности изменения экспрессии ДЭГ в раковых клетках по отношению к клеткам условно здорового эндометрия. В наибольшей степени экспрессионная активность в опухолевых клетках при раке тела матки возрастала для генов *CDKN2A*, *LICAM*, *ERBB2*, *PAX8*, *UBE2C*, *CLDN4*, *KIF2C*, *AURKB* и *TNNT1*.

По результатам регрессионного анализа Кокса гиперэкспрессия 17 генов (*CDKN2A*, *LICAM*, *CLDN4*, *ERBB2*, *UBE2C*, *AURKB*, *CCNB2*, *TNNT1*, *PAX8*, *FOXMI*, *CDC45*, *MKI67*, *CDCA8*, *TPX2*, *KIF2C*, *STK15*, *BUB1*) из 20 была сопряжена с развитием летального исхода при раке эндометрия. Число летальных исходов пациенток с диагнозом рака тела матки повышалось при гиперэкспрессии гена *CDKN2A* в 2,1 раза ( $p < 0,0001$ ), гена *STK15* – в 2,0 раза ( $p < 0,0001$ ), *LICAM* – в 1,9 раза ( $p < 0,0001$ ), *TNNT1* – в 1,8 раза ( $p < 0,0001$ ), *CLDN4* – в 1,7 раза ( $p < 0,0001$ ) и гена *PAX8* – в 1,7 раза ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с больными, у которых экспрессионная активность указанных генов не отличалась от нормального эндометрия.

Таким образом, проведение биоинформационного анализа позволило сузить спектр генов для последующего изучения их информативности относительно прогноза у больных со злокачественными эпителиальными опухолями тела матки.

Выживаемость больных раком тела матки зависела не только от стадии и степени дифференцировки опу-

левых клеток, но и от морфологического типа злокачественной эпителиальной опухоли. Общую кумулятивную выживаемость больных за двадцатилетний период наблюдения анализировали по методу Каплана – Мейера (см. рис.).

Кумулятивная доля выживших среди пациенток с эндометриальным раком снижалась со 100 до 55 % и была выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с редкими формами рака тела матки. У больных с серозным раком тела матки общая выживаемость за 12,6 года снижалась со 100 до 47,7 %, а у пациенток со светлоклеточным раком – за 10 лет со 100 до 45,5 %. Основное различие между выживаемостью у больных с эндометриальной карциномой и редкими формами рака тела матки сформировалось уже через 4 года наблюдения. Отличий выживаемости между больными с серозным и светлоклеточным раком установлено не было ( $p > 0,05$ ).

На следующем этапе в ходе генетического исследования проведена оценка дифференциальной экспрессии гена *CDKN2A* с учетом типа эндометриального рака (эндометриальная аденокарцинома, светлоклеточный рак, серозный рак). Выбор данного гена был обусловлен высокими значениями относительного коэффициента повышения экспрессионной активности в опухолевых клетках (101,9;  $p = 0,0027$ ) и величины SAM (10,592;  $p = 0,0013$ ). Ген *CDKN2A* регулирует синтез белков p16 и p14ARF, а также по механизму отрицательной обратной связи – протеина Rb и p53. При гиперэкспрессии гена *CDKN2A* нарушаются сигнальные пути p16-CDK4 / циклин D 1-pRb и p14ARF-MDM2-p53, что ведет к нарушениям клеточного цикла и потере онкосупрессорных свойств протеинов [12].

Коэффициенты соотношения уровня экспрессии гена *CDKN2A* в опухолевой ткани и нормальном эндометрии при различных морфологических типах опухоли отличались. Экспрессия гена *CDKN2A* в раковых клетках при эндометриальной аденокарциноме была выше по сравнению с условно здоровой тканью соответственно в 5,7 раза ( $p < 0,001$ ), при серозном раке – в 81,9 раза ( $p < 0,001$ ), светлоклеточном раке – в 45,3 раза ( $p < 0,001$ ). Следовательно, экспрессионная активность гена *CDKN2A* в первую очередь резко повышалась при серозном раке, а затем светлоклеточном раке тела матки и была выше по сравнению с эндометриальной аденокарциномой соответственно в 14,37 ( $p < 0,001$ ) и 7,95 раза ( $p < 0,001$ ). По результатам регрессионного анализа Кокса установлено, что гиперэкспрессия гена *CDKN2A* в опухолевых клетках при эндометриальной аденокарциноме сопровождалась повышением числа летальных исходов в 7,9 раза ( $p < 0,001$ ), при серозном раке – в 94,2 раза ( $p < 0,0001$ ) и при светлоклеточном раке – в 71,6 раза ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с пациентками, у которых экспрессионная активность изучаемого гена не отличалась от нормального эндометрия. Влияние гиперэкспрессии гена *CDKN2A* в опухолевых клетках при эндометриальной аденокарциноме было самостоятельным, зависело от стадии заболевания, а при светлоклеточном и серозном раке не теряло статистической значимости при учете стадии заболевания.

Итак, наше исследование объединило четыре сета GEO и данные TCGA для идентификации ключевых генов, участвующих в прогрессировании эндометриальной карциномы и ранее не задействованных в молекулярно-генетических классификациях рака тела матки. В исследовании было детализировано сопряжение между экспрессией гена *CDKN2A* в опухолевых клетках и выживаемостью больных раком тела матки с учетом гистопатологического типа опухоли. Установлено, что экспрессионная активность гена *CDKN2A* резко возростала при серозном и светлоклеточном раке, была многократно выше по сравнению с экспрессией в эндометриальной опухоли. При ретроспективном анализе выявлено *прогностическое значение* экспрессии гена *CDKN2A* для *выживаемости* больных со злокачественными эпителиальными опухолями матки. Данное обстоятельство подчеркивает перспективность дальнейшего изучения сигнального пути с участием гена *CDKN2A* для расширения молекулярно-генетических механизмов развития и течения редких форм рака тела матки.

## Выводы

1. При раке тела матки возрастает экспрессионная активность генов *CDKN2A*, *LICAM*, *ERBB2*, *PAX8*, *UBE2C*, *CLDN4*, *KIF2C*, *AURKB* и *TNNT1* по сравнению с нормальным эндометрием.
2. Экспрессионная активность гена *CDKN2A* при серозном и светлоклеточном раке выше, по сравнению с эндометриальной аденокарциномой, соответственно в 14,37 ( $p < 0,001$ ) и 7,95 раза ( $p < 0,001$ ).
3. Гиперэкспрессия гена *CDKN2A* при серозном и светлоклеточном раке сопряжена с развитием летального исхода и теряет свою независимость как предиктора при эндометриальной аденокарциноме.

## Список литературы / References

1. Грязнов С. А. Перспективы биоинформатики. Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2021; 6-2 (57): 100-102. <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2021-6-2-100-102>  
Gryaznov S. A. Perspectives of bioinformatics. International Journal of the Humanities and Natural Sciences. 2021; 6-2(57): 100-102. <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2021-6-2-100-102>
- Демидова Александра Александровна, к.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской и биологической физики<sup>1</sup>. E-mail: alald@inbox.ru
- Коваленко Надежда Витальевна, к.м.н., гл. врач<sup>2</sup>, зав. кафедрой онкологии, гематологии и трансплантологии<sup>3</sup>. E-mail: nadvitkovalenko@rambler.ru
- Бурцев Дмитрий Владимирович, д.м.н., доцент, зав. кафедрой персонализированной и трансляционной медицины<sup>1</sup>, гл. врач<sup>4</sup>. E-mail: omlcd@omlcd-rnd.ru
- Гладких Олег Николаевич, хирург-онколог<sup>4</sup>. E-mail: omlcd@omlcd-rnd.ru
- Домашенко Елена Владимировна, к.м.н., врач-гинеколог<sup>4</sup>. E-mail: omlcd@omlcd-rnd.ru

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону  
<sup>2</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград  
<sup>3</sup>Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград  
<sup>4</sup>ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону

Автор для переписки: Демидова Александра Александровна.  
E-mail: alald@inbox.ru, demidova\_aa@rostgmu.ru

Для цитирования: Демидова А. А., Коваленко Н. В., Бурцев Д. В., Гладких О. Н., Домашенко Е. В. Дифференциальный профиль экспрессии генов и его влияние на выживаемость больных раком тела матки по данным интегративного биоинформационного и клинико-генетического анализа. Медицинский алфавит. 2022; (5): 23-27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-23-27>

2. Pereginya O. V., Lutsenko T. M. Translation medicine, biomedicine and medical biotechnology: the transition to personalized medicine. *Biotechnologia Acta*. 2020; 13 (2): 5-11. <https://doi.org/10.15407/biotech13.02.005>
3. Дедов И. И. Персонализированная медицина. Вестник Российской академии медицинских наук. 2019; 74 (1): 61-70. <https://doi.org/10.15690/vramn1108>  
Dedov I. I. Personalized medicine. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019; 74 (1): 61-70. <https://doi.org/10.15690/vramn1108>
4. Осипова Т. В., Бухман В. М. Биомаркеры трансляционной медицины. Российский биотерапевтический журнал. 2018; 17 (1): 6-13. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-1-6-13>  
Osipova T. V., Bukhman V. M. Biomarkers of translational medicine. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2018; 17 (1): 6-13. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-1-6-13>
5. Hutflin E. L., Bruckner R. J., Paulo J. A., Cannon J. R., Ting L., Baltier K., Colby G. Architecture of the human interactome defines protein communities and disease networks. *Nature*. 2017; 545 (7655): 505-509. <https://doi.org/10.1038/nature22366>
6. Глухов А. И., Хуча З. А., Грызунова Г. К., Астахов Д. В., Данилевский М. И. Интерактомика в трансляционной медицине. Сеченовский вестник. 2018; 1 (31): 4-15.  
Glukhov A. I., Khuchua Z. A., Gryzunova G. K., Astakhov D. V., Danilevsky M. I. Interactomics in translational medicine. *Sechenovskiy Bulletin*. 2018; 1 (31): 4-15.
7. Спринджук М. В., Титов Л. П., Кончиц А. П., Мохаровская Л. В. Современные алгоритмы обработки данных транскриптомов: обзор методов и результаты апробации. Системный анализ и прикладная информатика. 2021; 2: 54-62.  
Sprindzhuk M. V., Titov L. P., Konchits A. P., Mozharovskaya L. V. Modern algorithms for processing transcriptome data: a review of methods and results of approbation. *System Analysis and Applied Informatics*. 2021; 2: 54-62.
8. Кит О. И., Гвалдин Д. Ю., Трифанов В. С., Колесников Е. Н., Тимошкина Н. Н. Молекулярно-генетические особенности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Генетика. 2020; 56 (2): 142-160. <https://doi.org/10.31857/S001667582002006X>  
Kit O. I., Gvaldin D. Yu., Trifanov V. S., Kolesnikov E. N., Timoshkina N. N. Molecular and genetic features of pancreatic neuroendocrine tumors. *Genetics*. 2020; 56 (2): 142-160. <https://doi.org/10.31857/S001667582002006X>
9. Кит О. И., Тимошкова М. Ю., Максимов А. Ю., Вереникина Е. В., Кечерюкова М. М., Лукбанова Е. А. Экспрессия микро-РНК у больных со злокачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020; 15 (4): 519-522. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15122>  
Kit O. I., Timoshkova M. Yu., Maksimov A. Yu., Verenikina E. V., Kecheryukova M. M., Lukbanova E. A. Expression of miRNA in patients with malignant and precancerous diseases of the cervix. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2020; 15 (4): 519-522. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15122>
10. Ung M. H., Liu C. C., Cheng C. Integrative analysis of cancer genes in a functional interactome. *Sci Rep*. 2016; 6: 29228. <https://doi.org/10.1038/srep29228>
11. Talhouk A., McConechy M. K., Leung S. Confirmation of ProMIS: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017; 123: 802-813. <https://doi.org/10.1002/cncr.30496>
12. Wujcicka W., Zajac A., Szylo K., Smolarz B., Romanowicz H., Stachowiak G. Association of SNPs in CDKN2A (P14ARF) tumour suppressor gene with endometrial cancer in postmenopausal women. *In Vivo*. 2020; 34 (2): 943-951. <https://doi.org/10.21873/invivo.11862>

Статья поступила: 15.11.21  
Получена после рецензирования: 14.12.21  
Принята в печать: 20.12.21

## Сведения об авторах

Демидова Александра Александровна, к.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской и биологической физики<sup>1</sup>. E-mail: alald@inbox.ru  
Коваленко Надежда Витальевна, к.м.н., гл. врач<sup>2</sup>, зав. кафедрой онкологии, гематологии и трансплантологии<sup>3</sup>. E-mail: nadvitkovalenko@rambler.ru  
Бурцев Дмитрий Владимирович, д.м.н., доцент, зав. кафедрой персонализированной и трансляционной медицины<sup>1</sup>, гл. врач<sup>4</sup>. E-mail: omlcd@omlcd-rnd.ru  
Гладких Олег Николаевич, хирург-онколог<sup>4</sup>. E-mail: omlcd@omlcd-rnd.ru  
Домашенко Елена Владимировна, к.м.н., врач-гинеколог<sup>4</sup>. E-mail: omlcd@omlcd-rnd.ru

## About authors

Demidova Alexandra A., PhD Med, associate professor, head of Dept of Medical and Biological Physics<sup>1</sup>. E-mail: alald@inbox.ru  
Kovalenko Nadezhda V., PhD Med, chief physician<sup>2</sup>, head of Dept of Oncology, Hematology and Transplantation<sup>3</sup>. E-mail: nadvitkovalenko@rambler.ru  
Burtsev Dmitry V., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Personalized and Translational Medicine<sup>1</sup>, chief physician<sup>4</sup>. E-mail: omlcd@omlcd-rnd.ru  
Gladkikh Oleg N., surgeon-oncologist<sup>4</sup>. E-mail: omlcd@omlcd-rnd.ru  
Domashenko Elena V., PhD Med, gynecologist<sup>4</sup>. E-mail: omlcd@omlcd-rnd.ru

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia

<sup>3</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>4</sup>Regional Consultative and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Demidova Alexandra A.  
E-mail: alald@inbox.ru, demidova\_aa@rostgmu.ru

For citation: Demidova A. A., Kovalenko N. V., Burtsev D. V., Gladkikh O. N., Domashenko E. V. Differential profile gene expression and its influence on survival in patients with uterine body cancer by integrative bioinformatics and clinical genetic analysis. *Medical Alphabet*. 2022; (5): 23-27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-23-27>





# 24–26 МАЯ

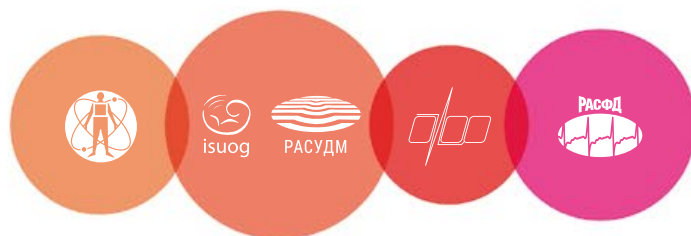
МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»,  
3 ПАВИЛЬОН, 4 ЭТАЖ, 20 ЗАЛ

XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

# МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2022



Регистрация  
и подробная информация  
на сайте [mediexpo.ru](http://mediexpo.ru)



## В РАМКАХ ФОРУМА

XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022»

11-й Московский международный курс под эгидой ISUOG и RASUDM  
«Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в медицине матери и плода»

XV Юбилейная научно-практическая конференция интервенционных онкорадиологов

XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Функциональная диагностика – 2022»

XIV Международная специализированная выставка оборудования, техники, фармпрепаратов  
для диагностики заболеваний человека «МедФармДиагностика – 2022»

## ОРГАНИЗАТОРЫ

- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
- Общество интервенционных онкорадиологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики

По вопросам участия в научной программе  
Организационный комитет национального конгресса  
лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022»  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Кафедра лучевой диагностики и терапии  
[radiolog@inbox.ru](mailto:radiolog@inbox.ru)  
+7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07

Секретарь конференции  
«Функциональная диагностика – 2022»

Анна Плясункова  
+7 (925) 857-28-16

Менеджер проекта  
Светлана Ранская  
[svetlana@mediexpo.ru](mailto:svetlana@mediexpo.ru)  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 108)  
+7 (926) 610-23-74

Участие компаний в выставке  
«МедФармДиагностика – 2022»  
Анна Романова  
[romanova@mediexpo.ru](mailto:romanova@mediexpo.ru)  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)  
+7 (926) 612-48-79

Регистрация участников и подача тезисов  
Николай Скибин  
[reg@mediexpo.ru](mailto:reg@mediexpo.ru)  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)  
+7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц, заказ  
авиа- и ж/д билетов  
Елена Лазарева  
[lazareva@mediexpo.ru](mailto:lazareva@mediexpo.ru)  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)  
+7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ  
Ольга Еремеева  
[pr@mediexpo.ru](mailto:pr@mediexpo.ru)  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 125)  
+7 (926) 611-23-59

# Витамин D и рак поджелудочной железы: влияние на онкогенез, перспективы использования в диагностике и лечении

В. Е. Моисеенко<sup>1</sup>, А. В. Павловский<sup>1</sup>, С. А. Попов<sup>1</sup>, А. Е. Ковенко<sup>1</sup>, Л. А. Соловьева<sup>1</sup>,  
К. Н. Семенов<sup>2</sup>, В. В. Шаройко<sup>2</sup>, Д. А. Гранов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

По данным Международного фонда изучения рака, злокачественные новообразования поджелудочной железы занимают четвертое место по причине смерти среди всех онкологических нозологий. За последние несколько лет отмечается тенденция в виде увеличения числа впервые выявленных случаев заболевания. Неутешительные данные статистики рака поджелудочной железы диктуют условия для более интенсивного изучения природы, поиску новых возможных методов раннего выявления и лечения рака поджелудочной железы. Одним из перспективных направлений является изучение влияния витамина D и его дериватов на канцерогенез и профилактику рака поджелудочной железы. Витамин D и его дериваты обладают способностью регулировать рост, дифференцировку, апоптоз и ангиогенез клеток, таким образом, концентрация данного вещества в плазме крови у пациентов групп риска развития рака поджелудочной железы может быть использовано в комплексе мер по раннему выявлению этой патологии. Одной из морфологических особенностей рака поджелудочной железы, обуславливающей резистентность к химиотерапевтическим агентам, является наличие десмопластической стромы. Витамин D способен оказывать влияние на функционирование элементов десмопластической стромы рака поджелудочной железы, что может способствовать улучшенному воздействию цитотоксической химиотерапии и формированию иммуногенного ответа на лечение. Один из плеiotропных эффектов витамина D заключается в регулировании иммунной системы: он может играть роль в повышении чувствительности опухолей к другим иммунотерапевтическим средствам. Данные направления считаются перспективными в лечении рака поджелудочной железы. Цель данного литературного обзора – осветить влияние витамина D на канцерогенез, раннее выявление и лечение рака поджелудочной железы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак поджелудочной железы, витамин D, канцерогенез, сигнальные пути витамина D.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Vitamin D and pancreatic cancer: Impact on oncogenesis, prospects for use in diagnosis and treatment

V. E. Moiseenko<sup>1</sup>, A. V. Pavlovsky<sup>1</sup>, S. A. Popov<sup>1</sup>, A. E. Kovenko<sup>1</sup>, L. A. Solovyova<sup>1</sup>,  
K. N. Semenov<sup>2</sup>, V. V. Sharoyko<sup>2</sup>, D. A. Granov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academician A. M. Granov, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

## SUMMARY

According to the International Foundation for Research on Cancer, malignant neoplasms of the pancreas are the fourth leading cause of death among all oncological nosologies. Over the past few years, there has been a trend in the form of an increase in the number of newly diagnosed cases of the disease. The disappointing data of pancreatic cancer statistics dictate the conditions for a more intensive study of nature, the search for new possible methods for the early detection and treatment of pancreatic cancer. One of the promising areas is to study the effect of vitamin D and its derivatives on carcinogenesis and prevention of pancreatic cancer. Vitamin D and its derivatives have the ability to regulate growth, differentiation, apoptosis and angiogenesis of cells, thus, the concentration of this substance in blood plasma in patients at risk of developing pancreatic cancer can be used in a set of measures for the early detection of this pathology. One of the morphological features of pancreatic cancer, which determines resistance to chemotherapeutic agents, is the presence of a desmoplastic stroma. Vitamin D is able to influence the functioning of the elements of the desmoplastic stroma of pancreatic cancer, which may contribute to an improved effect of cytotoxic chemotherapy and the formation of an immunogenic response to treatment. One of the pleiotropic effects of vitamin D is in the regulation of the immune system: it may play a role in increasing the sensitivity of tumors to other immunotherapies. These areas are considered promising in the treatment of pancreatic cancer. The purpose of this literature review is to highlight the effect of vitamin D on carcinogenesis, early detection and treatment of pancreatic cancer.

**KEY WORDS:** pancreatic cancer, vitamin D, carcinogenesis, vitamin D signaling pathways.

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

## Введение

По данным Международного фонда изучения рака, злокачественные новообразования поджелудочной железы (ЗНО ЖКТ) занимают лидирующие позиции по частоте поздней выявляемости и смертности среди остальных злокачественных новообразований и являются одной из са-

мых частых причин смертельных исходов от рака во всем мире [1]. Витамин D известен как важное составляющее рациона человека и является предшественником активного стероидного гормона, который регулирует широкий спектр физиологических процессов в организмах живых

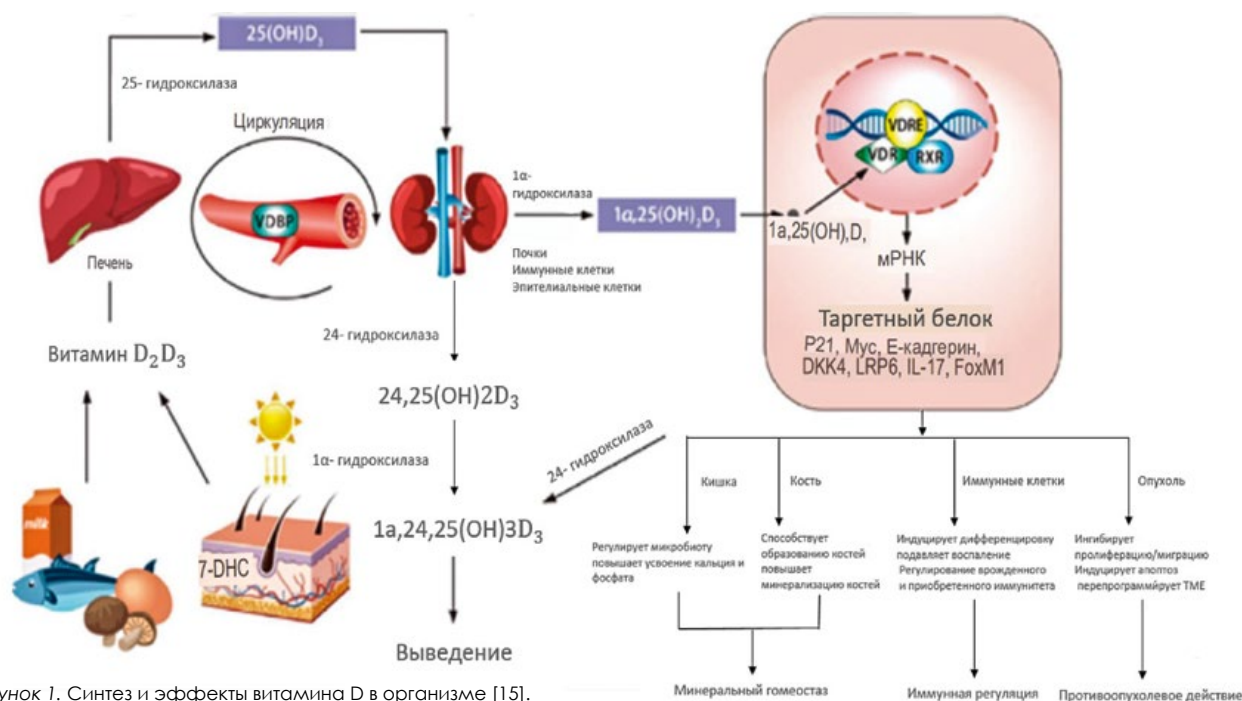


Рисунок 1. Синтез и эффекты витамина D в организме [15].

существ. В соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов в качестве показателя обеспеченности витамином D обычно используют уровень циркулирующей формы витамина D в сыворотке крови. Уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) соответствует дефициту витамина, значения 21–29 нг/мл (50–75 нмоль/л) свидетельствуют о недостаточной обеспеченности организма этим витамином. При адекватной обеспеченности организма концентрация находится в диапазоне 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), при выраженном дефиците концентрация снижается до уровня менее 10 нмоль/мл [2]. Помимо роли данного вещества в метаболизме костной и соединительной ткани, исследования последних десятилетий показали, что активность витамина D может играть ключевую роль в патогенезе, раннем выявлении, профилактике рака [3]. Первое наблюдение связи между дефицитом инсоляции и риском возникновения онкологических заболеваний у населения северных районов в США была опубликована F. Apperly в 1941 году [4]. Позже были проведены крупные эпидемиологические исследования, в которых описана зависимость возникновения онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе поджелудочной железы, от недостатка инсоляции. В этих работах авторы предположили, что концентрации витамина D и его дериватов могут иметь связь с развитием ЗНО, в частности ЗНО поджелудочной железы [5, 6, 7]. Многочисленные когортные исследования подтвердили наличие корреляций между концентрацией дериватов витамина D в плазме крови и риском развития ЗНО поджелудочной железы [8, 9, 10, 11]. В исследованиях *in vitro* витамин D и его дериваты обладали антиангиогенетическим и цитостатическим эффектом [12, 13, 14]. Таким образом, на сегодняшний день в литературе существуют ряд концепций, в которых отмечается потенциальная возможность использования витамина D и его дериватов в диагностике и лечении ЗНО поджелудочной железы.

**Целью данного обзора** является проведение анализа литературных данных о функциях, особенностях и патогенетической связи витамина D и его дериватов с канцерогенезом и развитием РПЖ, что будет способствовать обоснованию проведению дальнейших клинических исследований свойств витамина D и его дериватов в выявлении и лечении ЗНО поджелудочной железы.

### Синтез и обмен дериватов витамина D в организме

Витамин D существует в двух основных формах: витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол) и D<sub>3</sub> (холекальциферол). Основным источником витамина D являются продукты животного происхождения или пищевые добавки. Помимо пищи и добавок, витамин D также может синтезироваться в организме человека при воздействии ультрафиолетового спектра солнечного света. Этот процесс включает преобразование 7-дегидрохолестерина в коже под воздействием ультрафиолета [15]. Обе формы витамина D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> переносятся при помощи транспортных белков плазмы крови VDBP в печень, где под действием фермента 25-гидроксилазы они превращаются в активную форму – в 25(OH)D. Биологически активная форма витамина D – холекальциферол, или витамин D<sub>3</sub>, 1,25(OH) синтезируется в почках 1α-гидроксилазой (CYP27B1) и метаболизируется ферментом 24-гидроксилазой (CYP24A1). Почечная экспрессия гена CYP27B1 регулируется и активируется паратиреоидным гормоном. После синтеза витамин D<sub>3</sub> попадает в плазму крови и реализует свое действие в толстой кишке, костях и почках, регулируя метаболизм кальция [16]. CYP27B1 и CYP24A1 обнаруживаются во многих тканях, включая кожу, толстую кишку, поджелудочную железу, печень. В литературе признается факт, что витамин D<sub>3</sub> является дериватом, отвечающим за клеточные антиканцерогенные свойства витамина D [14, 16]. (рис. 1). Таким образом, в отличие от всех других витаминов, витамин D не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, так как, во-первых,

Таблица 1  
Гены, экспрессия которых зависит от витамина D [25, 26]

| Биологические функции           | Обозначение гена                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Апоптоз и иммунный ответ        | OSM, AXUD1, CD83, PHLPP, TNFAIP3, NFKBIA, ZNF287, PTRH2, XIAP, TNFAIP8L2, ZDHHC16, TIA1, NUDCD1, KLF11, RASA1, EGR1                                                                                                                                                                                                                                              |
| Регуляция транскрипции          | ORC2L, KLF10, TRIM27, EGR1, NFIL3, JUN, NR4A2, ZNF225, ZNF607, ZNF780B, ZNF616RASA1, ZNF397, ZNF284, ZFP62, HOMEZ, ZNF701, GTF2E1, ZNF232, ZNF473, TAF1A, ZNF587, MIZF, ZNF223, ZNF175, MED7, ZNF320, ZNF17, ZNF45, ZFP3, ZNF283, EGR1, MED17, ZNF235, NF780A, ZNF322A, KLF11, SUV420H1, ZNF852, HCFC2, NAPC3, TRIP11, JRKL, ZNF234, ZNF260, JUNB, KLF10, TRIM27 |
| Метаболические процессы         | TGDS, NAPEPLD, KIAA0859, ARSK, TMEM68INSIG2, GALK2, FPGT, HMGCL, HSD17B7P2, HSD17B7                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ответ на стресс и репарация ДНК | FANCF, MSH5, PXDNL, ATF4, STIP1, HSPA4, HSPH1, POLA2, SOS1                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Процессинг РНК                  | CCDC76, MTO1, C1orf25, PUS3, RBM5, CSTF3, ZFP36, RNASEL, NUP107, ZCCHC8, POP1, INTS7, GEMIN6                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Рост и дифференцировка клеток   | PDE4DIP, TUBD1, KEAP1, BBS7, UTP3, C11orf73, MKKS, BPNT1, NOC3L                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Эпигенетические изменения       | HIST1H1E, H1FX, ALKBH1, UTP3, N6AMT1, METTL4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Клеточный цикл и репликация ДНК | FGF5, IRS2, MIS12, C10orf2, ORC2L, HELB, CUZD1, KIAA1009, POLA2, CETN3, CEP110, POLA2, PTP4A1                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Сигнальная трансдукция          | GRASP, GNRH1, TAS2R4, TAS2R3, CXCR7, RIC8B, SOS1, BBS10                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Модификация белков              | PIM3, PTP4A1, RNF139, PDP2, GGCX, PPID, TTC9C, SIK1, STK38                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Другие биологические процессы   | TGDS, NAPEPLD, KIAA0859, ARSK, TMEM68, INSIG2, GALK2, FPGT, HMGCL, HSD17B7P2, HSD17B7                                                                                                                                                                                                                                                                            |

биологически не активен; во-вторых, он не является кофактором ни одного из известных ферментов; в-третьих, может самостоятельно синтезироваться в организме человека, причем синтез его происходит из холестерина подобно всем стероидным гормонам; за счет двухэтапного метаболизма в организме он превращается в активную форму, при этом биологическое действие молекулы проявляется вдали от места своего непосредственного синтеза. Он оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, располагающимися в клетках-мишенях. В этом отношении активный метаболит витамина D ведет себя как настоящий гормон, в связи с чем и получил название D-гормона – термин, который признают не все ученые. При этом, следуя исторической традиции, в научной и популярной литературе его продолжают называть витамином D [16].

### Реализация эффектов витамина D в организме

Витамин D<sub>3</sub>, являясь липофильной молекулой, попадает в клетку через мембранные белки. Реализация эффектов витамина D<sub>3</sub> осуществляется при связывании с так называемым рецептором витамина D (VDR) на ядре клетки. По данным A. W. Norman, с помощью рентгеноструктурного анализа было установлено, что 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> имеет две изоформы. Данные формы 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> комплементарны VDR. Считают, что VDR содержит два частично перекрывающихся участка для связывания каждого из лигандов: геномный карман (VDR-GP), который связывает 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в 6-s-транс-конформации, и альтернативный карман (VDR-AP), который связывает 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в 6-s-цис-конформации [17]. Предполагают, что 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в 6-s-транс-конформации запускает преимущественно медленный геномный ответ (или медленный, так как протекает от нескольких часов до нескольких суток), суть которого заключается в непосредственной регуляции экспрессии определенных генов, а 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в 6-s-цис-конформации запускает негеномный (быстрый, так как протекает от 1–2 до 45 минут) ответ, катализирующий

сигнальные каскады, также участвующие в модуляции экспрессии определенных генов и регуляции работы ионных каналов. Известно, что существует два типа рецепторов в клетке: цитоплазматические (VDR) и располагающиеся в инвагинациях плазматической мембраны (membrane associated, rapid response steroid-binding, MARRS). Характер ответа, геномный или негеномный, будет зависеть от того, с каким рецептором свяжется 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (рис. 1) [18–20]. После связывания цитоплазматического VDR с 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> происходят конформационные изменения данного рецептора, что позволяет в дальнейшем присоединиться цитоплазматическим коактиваторам к новообразовавшемуся комплексу лиганд – рецептор для транспортировки его в ядро по микротрубочкам цитоскелета с помощью импорта A [21, 22]. В ядре комплекс димеризуется с рецептором ретиноевой кислоты (retinoid X receptor, RXR), после чего образовавшийся гетеродимер связывается с определенной последовательностью ДНК, распознающей витамин D (vitamin D response elements, VDRE) [23]. Активация/репрессия транскрипции начинается с привлечения молекул коактиваторов/репрессоров к лигандрецепторному.

На сегодняшний день в литературе описано более 10 тысяч локусов, тропных к VDR в геноме клетки животных [24]. После связывания запускается каскад реакций, приводящих к транскрипции и трансляции белков, таких как коактиваторы стероидных рецепторов, гистоновые ацетилтрансферазы и субъединица медиаторного комплекса. Эти молекулы активизируют клеточные события, включая онкогенез [25, 26].

Экспрессия VDR обнаружена на мембранах различных клеток, включая клетки иммунной системы. Связь концентрации 25(OH)D в плазме крови и активностью иммунных клеток породила большое количество гипотез о влиянии уровня 25(OH)D на развитие воспаления в организме [27, 28]. Ряд авторов считают, что влияние 25(OH)D на активность иммунных клеток опосредованно влияет на процессы канцерогенеза [29–31].

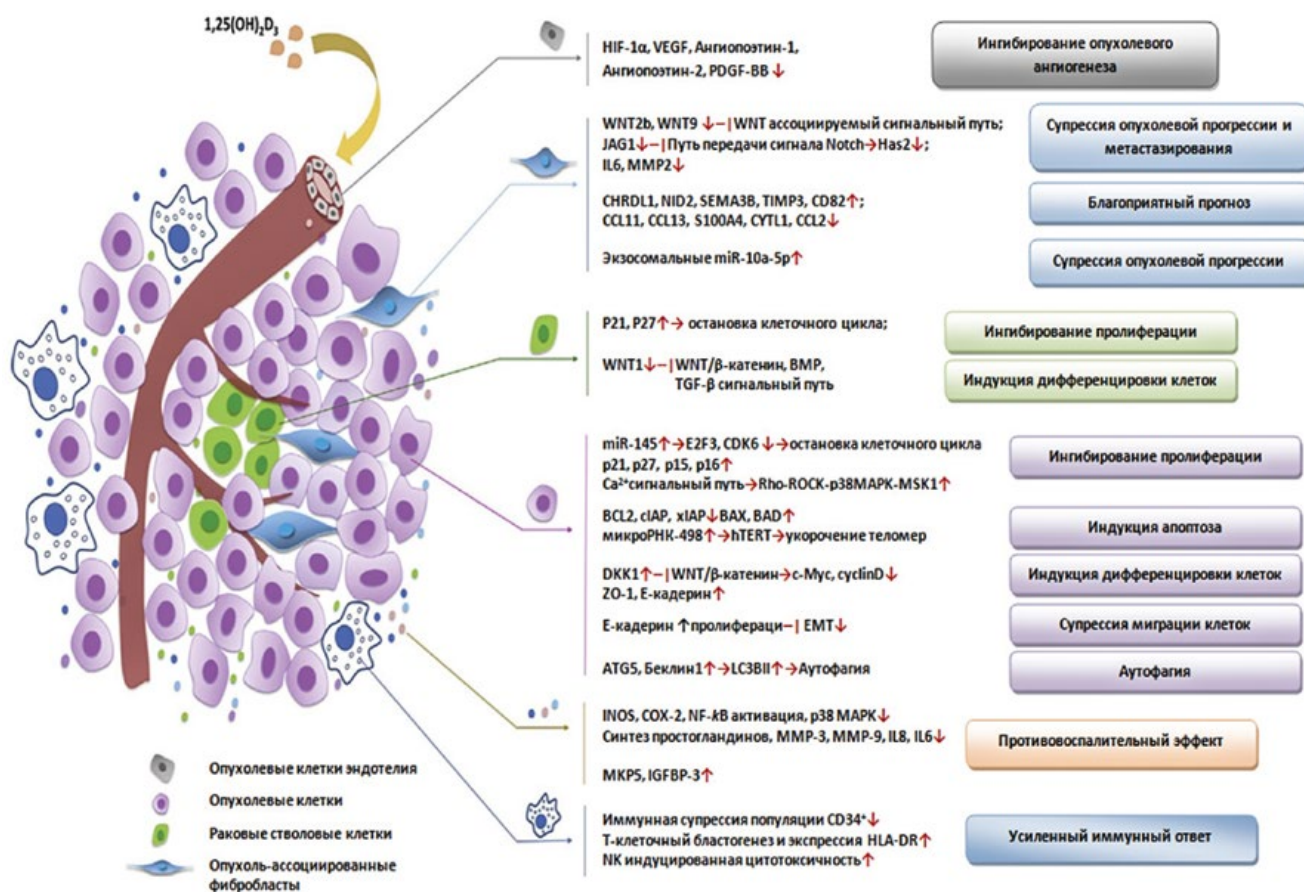


Рисунок 2. Противоопухолевые эффекты 1,25(OH)<sub>2</sub>D в организме.

## Витамин D и канцерогенез

Участие в процессах канцерогенеза 1,25(OH)<sub>2</sub>D реализуются за счет VDR, активность которого опосредует экспрессию целевого гена или негеномных механизмов, связанных с различными сигнальными путями в опухолевых клетках или в опухолевых стволовых клетках. Доказанное антитуморогенное действие 1,25(OH)<sub>2</sub>D включает индукцию остановки клеточного цикла и апоптоза, активацию процессов дифференцировки клеток, аутофагию трансформированных клеток, ингибирование метастазирования опухоли и неоангиогенез. На стадии активного изучения находится вопрос о влиянии 1,25(OH)<sub>2</sub>D на звенья противоопухолевого иммунитета. Схематическое изображение противоопухолевых эффектов 1,25(OH)<sub>2</sub>D в организме (*in vitro* и *in vivo*) представлено на рисунке 2.

Процесс ингибирования пролиферации клеток за счет остановки клеточного цикла играет немаловажную роль в процессах канцерогенеза [32]. Влияние 1,25(OH)<sub>2</sub>D на клеточный цикл реализуется за счет от индукции генов *p53*, *p21* и *p27*. В исследовании A. Saramaki с соавт. (2006) и M. Liu с соавт. (1996) гены *p53*, *p21* и *p27* были идентифицированы как мишени для 1,25(OH)<sub>2</sub>D, а их активация *in vitro* служила фактором остановки клеточного цикла в фазе G1 и, как следствие, ингибирования пролиферации опухолевых клеток [33]. Активация сигнальных путей JNK и ERK1 / 2MAPK, принимающих важное участие в процессах индукции клеточного цикла, посредством 1,25(OH)<sub>2</sub>D [34]. Исследователями обнаруже-

но, что 1,25(OH)<sub>2</sub>D может индуцировать экспрессию *p21* и клеточный цикл в фазе G1 *in vitro* в линии опухолевых клеток верхних отделов желудочно-кишечного тракта [35]. Также в работе авторы резюмировали, что активность *p27* повышается при увеличении концентрации 1,25(OH)<sub>2</sub>D и экспрессии VDR в культуре клеток.

Витамин D и его дериваты способны влиять на апоптоз в культуре опухолевых клеток. 1,25(OH)<sub>2</sub>D-опосредованный апоптоз клеток реализуется через каспазный митохондриально-зависимый путь, в результате которого происходит высвобождение и активация цитохрома c и белка семейства BCL-2, что приводит к подавлению семейства антиапоптотических белков (BCL-XL) и индукции апоптотического белка (такого как BAX, BAK, BAD) [36]. Кроме того, проведенные исследования показали, что 1,25(OH)<sub>2</sub>D может вызывать апоптоз в некоторых линиях злокачественных клеток через подавление активности теломеразы и индукции обратной транскриптазы (hTERT). В эксперименте, проведенном F. Jiang с соавт., 6 дней использования 1,25(OH)<sub>2</sub>D в культуре опухолевых клеток привело к значимому укорочению теломер и, как следствие, гибели злокачественных клеток [37]. В продолжении данного исследования другой группой авторов было отмечено, что подавление hTERT, опосредованное 1,25(OH)<sub>2</sub>D, происходит при активном участии микроR-498, что доказывает влияние витамина D и его дериватов на функции микро-РНК в клетке [38]. В то же время 1,25(OH)<sub>2</sub>D способен ускорять апоптоз, вызванный химиотерапевтическими препара-

Таблица 2  
Сигнальные пути витамина D в канцерогенезе рака поджелудочной железы [53]

| Название кодируемого белка          | Символ  | Локус  | Аллель          | Связь с развитием РПЖ                                                                    |
|-------------------------------------|---------|--------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Витамин D – связывающий белок       | GC      | Инtron | C>G             | Ассоциирован с развитием РПЖ                                                             |
| 25-гидроксивитамин D24-гидроксилаза | CYP24A1 | Инtron | C>T             | Активность коррелирует с риском развития РПЖ                                             |
| Рецептор витамина D                 | VDR     | Экзон  | M>R / M>T / M>K | T-аллель сопряжена с риском развития РПЖ и дифференцировкой опухоли                      |
|                                     |         | Инtron | Не определена   | G-аллель сопряжена с риском развития РПЖ и прогрессией опухоли                           |
|                                     |         | Инtron | Не определена   | G-аллель сопряжена с неблагоприятным прогнозом у пациентов с установленным диагнозом РПЖ |

ми, тем самым усиливая противоопухолевую активность противоопухолевого лечения такими препаратами, как паклитаксел, гемцитабин при лечении РПЖ [39, 40]. В исследованиях *in vitro* установлено, что витамин D в сочетании с цисплатином индуцирует тотальный апоптоз в клеточной линии раков верхних отделов желудочно-кишечного тракта [41]. Данные работы освещают перспективу применения витамина D и его дериватов в комбинированном лечении ЗНО желудочно-кишечного тракта.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что индукция дифференцировки клеток играет одно из ключевых значений в канцерогенезе [42, 43]. Установлено, что 1,25(OH)D является активным дифференцирующим в линии клеток на примере мезенхимальных опухолей системы крови. Его активность способствует дифференцировке миелоидных лейкозных клеток в зрелые миелоидные клетки. В клинических исследованиях данный эффект 1,25(OH)D способствовал улучшению при лечении острых миелоидных состояниях и позволял контролировать заболевание [44, 45]. Кроме того, 1,25(OH)D в исследовании *in vitro* индуцировал дифференцировку в раковых клетках опухолей желудочно-кишечного тракта посредством репрессии передачи сигналов пути – WNT /  $\beta$ -катенин. Нарушение активации передачи сигналов WNT /  $\beta$ -катенин обычно связано с появлением недифференцированных и низкодифференцированных форм рака желудочно-кишечного тракта [46]. 1,25(OH)D-индуцированная транслокация VDR в злокачественно трансформированных клетках ингибирует передачу сигналов пути WNT /  $\beta$ -катенин за счет индукции белка E-кадгерина и ингибитора WNT DKK1, функционируя как многоуровневый супрессор пути передачи сигналов WNT /  $\beta$ -катенин [47]. Известно, E-кадгерин связан с эпителиальным фенотипом раковых клеток, а потеря E-кадгерина приводит к угнетению процессов дифференцировки клеток, а также индуцирует неоангиогенез, миграции и инвазию опухолей [48, 49].

### Витамин D и рак поджелудочной железы

В эксперименте, проведенном G. G. Schwartz с соавт. (2004) на культуре клеток, было показано, что фермент, катализирующий превращение 25(OH)D в активную форму 1,25-дигидрокси витамин D, экспрессируется в клетках протоков поджелудочной железы как в нормальной ткани, так и в тканях аденокарциномы. Таким образом, авторы продемонстрировали, что метаболизм витамина D активно протекает и в патологических тканях,

что может говорить о возможной роли активных форм витамина D в процессах канцерогенеза при РПЖ [50]. В работе E. Albrechtsson с соавт. (2003) авторы при помощи метода полимеразных цепных реакций и иммуно-блоттинга установили, что экспрессия рецептора VDR в линии клеток аденокарциномы поджелудочной железы была значительно ниже, чем в линии нормальных ациноцитов. По мнению авторов, слабая экспрессия VDR способствует снижению противоопухолевого эффекта витамина D в виде снижения его антипролиферативной и иммуностимулирующей функций в тканях ЗНО поджелудочной железы [51]. Регуляторные функции витамина D и его дериватов на уровне генома находятся на стадии изучения. На сегодняшний день в литературе описано несколько сигнальных путей канцерогенеза РПЖ, на которые воздействуют витамин D и его производные (табл. 2).

Указанные сигнальные пути витамина D и веществ, участвующих в его метаболизме, опосредованы кодируемыми белками, которые принимают непосредственное участие в канцерогенезе РПЖ. Клетки РПЖ имеют ряд особенностей, которые обуславливают крайне агрессивное поведение опухоли и резистентность к противоопухолевому лечению. В первую очередь такой особенностью считают наличие десмопластической стромы. Десмопластическая строма морфологические представлена множественным количеством тяжей, состоящих из звездчатых клеток или опухоль-ассоциированных фибробластов (ОАФ), которые синтезируют большое количество волокон коллагена. На сегодняшний день десмопластическая строма расценивается как активная область опухоли, в которой происходит взаимодействие между клетками аденокарциномы и внеклеточным матриксом. Важнейшей особенностью десмопластической стромы опухолей поджелудочной железы является ее непроницаемость для противоопухолевых препаратов. Также десмопластическая стома служит мощным барьером, ограничивающим действие лучевой терапии [52].

В исследовании M. H. Sherman с соавт. отмечена избыточная экспрессия VDR в элементах десмопластической стромы опухолей поджелудочной железы, в частности на мембранах ОАФ. Использование 1,25(OH)D *in vitro* способствовало подавлению секреции факторов, поддерживающих синтез компонентов стромы, включая лиганд WNT (WNT2B), рецептора Notch (JAG1), цитокинов (IL-6) и факторов роста [53]. Также авторы другого исследования сообщили, что активация сиг-

нального пути витамина D ОАФ стромы опухолей поджелудочной железы подавляла передачу определенных экзосомальных компонентов, таких как miR-10a-5p, от ОАФ к клеткам опухоли и, таким образом, нарушала взаимодействие стромы и раковых клеток [54]. Кроме того, в исследовании G. Ferrer-Mayorga с соавт. сообщается, что 1,25(OH)D способен подавлять активность десмопластической стромы посредством ингибирования ОАФ независимо от экспрессии VDR на мембранах клеток опухолевого матрикса, также авторы сообщили, что высокая экспрессия VDR в ОАФ ассоциирована с более длительной общей выживаемостью у пациентов, получающих противоопухолевое лечение [55]. В работе S. Anbil с соавт. коллектив исследователей представил способ модуляции микросреды десмопластической стромы опухолей поджелудочной железы на животной модели при помощи использования фотодинамического воздействия и активации рецептора витамина VDR в ОАФ. Применяемый авторами метод увеличил внутриопухолевое накопление наностабилизированного иринотекана, что способствовало увеличению эффективности противоопухолевого эффекта препарата при снижении вводимой дозы препарата на 75 %. В своей работе авторы резюмировали, что активация VDR на ОАФ в строме опухолей является перспективным направлением научного поиска и может быть использована для повышения эффективности противоопухолевого лечения [56].

Учитывая литературные данные о немаловажной роли дефицита витамина D в патогенезе неоплазий поджелудочной железы, в научном сообществе возник интерес к использованию уровня активных дериватов витамина D в плазме крови как фактора риска развития ЗНО поджелудочной железы. Исследования, направленные на поиск взаимосвязи между концентрацией в плазме крови 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и вероятностью развития рака поджелудочной железы выявили значимую корреляцию между низким уровнем 25(OH)D и риском возникновения этих заболеваний [9, 10]. Первое наблюдение связи между дефицитом витамина D и риском возникновения онкологических заболеваний у населения северных районов в США было опубликовано F. Apperly в 1941 году [4]. В современных крупных наблюдениях изучена роль инсоляции и витамина D в развитии риска заболеваемости раком в зависимости от географических условий. В работе F. Bray с соавт. (2007) авторы оценивали связь между степенью инсоляции, зависящей от географических особенностей проживания людей, приема витамина D и концентрации 25(OH)D в сыворотке крови с риском развития злокачественных новообразований, в том числе РПЖ. В результате исследования авторы пришли к выводу, что заболеваемость РПЖ в экваториальных областях Земли в 3–4 раза ниже, чем в северных регионах планеты. Такую значительную разницу в цифрах заболеваемости авторы объяснили воздействием ультрафиолетового спектра солнечного излучения, которое вызывает синтез витамина D у человека [57]. Эти

результаты подтвердил в своей работе S.B Mohr с соавт. (2010). По данным автора, заболеваемость РПЖ в странах с низким уровнем УФ-излучения выше в 1,5–2,0 раза, чем в южных регионах [58]. Группа авторов под руководством S. Kinoshita, проводя в 2007 году анализ связи между климатическими условиями и заболеваемостью РПЖ, пришла к заключению, что низкий уровень инсоляции и пониженные температуры ассоциированы с повышенным риском заболеваемости РПЖ на территории Японии [59]. В исследовании «случай – контроль», проведенном B. Wolpin с соавт., и включавшем 1618 пациентов, подтверждено, что более высокий уровень циркуляции 25(OH)D связан с более низким риском развития РПЖ [60]. Метаанализ, включавший 25 коррелятивных исследований с участием в общей сложности 1 214 995 пациентов, обнаружил, что прием витаминов, особенно витамина D и витамина B<sub>12</sub>, снижает риск развития РПЖ [61]. Однако метаанализ, проведенный X. Zhang с соавт., не выявил достоверной связи между потреблением витамина D и уровнем 25(OH)D в плазме и риском РПЖ [62]. При анализе информации, полученной при проведении девяти исследований Международного консорциума «случай – контроль» рака поджелудочной железы (PanC4), установлено, что увеличенное потребление витамина D коррелирует с риском развития РПЖ [63]. Полученные противоречивые результаты подчеркивают необходимость дальнейшего рандомизированного клинического исследования приема добавок витамина D. Анализы диагностической значимости уровня 25(OH)D при раннем выявлении ЗНО поджелудочной железы имели противоречивые результаты [10, 11]. В работе Wolpin с соавт. (2012), целью которой было определение связи между концентрацией в плазме крови 25(OH)D и риском развития ЗНО поджелудочной железы, в результате проведенного исследования «случай – контроль», на основании 1167 контрольных случаев в модели логистической регрессии уровень 25(OH)D в плазме был прямо пропорционален вероятности возникновения ЗНО поджелудочной железы. У пациентов при уровне 25(OH)D ниже 50 нмоль/л риск развития ЗНО поджелудочной железы возрастал, а у лиц с уровнем 25(OH)D  $\geq 100$  нмоль/л повышенного риска развития ЗНО поджелудочной железы не отмечали ( $p = 0,03$ ) [10]. В исследовании Stolzenberg-Solomon с соавт. обнаружили, что высокая концентрация 25(OH)D ( $\geq 100$  нмоль/л) была связана со статистически значимым увеличением риском возникновения ЗНО поджелудочной железы. На основании этих результатов авторы пришли к выводу, что следует пересмотреть рекомендации по нормам концентрации витамина D у лиц групп риска развития ЗНО поджелудочной железы [11]. Исследования, проведенные Tran с соавт. (2013), выявили зависимость между ультрафиолетовым излучением, основным источником витамина D, и риском развития ЗНО поджелудочной железы. Авторы сделали вывод о том, что люди, получающие инсоляцию по несколько часов в день, имеют на 30–40% ниже риск ЗНО поджелудочной железы (95% ДИ: 0,37–0,75) [8]. Перспективным представляется из-

учение вопроса о связи между ожирением, сахарным диабетом и витамином D с развитием ЗНО поджелудочной железы. Витамин D участвует в регуляции синтеза, связывания и активации инсулина. Таким образом, недостаток активных форм витамина D способствует снижению чувствительности рецепторов к инсулину на поверхности клеток-мишеней, что приводит к развитию ожирения и сахарного диабета, которые в последнее время признаются факторами риска развития ЗНО поджелудочной железы [64, 65]. В исследовании Larre с соавт. (2007), включавшем 1179 пациенток в постменопаузальном возрасте, на основании множественных логистических моделей регрессии установлено, что низкие значения активных форм витамина D в плазме крови испытуемых коррелировали с риском развития сахарного диабета и ЗНО поджелудочной железы [66].

### Перспективы использования витамина D в лечении РПЖ

Клинические исследования применения кальцитриола в дополнении к схемам химиотерапии выявили дополнительную пользу данного препарата. В исследовании C. D. Blanke с соавт. (2008) при добавлении кальцитриола к доцетакселу у пациентов с местнораспространенной и метастатической формами ЗНО поджелудочной железы у 3 из 25 пациентов удалось достичь частичного ответа, а у 7 больных – стабилизации заболевания. Среднее время до прогрессирования заболевания составило 15 недель, а медиана общей выживаемости – 24 недели. Наблюдаемых нежелательных явлений применения кальцитриола не было. На основании проведенного исследования авторы сделали вывод о том, что применение высоких доз кальцитриола с доцетакселом может увеличивать активность химиотерапии при лечении ЗНО поджелудочной железы [67]. Исследование Light с соавт. (1997), также подтвердило эффект потенцирования химиотерапии препаратом цисплатин при применении витамина D *in vitro* [67]. В крупном метаанализе, проведенном Zhang с соавт. (2017), авторы пришли к выводу о том, что уровень 25(ОН)D в плазме крови связан со смертностью от ЗНО поджелудочной железы без значительной гетерогенности (OR = 0,81; 95 % ДИ: 0,68–0,96). Однако высокий уровень 25(ОН)D в плазме не влияет на риск смертности от ЗНО поджелудочной железы (OR = 1,02; 95 % ДИ: 0,66–1,57). Кроме того, потребление пищевых добавок витамина D не было связано с риском развития ЗНО поджелудочной железы (OR = 1,11; 95 % ДИ: 0,67–1,86). Кроме того, авторы предположили, что контроль уровня 25(ОН)D в плазме крови может быть рекомендован для выявления ЗНО поджелудочной железы [68]. В большинстве проведенных исследований добавление витамина D к схемам противоопухолевого лечения требует постоянного контроля концентрации витамина D в крови пациентов во избежание наступления побочных эффектов от передозировки витамина D [68–72]. Основываясь на данных литературы, можно сделать заключение, что витамин D и его дериваты обладают выраженными противоопухолевыми эффектами, которые могут быть успешно применены в клинической

практике. Проведенное Juiz с соавт. исследование показало, что дериваты витамина D ингибируют пролиферацию ОАФ и снижают секрецию протуморогенных факторов (PGE2), фактора ингибирования лейкемии (LIF) и IL-6 в десмопластической строме опухолей поджелудочной железы [73]. Данная работа проведена на основании более раннего исследования, показавшего, что LIF, который секретируется клетками десмопластической стромы опухолей поджелудочной железы, способствует прогрессированию заболевания и может выступать потенциальной терапевтической мишенью у пациентов с ЗНО поджелудочной железы [74]. Индуцируемый витамином D пептида кателицидин и продукт его метаболизма (LL-37) связан с ростом и активностью раковых стволовых клеток при ЗНО поджелудочной железы [75]. Производное витамина D и его дериватов – препарат парикальцитол активно влияет на иммунную систему у пациентов с ЗНО поджелудочной железы. Пилотное исследование неoadъювантного применения парикальцитола у пациентов с операбельными ЗНО поджелудочной железы показало увеличение миграцию в 10–100 раз Т-клеток в опухоли через 28 дней от начала лечения [76]. Кроме того, в ряде обзоров предлагается использование дериватов витамина D для ингибирования иммуносупрессивной активности стромальных клеток опухоли, что способно улучшить лечение при помощи ингибиторов контрольных точек [77, 78].

### Выводы

Исследования, касающиеся роли витамина D и ЗНО поджелудочной железы имеют научный потенциал. Изучение роли витамина D в канцерогенезе ЗНО поджелудочной железы создает теоретическую базу и, следовательно, предпосылки к разработке специализированных программ раннего выявления ЗНО поджелудочной железы у пациентов групп риска на ранних этапах. Применение витамина D в качестве дополнения к противоопухолевому лечению остается предметом научных дискуссий и требует дальнейшего изучения.

### Список литературы / References

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures: Special section – Pancreatic cancer. Atlanta, GA 2013. [www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2013.html](http://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2013.html).
2. Bikle D.D. Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann NY Acad Sci.* 2016; 1376 (1): 29–52.
3. Holick M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular Disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80 (6 Suppl): 1678S–88S.
4. Appertly F.L. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941; 1: 191–195.
5. Garland C.F., Garland F.C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol.* 1980; 9 (3): 227–31.
6. Giovannucci E., Liu Y., Rimm E.B., Hollis B.W., Fuchs C.S., Stampfer M.J., Willett W.C. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98 (7): 451–9.
7. Eady D.J., Farr C.J., Hennessy B.T. New Roles for Vitamin D Superagonists: From COVID to Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 644298.
8. Tran B., Whiteman D.C., Webb P.M., Fritsch L., Fawcett J., Risch H.A., Lucas R., Pandeya N., Schulte A., Neale R.E. Queensland Pancreatic Cancer Study Group. Association between ultraviolet radiation, skin sun sensitivity and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol.* 2013; 37 (6): 886–92.
9. Melek K.E., Hasan M., Seyda G., Mukremi U., Fatma Y.M., Hasan S. More sunlight exposure may improve the overall survival in patients with pancreas cancer. *Journal of Oncological Sciences.* 2016; 2 (2–3): 73–76.
10. Wolpin B.M., Ng K., Bao Y., Kraft P., Stampfer M.J., Michaud D.S., Ma J., Buring J.E., Sesso H.D., Lee I.M., Rifai N., Cochrane B.B., Wactawski-Wende J., Chlebowski R.T., Willett W.C., Manson J.E., Giovannucci E.L., Fuchs C.S. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21 (1): 82–91.
11. Stolzenberg-Solomon R.Z., Jacobs E.J., Arslan A.A., Qi D., Patel A.V., Helzlsouer K.J., Weinstein S.J., McCullough M.L., Purdue M.P., Shu X.O., Snyder K., Virtamo J., Wilkins L.R.,

- Yu K., Zeleniuch-Jacquotte A., Zheng W., Albanes D., Cai Q., Harvey C., Hayes R., Clipp S., Horst R.L., Irish L., Koenig K., Le Marchand L., Kolonel L.N. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol*. 2010; 172 (1): 81–93.
12. Fleet J.C., DeSmet M., Johnson R., Li Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *Biochem J*. 2012; 441 (1): 61–76.
13. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006; 92 (1): 4–8.
14. Picotto G., Iudat A.C., Bohl L., Tolosa De Talamoni N. Molecular aspects of vitamin D anticancer activity. *Cancer Invest*. 2012; 30 (8): 604–14.
15. Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Звонкова Н.Г., Лукоянова О.А., Семенова Н.Н., Скворцова В.А., Яцык Г.В., Яцык С.П. Роль питания в обеспечении витамином D. *Практическая медицина*. 2017; 5 (106): 15–18.
16. Borovik T.E., Bushueva T.V., Zvonkova N.G., Lukoyanova O.L., Semenova N.N., Skvortsova V.A., Yatsyk G.V., Yatsyk S.P. The role of nutrition in providing vitamin D. *Practical Medicine*. 2017; 5 (106): 15–18.
17. Llor X., Jacoby R.F., Teng B.B., Davidson N.O., Strlin M.D., Brasitus T.A. K-ras mutations in 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic tumors: effects of supplemental dietary calcium and vitamin D deficiency. *Cancer Res*. 1991 Aug; 51 (16): 4305–9.
18. Norman A.W. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*. 2006; 147 (12): 5542–8.
19. Mizwicki M.T., Norman A.W. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal*. 2009; 2 (75): re4.
20. Richard C.L., Farach-Carson M., Rohe B., Nemere L., Meckling K. Involvement of 1,25D3-MARRS (membrane associated, rapid response steroid-binding), a novel vitamin D receptor, in growth inhibition of breast cancer cells. *Exp Cell Res*. 2010; 316 (5):695–703.
21. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., van Eften E., Verstuyf A., Luderer H.F., Lieben L., Mathieu C., Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008; 29 (6): 726–76.
22. Racz A., Barsony J. Hormone-dependent translocation of vitamin D receptors is linked to transactivation. *J Biol Chem*. 1999; 274 (27): 19352–60.
23. Spina C.S., Tangpricha V., Uskokovic M., Adorin L., Maehr H., Holick M.F. Vitamin D and cancer. *Anticancer Res*. 2006; 26 (4A): 2515–24.
24. Haussler M.R., Haussler C.A., Barlik L., Whitfield G.K., Hsieh J.C., Slater S., Jurutka P.W. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in Disease prevention. *Nutr Rev*. 2008; 66 (10(2)): 98–112.
25. Carlberg C., Munoz A. An update on vitamin D signaling and cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020; 1044–579X(20)30114–0.
26. Deeb K.K., Trump D.L., Johnson C.S. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7 (9): 684–700.
27. Slatopolsky E., Dusso A., Brown A. New analogs of vitamin D3. *Kidney Int Suppl*. 1999; 73: 46–51.
28. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020; 12 (7): 2097.
29. Yin K., Agrawal D.K. Vitamin D and inflammatory Diseases. *J Inflamm Res*. 2014; 7: 69–87.
30. Calmarza P., Sanz Paris A., Prieto Lopez C., Llorente Barrio M., Boj Carceller D. Vitamin D levels in patients with recent cancer Diagnosis. *Nutr Hosp*. 2018; 35 (4): 903–908.
31. Seyedalipour F., Mansouri A., Vaezi M., Gholami K., Heidari K., Hadjibabae M., Ghamvazadeh A. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients and Its Adverse Outcome. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017; 11 (3): 209–216.
32. Holick M.F. The vitamin D Deficiency pandemic: Approaches for Diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18 (2): 153–165.
33. Wu G., Fan R.S., Li W., Ko T.C., Brattain M.G. Modulation of cell cycle control by vitamin D3 and its analogue, EB 1089, in human breast cancer cells. *Oncogene*. 1997; 15 (13): 1555–63.
34. Saramaki A., Banwell C.M., Campbell M.J., Carlberg C. Regulation of the human p21(waf1/cip1) gene promoter via multiple binding sites for p53 and the vitamin D3 receptor. *Nucleic Acids Res*. 2006; 34 (2): 543–54.
35. Liu M., Lee M.H., Cohen M., Bommakanti M., Freedman L.P. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D3 leads to the induced Differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes Dev*. 1996; 10 (2): 142–53.
36. Li M., Li L., Zhang L., Hu W., Shen J., Xiao Z., Wu X., Chan F.L., Cho C.H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses gastric cancer cell growth through VDR- and mutant p53-mediated induction of p21. *Life Sci*. 2017; 179: 88–97.
37. Diaz G.D., Paraskeva C., Thomas M.G., Binderup L., Hague A. Apoptosis is induced by the active metabolite of vitamin D3 and its analogue EB 1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells: possible implications for prevention and therapy. *Cancer Res*. 2000; 60 (8): 2304–12.
38. Jiang F., Bao J., Li P., Nicosia S.V., Bai W. Induction of ovarian cancer cell apoptosis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 through the Down-regulation of telomerase. *J Biol Chem*. 2004; 279 (51): 53213–21.
39. Kasiapaa R., Shen Z., Tse A.K., Jinwal U., Tang J., Lungchukiet P., Sun Y., Kruk P., Nicosia S.V., Zhang X., Bai W. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses telomerase expression and human cancer growth through microRNA-498. *J Biol Chem*. 2012; 287 (49): 41297–309.
40. Herishberger P.A., Yu W.D., Modzelewski R.A., Rueger R.M., Johnson C.S., Trump D.L. Calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) enhances paclitaxel antitumor activity in vitro and in vivo and accelerates paclitaxel-induced apoptosis. *Clin Cancer Res*. 2001; 7 (4): 1043–51.
41. Yu W.D., Ma Y., Flynn G. Calcitriol enhances gemcitabine anti-tumor activity in vitro and in vivo by promoting apoptosis in a human pancreatic carcinoma model system. *Cell Cycle*. 2010; 9 (15): 3022–3029.
42. Bao A., Li Y., Tong Y., Zheng H., Wu W., Wei C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and cisplatin synergistically induce apoptosis and cell cycle arrest in gastric cancer cells. *Int J Mol Med*. 2014; 33: 1177–1184.
43. Enane F.O., Saunthararajah Y., Korc M. Differentiation therapy and the mechanisms that terminate cancer cell proliferation without harming normal cells. *Cell Death Dis*. 2018; 9 (9): 912.
44. Jogi A., Vaapil M., Johansson M., Pahlman S. Cancer cell Differentiation heterogeneity and aggressive behavior in solid tumors. *Ups J Med Sci*. 2012; 117 (2): 217–24.
45. Nowak D., Stewart D., Koeffler H.P. Differentiation therapy of leukemia: 3 Decades of Development. *Blood*. 2009; 113 (16): 3655–65.
46. Miyaura C., Abe E., Kuribayashi T., Tanaka H., Konno K., Nishii Y., Suda T. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 induces Differentiation of human myeloid leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1981; 102 (3): 937–43.
47. Hlubek F., Brabletz T., Budczies J., Pfeiffer S., Jung A., Kirchner T. Heterogeneous expression of Wnt/beta-catenin target genes within colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2007; 121 (9): 1941–88.
48. Pendas-Franco N., Garcia J.M., Peña C., Valle N., Palmer H.G., Heinaniemi M., Carlberg C., Jimenez B., Bonilla F., Munoz A., Gonzalez-Sancho J.M. DICKKOPF-4 is induced by TCF/beta-catenin and upregulated in human colon cancer, promotes tumour cell invasion and angiogenesis and is repressed by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Oncogene*. 2008; 27 (32): 4467–77.
49. Pendas-Franco N., Aguilera O., Pereira F., Gonzalez-Sancho J.M., Munoz A. Vitamin D and Wnt/beta-catenin pathway in colon cancer: role and regulation of DICKKOPF genes. *Anticancer Res*. 2008; 28 (5A): 2613–23.
50. Palmer H.G., Gonzalez-Sancho J.M., Espada J., Berciano M.T., Puig I., Baulida J., Quintanilla M., Cano A., De Herreros A.G., Lafarga M., Munoz A. Vitamin D(3) promotes the Differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol*. 2001; 154 (2): 369–87.
51. Schwartz G.G., Eads D., Rao A., Cramer S.D., Willingham M.C., Chen T.C., Jamieson D.P., Wang L., Burnstein K.L., Holick M.F., Koumenis C. Pancreatic cancer cells express 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and their proliferation is inhibited by the prohormone 25-hydroxyvitamin D3. *Carcinogenesis*. 2004; 25 (6): 1015–26.
52. Albrechtsson E., Jonsson T., Moller S., Hoglund M., Ohlsson B., Axelsson J. Vitamin D receptor is expressed in pancreatic cancer cells and a vitamin D3 analogue Decreases cell number. *Pancreatology*. 2003; 3 (1): 41–6.
53. Bulle A., Lim K.H. Beyond just a tight fortress: contribution of stroma to epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Sig Transduct Target Ther*. 2020; 5: 249.
54. Sherman M.H., Yu R.T., Engle D.D. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreaticitis and enhances pancreatic cancer therapy. *Cell*. 2014; 159 (1): 80–93.
55. Kong F., Li L., Wang G., Deng X., Li Z., Kong X. VDR signaling inhibits cancer-associated-fibroblasts' release of exosomal miR-10a-5p and limits their supportive effects on pancreatic cancer cells. *Gut*. 2019; 68 (5): 950–951.
56. Ferrer-Mayorga G., Gomez-Lopez G., Barbachano A., Fernandez-Barral A., Pena C., Pisano D.G., Cantero R., Rojo F., Munoz A., Lariba M.J. Vitamin D receptor expression and associated gene signature in tumour stromal fibroblasts predict clinical outcome in colorectal cancer. *Gut*. 2017; 66 (8): 1449–1462.
57. Bray F., Colombet M., Mery L., Pineros M., Znaor A., Zanetti R., Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publications. 2007; 9.
58. Mohr S.B., Garland C.F., Gorham E.D., Grant W.B., Garland F.C. Ultraviolet B irradiance and vitamin D status are inversely associated with incidence rates of pancreatic cancer worldwide. *Pancreas*. 2010; 39 (5): 669–74.
59. Kinoshita S., Wagatsuma Y., Okada M. Geographical Distribution for malignant neoplasms of the pancreas in relation to selected climatic factors in Japan. *Int J Health Geogr*. 2007; 6: 34.
60. Wolpin B.M., Ng K., Bao Y. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21 (1): 82–91.
61. Liu Y., Wang X., Sun X., Lu S., Liu S. Vitamin intake and pancreatic cancer risk reduction: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (13): e0114.
62. Zhang X., Huang X.Z., Chen W.J. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D intake, and pancreatic cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (38): 64395–64406.
63. Waterhouse M., Risch H.A., Bosetti C., Anderson K.E., Petersen G.M., Bamlet W.R., Cotterchio M., Cleary S.P., Ibiebele T.I., La Vecchia C., Skinner H.G., Strayer L., Bracci P.M., Maisonneuve P., Bueno-de-Mesquita H.B., Zattoni S.Ki W., Lu L., Yu H., Janik-Konczewicz K., Polese J., Serrano D., Neale R.E. Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Vitamin D and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol*. 2015; 26 (8): 1776–83.
64. Maestro B., Davila N., Carranza M.C., Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003; 84 (2–3): 223–30.
65. Stolzenberg-Solomon R.Z., Graubard B.I., Chari S. Insulin, Glucose, Insulin Resistance, and Pancreatic Cancer in Male Smokers. *JAMA*. 2005; 294 (22): 2872–2878.
66. Lappe J.M., Travers-Gustafson D., Davies K.M., Recker R.R., Heaney R.P. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85 (6): 1586–91.
67. Blanke C.D., Beer T.M., Todd K., Mori M., Stone M., Lopez C. Phase II study of calcitriol-enhanced Docetaxel in patients with previously untreated metastatic or locally advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs*. 2009; 27 (4): 374–8.
68. Light B.W., Yu W.D., McElwain M.C., Russell D.M., Trump D.L., Johnson C.S. Potentiation of cisplatin antitumor activity using a vitamin D analogue in a murine squamous cell carcinoma model system. *Cancer Res*. 1997; 57 (17): 3759–64.
69. Zhang X., Huang X.Z., Chen W.J., Wu J., Chen Y., Wu C.C., Wang Z.N. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D intake, and pancreatic cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jun 29; 8 (38): 64395–64406.
70. Melamed M.L., Manson J.E. Vitamin D and cardiovascular Disease and cancer: not too much and not too little? The need for clinical trials. *Women's Health (Lond)*. 2011; 7 (4): 419–424.
71. Vashi P.G., Trukova K., Lammersfeld C.A., Braun D.P., Gupta D. Impact of oral vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels in oncology. *Nutr J*. 2010; 9: 60.
72. Tuohimaa P., Lou Y.R. Optimal serum calcitriol concentration for cancer prevention. *Anticancer Res*. 2012; 32 (1): 373–81.
73. Chiang K., Chen T. Vitamin D for the prevention and treatment of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (27): 3349–3354.
74. Juiz N., Elkaoutari A., Bigonnet M., Gayet O., Roques J., Nicolle R. Basal-like and classical cells coexist in pancreatic cancer revealed by single-cell analysis on biopsy-derived pancreatic cancer organoids from the classical subtype. *FASEB J*. 2020; 34: 12214–28.

74. Shi Y., Gao W., Lytle N.K., Huang P., Yuan X., Dann A. Targeting UF-mediated paracrine interaction for pancreatic cancer therapy and monitoring. *Nature*. 2019; 569: 131–5.
75. Sainz B. Jr., Alcalá S., García E., Sanchez-Ripoll Y., Azevedo M., Cioffi M. Microenvironmental hCAP-18/LL-37 promotes pancreatic Ductal adenocarcinoma by activating its cancer stem cell compartment. *Gut*. 2015; 64: 1921–35.
76. Bigelsen S. Evidence-based complementary treatment of pancreatic cancer: a review of adjunct therapies including paricalcitol, hydroxychloroquine, intravenous vitamin C, statins, metformin, curcumin, and aspirin. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 2003–18.
77. Tan E., El-Rayes B. Pancreatic cancer and immunotherapy: resistance mechanisms and proposed solutions. *J Gastrointest Cancer*. 2019; 50: 1–8.
78. Andricovich J., Perkail S., Kai Y., Casanta N., Peng W., Tzatsos A. Loss of KDM6A activates super-enhancers to induce gender-specific squamous-like pancreatic cancer and confers sensitivity to BET inhibitors. *Cancer Cell*. 2018; 33: 512–26.

Статья поступила: 15.09.21  
Получена после рецензирования: 30.01.22  
Принята в печать: 12.02.22

#### Сведения об авторах

**Моисеенко Владислав Евгеньевич**, к.м.н., врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2<sup>1</sup>. E-mail: tmpr@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5058-8821

**Павловский Александр Васильевич**, д.м.н., г.н.с.<sup>1</sup>. E-mail: prof.pavlovskiy@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3994-1329

**Гранов Дмитрий Анатольевич**, д.м.н., проф., акад. РАН, научный руководитель<sup>1</sup>. E-mail: D.granov@gmail.ru. ORCID: 0000-0002-8746-8452

**Попов Сергей Александрович**, к.м.н., врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2<sup>1</sup>. E-mail: spsergey@inbox.ru. ORCID: 0000-0004-5158-8895

**Соловьева Людмила Александровна**, клинический ординатор кафедры радиологии, хирургии и онкологии<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-7435-8326

**Ковенко Альбина Евгеньевна**, аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии<sup>1</sup>

**Семенов Константин Николаевич**, д.х.н., проф., зав. кафедрой общей и биоорганической химии<sup>2</sup>. E-mail: knsemenov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2239-2044

**Шаройко Владимир Владимирович**, д.б.н., проф., проф. кафедры общей и биоорганической химии<sup>2</sup>. E-mail: knsemenov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3717-0471

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Автор для переписки:** Соловьева Людмила Александровна.  
E-mail: solovyova.lyudmila@gmail.com

#### About authors

**Moiseenko Vladislav E.**, PhD Med, surgeon, oncologist of Dept of Surgery No. 2<sup>1</sup>. E-mail: tmpr@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5058-8821

**Pavlovsky Alexander V.**, DM Sci (habil.), chief researcher<sup>1</sup>. E-mail: prof.pavlovskiy@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3994-1329

**Granov Dmitry A.**, DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, scientific adviser<sup>1</sup>. E-mail: D.granov@gmail.ru. ORCID: 0000-0002-8746-8452

**Popov Sergey A.**, PhD Med, surgeon, oncologist of Dept of Surgery No. 2<sup>1</sup>. E-mail: spsergey@inbox.ru. ORCID: 0000-0004-5158-8895

**Solovyova Lyudmila A.**, resident of Dept of Radiology, Surgery and Oncology<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-7435-8326

**Kovenko Albina E.**, post-graduate student of Dept of Radiology, Surgery and Oncology<sup>1</sup>

**Semenov Konstantin N.**, Doctor of Chem Sci (habil.), professor, head of Dept of General and Bioorganic Chemistry<sup>2</sup>. E-mail: knsemenov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2239-2044

**Sharoiko Vladimir V.**, Doctor of Bio Sci (habil.), professor, professor at Dept of General and Bioorganic Chemistry<sup>2</sup>. E-mail: knsemenov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3717-0471

<sup>1</sup>Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academician A.M. Granov, Saint Petersburg, Russia  
<sup>2</sup>First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Solovyova Lyudmila A. E-mail: solovyova.lyudmila@gmail.com

**Для цитирования:** Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Попов С.А., Ковенко А.Е., Соловьева Л.А., Семенов К.Н., Шаройко В.В., Гранов Д.А. Витамин D и рак поджелудочной железы: влияние на онкогенез, перспективы использования в диагностике и лечении. *Медицинский алфавит*. 2022; (5): 29–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-29-37>.

**For citation:** Moiseenko V. E., Pavlovsky A. V., Popov S. A., Kovenko A. E., Solovyova L. A., Semenov K. N., Sharoiko V. V., Granov D. A. Vitamin D and pancreatic cancer: impact on oncogenesis, prospects for use in diagnosis and treatment. *Medical Alphabet*. 2022; (5): 29–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-29-37>



DOI: 10.33667/2078-5631-2022-5-37-41

## Применение радия-223 в реальной клинической практике

А. В. Фатеева<sup>1</sup>, П. В. Статинов<sup>1</sup>, И. И. Кудрявцева<sup>1</sup>, Е. В. Евтушенко<sup>1</sup>, Р. А. Зук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», г. Красноярск

#### РЕЗЮМЕ

В 2016 году в России зарегистрирован первый радиофармацевтический препарат для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, радий-223, под торговым названием «Ксофиг». Препарат доказал эффективность не только в снижении болевого синдрома у пациентов с костными метастазами, но и в достоверном удлинении общей выживаемости, что сделало его привлекательной опцией лечения для определенной категории пациентов. В статье представлены первые результаты применения Ксофига в Приморском краевом онкологическом диспансере.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак предстательной железы, радионуклидная терапия, радия хлорид, радий-223, метастатический кастрационно-резистентный рак, предстательная железа.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

## Radium-223 in real clinical practice

A. V. Fateeva<sup>1</sup>, P. V. Statinov<sup>1</sup>, I. I. Kudryavtseva<sup>1</sup>, E. V. Evtushenko<sup>1</sup>, R. A. Zukov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Primorsky Cancer Centre, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary n.a. A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia

## SUMMARY

The first radiopharmaceutical drug for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer, Radium-223, was registered in Russia in 2016. The drug has proven its effectiveness not only in reducing pain in patients with bone metastases, but also in significantly lengthening overall survival, which made it an attractive treatment option for a certain category of patients. This article presents the first results of the use of 'Xofigo' in the Primorsky Regional Oncological Centre.

**KEY WORDS:** prostate cancer, radionuclide therapy, radium chloride, radium-223, metastatic castrate-resistant cancer, prostate.

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

**Source of funding:** the authors declare funding for the study from their own funds.

## Введение

В мае 2013 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило радия хлорид ( $^{223}\text{Ra}$ ), радиоактивный агент, излучающий альфа-частицы, как первый в своем классе радиофармацевтический препарат для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) с симптомами метастазами в кости, но при отсутствии висцеральных метастазов. Одобрение было основано на результатах многоцентрового рандомизированного исследования III фазы ALSYMPCA, в которое был включен 921 пациент с мКРРПЖ [1]. Это исследование показало достоверное улучшение общей выживаемости (ОВ) с медианой 14,9 месяца vs 11,3 месяца (ОР = 0,70; 95 % ДИ: 0,058–0,830;  $p < 0,001$ ) для пациентов, получивших терапию радием-223 против плацебо. Помимо увеличения общей выживаемости, у пациентов, получающих радий-223, доказано увеличение времени до наступления симптоматических костных осложнений, к которым относятся симптомные патологические переломы, компрессия спинного мозга, дистанционная лучевая терапия на скелетный очаг либо ортопедическое хирургическое вмешательство (в среднем 15,6 месяца [95 % ДИ: 13,5–18,0] против 9,8 месяца [7,3–23,7]; ОР = 0,66; 95 % ДИ: 0,52–0,83;  $p = 0,00037$ ) [2]. При этом радий-223 продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. Частота гематологической токсичности III–IV степени оказалась низкой и составила 3 % для нейтропении, 6 % – для тромбоцитопении и 13 % – для анемии [1].

После получения весомых доказательств об эффективности радия-223 в качестве самостоятельного лечения возник вопрос о его потенциальной эффективности для этой же категории пациентов, но в комбинации с другими агентами, такими как абиратерон или доцетаксел. Клиническая эффективность и безопасность одновременного назначения радия-223 и абиратерона в комбинации с преднизолоном была оценена в рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании III фазы (исследование ERA-223) у 806 пациентов с бессимптомным или слабо симптомным мКРРПЖ с метастазами в кости. При первичном анализе у пациентов, получавших исследуемую комбинацию, наблюдалась повышенная частота переломов (28,6 % против 11,4 %) и летальных исходов (38,5 % против 35,5 %) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в комбинации с абиратероном. Безопасность и эффективность комбинации радия-223 и агентов, отличных от аналогов гона-

дотропин-рилизинг гормона, не установлены [3]. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что радий-223 не рекомендуется использовать в комбинации с абиратероном вне клинических испытаний. В настоящее время проводятся рандомизированные клинические исследования III фазы, изучающие комбинированное применения радия-223 с энзалутамидом (исследование PEACE III) и радия-223 с доцетакселом в сочетании с преднизолоном (DORA). Результаты данных исследований ожидаются в ближайшее время, поэтому пока вопрос о совместном применении радия-223 с энзалутамидом или доцетакселом остается открытым.

Кроме радия-223, для лечения костных метастазов также применяются бета-излучающие радиофармпрепараты, такие как стронций-89 ( $^{89}\text{Sr}$ ) или самарий-153 ( $^{153}\text{Sm}$ ). Так как у многих пациентов наблюдается мультифокальная боль в костях, системное целенаправленное лечение метастазов в скелете обеспечивает возможность облегчения боли с минимальными побочными эффектами [4]. Тем не менее, в отличие от альфа-излучающего агента радия-223, бета-излучающие агенты не дают преимущества в общей выживаемости и являются исключительно паллиативным лечением.

## Место радия хлорида в клинических рекомендациях

В соответствии с обновленными рекомендациями NCCN (версия 2.2022 от 30 ноября 2021 года) терапия радием-223 рекомендована в любой линии терапии, независимо от предшествующего лечения, но только для пациентов с мКРРПЖ и наличием симптоматических метастазов в кости, а также отсутствием висцерального метастазирования. Важно отметить, что более 90 % пациентов с мКРРПЖ имеют рентгенологическое подтверждение метастазов в кости, которые являются основной причиной смерти, инвалидизации, снижения качества жизни и увеличения стоимости лечения среди этих пациентов [5]. В отличие от многих других видов рака, смерть при РПЖ часто происходит из-за костных метастазов и их осложнений. И хотя, в соответствии с рекомендациями NCCN, терапию радием-223 не относят к категории оптимальных методов лечения, выделяя ее в подгруппу «Полезно в определенных обстоятельствах», не будем забывать, что, обладая уникальным механизмом действия, радий-223 влияет на ОВ, чего на сегодняшний день не показал ни один из радиофармацевтических агентов, а также золендроновая кислота и деносуаб.

В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ 2021 года радий-223 является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с мКРПЖ во второй линии при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, включая подгруппу пациентов с наличием или отсутствием болевого синдрома (вне зависимости от выраженности болевого синдрома), костными поражениями и без висцеральных метастазов.

В практических рекомендациях RUSSCO также отведено отдельное место радия-223 как терапии для пациентов с изолированным поражением костей, при наличии трех и более метастатических очагов.

В гайдлайне ESMO 2020 года есть указание об ограничении использования  $^{223}\text{Ra}$  для пациентов, которые получили по крайней мере две линии системного лечения КРПЖ (абиратерон/энзалутамид и доцетаксел) [6].

Таким образом, на сегодняшний день до конца не определено оптимальное место радия хлорида в последовательности его назначения при лечении пациентов с мКРПЖ. Кроме того, отсутствуют исследования высокого уровня доказательности о его повторном применении. В связи с этим в условиях реальной практики решение о применении радия хлорида принимаются на основании распространенности опухолевого процесса, скорости прогрессирования, сопутствующих заболеваний, предшествующего лечения, наличия симптомов, предпочтений пациентов и доступности препаратов.

### Применения радия хлорида в реальной клинической практике

26 апреля 1986 авария на Чернобыльской АЭС отбросила развитие ядерной медицины в СССР и соответственно в Российской Федерации почти на 30 лет. Радиофобия привела к полному свержению программы по строительству центров ядерной медицины в каждом субъекте СССР, разработка и регистрация радионуклидных препаратов также были приостановлены. И только в 2010 году в «Нормы радиационной безопасности 99/2010» (НРБ) были внесены изменения относительно терапевтических радиофармпрепаратов (РФП), разрешенных к применению на территории России.

Важным изменением стало установление предельной мощности дозы фотонного излучения после введения РФП. Так, в соответствии с НРБ, мощность дозы фотонного излучения на расстоянии 1 м от тела пациента с введенной активностью РФП на выходе из подразделения радионуклидной терапии не должна превышать 3 мкЗв/ч для всех радионуклидов, за исключением Sm-153 и I-131. Мощность дозы фотонного излучения после введения Ra-223 составляет 0,6 мкЗв/ч, что в пять раз меньше допустимой дозы.

Опыт дозиметрических измерений в Приморском онкологическом диспансере показал, что максимальная мощность дозы после введения радия хлорида составила 0,51 скЗв/ч. Для сравнения, выпускная доза для I-131 составляет 20 мкЗв/ч, а для Sm-153–100 мкЗв/час. Более того, стоит отметить, что диапазон действия альфа-ча-

стиц радия хлорида составляет менее 100 мкм (менее 10 диаметров клетки), что минимизирует повреждение здоровых клеток [1]. Таким образом, радия хлорид ( $^{223}\text{Ra}$ ) идеально вписался в требования по радиационной безопасности, действующие в Российской Федерации.

Радий-223 зарегистрирован в России в конце 2016 года. Необходимость расширения доступных высокоэффективных лечебных опций для пациентов с метастатическим раком предстательной железы на базах региональных диспансеров, безусловно, связана с неуклонным ростом заболеваемости рака предстательной железы в стране. Кроме того, согласно ведущим международным руководствам по лечению РПЖ (NCCN, ESMO), пациенты с мКРПЖ в течение болезни должны получить как можно большее число последовательных линий терапии, так как это приводит к наибольшему суммарному выигрышу в общей выживаемости.

В России в 2020 году, по данным института имени П. А. Герцена, рак предстательной железы в структуре заболеваемости мужского населения составляет 14,9%, что всего на 2,0% меньше заболеваемости рака легкого, который занимает лидирующую позицию [7]. Всего в 2020 году впервые выявлено 38 223 случая РПЖ, из них в Приморском крае впервые выявлено 438 случаев. По сравнению с другими регионами Дальневосточного федерального округа, показатель впервые выявленных случаев РПЖ в Приморском крае оказался самым высоким.

Впервые применение радия-223 в Приморском краевом онкологическом диспансере началось в мае 2020 года. Лечение проводится в отделении радионуклидной диагностики (ОРНД), с 2021 года переименованное в отделение радионуклидной диагностики и терапии. Всего с мая 2020 по октябрь 2021 года проведено 326 введений радия-223 65 пациентам. Все пациенты до начала терапии прошли скintiграфию костей скелета, контроль ПСА, клинического анализа крови и щелочной фосфатазы.

Режим дозирования радия-223 составляет 55 кБк на 1 кг массы тела, вводится раз в месяц с интервалом 4 недели. Общее рекомендуемое количество введений – шесть. Объем, который необходимо ввести пациенту, должен быть рассчитан с использованием массы тела пациента (кг), уровня дозировки 55 кБк/кг, концентрации радиоактивности продукта на контрольную дату, поправочного коэффициента распада для коррекции физического распада радия хлорида.

Отбор пациентов для лечения радием осуществлялся на врачебном консилиуме. Все пациенты получали радий-223 во второй или последующих линиях лечения. Если до начала терапии радием пациенты получали энзалутамид или абиратерон, то препарат временно отменялся, при этом не отменялась андрогенная депривация гонадотропным рилизинг-гормоном. Лечение возобновлялось после шести инъекций радия хлорида.

Среди всех пациентов 32 (49,2%) получили шесть инъекций препарата, 3 (4,6%) – более шести введений, 30 (46,1%) по тем или иным причинам получили от одного до пяти введений препарата (среди них 8 пациентов продолжают лечение, у 4 пациентов отменена терапия

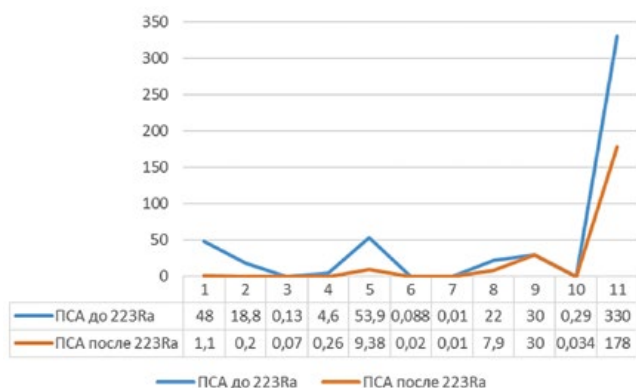


Рисунок 1. Мониторинг ПСА до начала лечения и после.

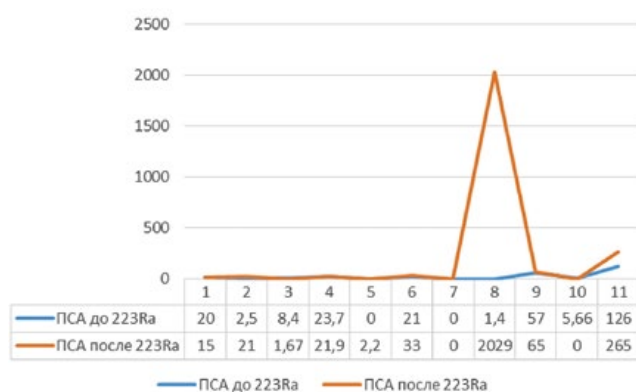


Рисунок 2. Мониторинг ПСА до начала лечения и после.

из-за НЯ, в одном случае наступил летальный исход из-за COVID-19, и нет достоверных данных о причинах неявок на продолжение лечение у 15 пациентов).

Нежелательные явления III–IV степени (анемия, тромбоцитопения, лейкопения) наблюдались в 4 (6,2%) случаях, в 3 случаях из которых произошли летальные исходы. Развитие тяжелой гематологической токсичности произошло в процессе лечения после одного введения ( $n = 1$ ), после двух введений ( $n = 1$ ), после пятого введения ( $n = 1$ ), после шестого введения ( $n = 1$ ).

Прогрессирование в процессе лечения радием было диагностировано в трех случаях, во всех случаях был отмечен рост ПСА, а также диагностированы висцеральные метастазы (в легкие или в печень). У данных пациентов прогрессирование возникло после третьего и четвертого введений, уровень баллов по Глиссону в двух случаях составил 7 баллов, в одном случае – 3 балла. Во всех трех случаях радий применялся в третьей и последующих линиях терапии, а также с целью исключения висцерального метастазирования пациентам выполнялся минимальный объем обследований (рентгенография органов грудной полости, УЗИ органов брюшной полости). На основании этих данных нельзя однозначно сделать вывод о том, что послужило истинной причиной прогрессирования заболевания. Не исключается и факт отсутствия обследования методом компьютерной томографии пациентов с целью исключения висцерального метастазирования до начала лечения радием.

На сегодняшний день стабилизация заболевания сохраняется у 10 пациентов, прошедших все шесть введений радия. Среднее время стабилизации заболевания, на сегодня

нышний день составляет 11 месяцев. Также обращает на себя внимание продолжающееся снижение ПСА. Уровень ПСА до начала лечения радием и после представлен на *рисунке 1*. Все пациенты получали до начала лечения энзалутамид или абиратерон, лечение данными препаратами было возобновлено после окончания курсов терапии радием.

Прогрессирование, наступившее после завершения всего курса терапии радием, наступило у 19 (29,2%) пациентов. Среднее время до наступления прогрессирования во всех случаях составило 2,2 месяца. Примечательно, что у данной группы пациентов не было значительного снижения ПСА после терапии радием (а в одном случае, наоборот, было отмечено резкое повышение ПСА после лечения), что требует дальнейшего изучения. Уровень ПСА представлен на *рисунке 2*.

Летальные исходы наступили у 22 (33,8%) больных мКРРПЖ. Среднее время с момента последнего введения радия до наступления летального исхода составило 3,9 месяца. Среди умерших пациентов в 3 (4,6%) случаях причиной летального исхода стали тяжелые НЯ (гематологическая токсичность III–IV степени), в 1 (1,5%) случае – COVID-19, в 4 (6,2%) случаях – прогрессирование заболевания и в 14 (21,5%) случаях причины летальных исходов неизвестны. Тем не менее отмечено, что во всех этих 14 случаях, в процессе лечения после последнего введения радия хлорида отмечалась гематологическая токсичность в виде анемии I–II степени тяжести.

В целом среди всех пациентов гематологическая токсичность возникала у 29 (44,6%) пациентов. Частота возникновения гематологической токсичности I–II степени составила 38,5%: 3,1% – для лейкопении, 32,3% – для анемии, 3,1% – для тромбоцитопении. А частота нежелательных явлений III–IV степени составила 6,2%, где на лейкопению пришлось 1,5%, на анемию – 6,2%, и на тромбоцитопению – 4,7%, где в 3,7% случаев приходится на панцитопению.

Особый интерес представляет вопрос о повторном введении радия-223. Известны интересные результаты II фазы международного открытого исследования (NCT01934790), опубликованные в 2017 году. Основной целью исследования стала необходимость оценки безопасности повторного лечения радием хлоридом пациентов с мКРРПЖ, которые ранее уже получали полный курс из шести инъекций радия-223. Вторичными конечными точками исследования стали рентгенологическое прогрессирование заболевания, снижение ПСА, общая выживаемость, время до первого симптомного костного события и оценка уровня боли. В исследование включались пациенты, ранее получившие шесть инъекций радия-223, без признаков прогрессирования на момент лечения, имеющие либо радиологическое, либо биохимическое (клиническое) прогрессирование или значительное усиление боли из-за метастазов в кости. Все пациенты, включенные в исследование, получили последнюю инъекцию радия хлорида более 30 дней назад. Пациенты, у которых наблюдались в процессе лечения радием нежелательные явления III или IV степени, во время или после лечения, не соответствовали критериям отбора, как и пациенты с висцеральными метастазами. В результате этого исследования

авторы обнаружили, что повторное лечение радием-223 после прогрессирования заболевания переносится хорошо, с минимальной гематологической токсичностью и низкими показателями рентгенологического прогрессирования костей. Однако эти данные о безопасности отражают только раннюю токсичность из-за ограниченного последующего наблюдения. Медиана ОВ в исследовании при 2-летнем наблюдении составила 24,4 месяца [8].

Учитывая приведенные данные, по решению врачебного консилиума, трем пациентам была предложена повторная терапия радием-223. Лечение назначено через более чем 6 месяцев после последнего введения радия хлорида. В двух случаях при повторном лечении отмечалась анемия I и II степени тяжести. В двух случаях отмечена положительная динамика по снижению уровня ПСА на фоне повторной терапии радием-223. В одном случае отмечено прогрессирование заболевания по повышению уровня ПСА после 11-го введения радия-223. Уровень ПСА представлен на рисунке 3.

## Выводы

Таким образом, опыт нашего региона показал, что применение радия хлорида в реальной клинической практике обладает достаточной безопасностью. Частота нежелательных явлений III–IV степени – низкая, что соответствует результатам клинического исследования ALSYMPCA. Кроме того, мы пришли к выводу, что пациенты, в предшествующей терапии которых применялись доцетаксел или кабазитацел, имеют более высокий риск гематологической токсичности тяжелой степени в отличие от пациентов, получавших до радия-223 энзалутамид или абиратерон. Пациентам, которые прошли до назначения радия-223 химиотерапию доцетакселом или кабазитацелом, необходим интервал не менее 4–6 недель перед применением радия хлорида для нормализации костномозгового кроветворения. Безусловно важным фактором в процессе лечения является мониторинг клинического анализа крови, который должен проводиться еженедельно на амбулаторном этапе по аналогии с мониторингом крови при проведении цитостатической химиотерапии.

Важный аспект эффективности терапии радием – это снижение болевого синдрома, что отмечено в 92,3% случаев у наших пациентов. Конечно, болевой синдром влияет на качество жизни пациента, при этом его снижение наблюдалось довольно быстро (уже после первого-второго введения). До конца остается неясным, какая группа

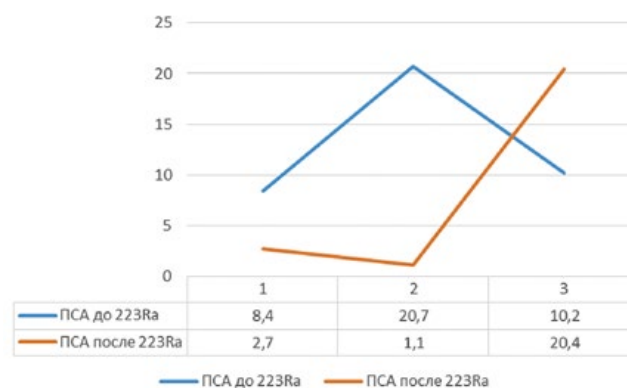


Рисунок 3. Уровень ПСА.

пациентов получает наибольший выигрыш от терапии радием, о чем свидетельствуют неоднозначные показатели динамики ПСА и время до прогрессирования заболевания. Полученные нами данные требуют последующего тщательного анализа и говорят о необходимости дальнейшего наблюдения за пациентами.

## Список литературы / References

1. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. 2013, N Engl J Med, 369 (3): 213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
2. Oliver Sartor, Robert Coleman, Sten Nilsson, Daniel Heinrich. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. 2014, Lancet Oncology, 15 (7): 738–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
3. Matthew Smith, Chris Parker, Fred Saad, Kurt Miller. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. 2019 Mar, Lancet Oncology, 20 (3): 408–419. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30860-X.
4. Neeta Pandit-Taskar, Maria Batraki, Chaitanya R Divgi. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. 2004, Journal of Nuclear Medicine, 45 (8): 1358–65.
5. Roodman G. David. Mechanisms of Bone Metastasis. 2004, The New England Journal of Medicine, 350: 1655–1664. DOI: 10.1056/NEJMr030831.
6. C. Parker, E. Castro, K. Fizazi. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2020, Annals of Oncology, DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011
7. А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзодов. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Москва: М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава, 2021. 252 с. ISBN 978–5–85502–268–1.
8. A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzodov. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: M.: MNIOL im. P. A. Gertsen – branch of NMIs Radiology, 2021. 252 p. ISBN 978–5–85502–268–1.
9. O. Sartor, D. Heinrich, N. Mariados, M. J. Mendez Vidal. Re-treatment with radium-223: first experience from an international, open-label, phase I/II study in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. 2017, Annals of Oncology, 2464–2471. DOI: 10.1093/annonc/mdx333.

Статья поступила: 23.01.22  
Получена после рецензирования: 24.02.22  
Принята в печать: 02.03.22

## Сведения об авторах

**Фатеева Анастасия Валерьевна**, врач-онколог, зам. главного врача по медицинской части<sup>1</sup>. E-mail: ralise@bk.ru. ORCID: 0000-0001-9413-367X  
**Статинов Павел Викторович**, зав. отделением радионуклидной диагностики<sup>1</sup>  
**Кудрявцева Ирина Ивановна**, врач-методист<sup>1</sup>  
**Евтушенко Елена Владимировна**, зам. гл. врача по клинко-экспертной работе<sup>1</sup>  
**Зуков Руслан Александрович**, гл. врач<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-7210-3020

<sup>1</sup>ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток  
<sup>2</sup>ГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А. И. Крыжановского», г. Красноярск

Автор для переписки: Фатеева Анастасия Валерьевна. E-mail: ralise@bk.ru

Для цитирования: Фатеева А. В., Статинов П. В., Кудрявцева И. И., Евтушенко Е. В., Зуков Р. А. Применение радия-223 в реальной клинической практике. Медицинский алфавит. 2022; (5): 38–41. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-37-41

## About authors

**Fateeva Anastasia V.**, oncologist, deputy chief medical officer<sup>1</sup>. E-mail: ralise@bk.ru. ORCID: 0000-0001-9413-367X  
**Statinov Pavel V.**, head of Dept of Radionuclide Diagnostics<sup>1</sup>  
**Kudryavtseva Irina I.**, methodologist<sup>1</sup>  
**Evtushenko Elena V.**, chief physician for clinical and expert work<sup>1</sup>  
**Zukov Ruslan A.**, chief physician<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-7210-3020

<sup>1</sup>Primorsky Cancer Centre, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary n.a. A. I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author: Fateeva Anastasia V. E-mail: ralise@bk.ru

For citation: Fateeva A. V., Statinov P. V., Kudryavtseva I. I., Evtushenko E. V., Zukov R. A. Radium-223 in real clinical practice. Medical Alphabet. 2022; (5): 38–41. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-37-41

# Онкопластические и органосохраняющие резекции молочной железы при раке

Е. А. Рассказова<sup>1</sup>, А. Д. Зикиряходжаев<sup>1,2,3</sup>, А. Д. Каприн<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы данные литературы о органосохраняющих и онкопластических резекциях молочной железы при раке. Органосохраняющие операции выполняли у пациенток со стадией I–IIA, сравнивая результаты лечения с пациентками после радикальных мастэктомий. Онкопластические резекции применяют для достижения хороших эстетических результатов при операбельном и местнораспространенном раке молочной железы, а также при такой эстетически неблагоприятной локализации опухолевого узла в молочной железе, которая заведомо приведет к неудовлетворительным косметическим результатам при классической органосохраняющей операции. В последние годы появился термин «экстремальная онкопластическая резекция», при которой расширились показания к выполнению органосохраняющих операций, а именно – при мультицентричности, мультифокальности и размере опухолевого узла более 50 мм стало возможным выполнять онкопластические резекции. Данные операции повышают качество жизни у пациенток РМЖ и являются методом реабилитации.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак молочной железы, органосохраняющие операции, онкопластические операции, экстремальные онкопластические операции, рецидив, реабилитация, хирургическое лечение.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Oncoplastic and organ-preserving resections of mammary gland in cancer

E. A. Rasskazova<sup>1</sup>, A. D. Zikiryakhodzhayev<sup>1,2,3</sup>, A. D. Kaprin<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

## SUMMARY

The article analyzes the literature data on organ-preserving and oncoplastic breast resections in cancer. Organ-preserving operations were performed in patients with stage I–IIA, comparing the results of treatment with patients after radical mastectomies. Oncoplastic resections are used to achieve good aesthetic results with operable and locally advanced breast cancer, as well as with such an aesthetically unfavorable localization of the tumor node in the mammary gland, which will obviously lead to unsatisfactory cosmetic results with classical organ-preserving surgery. In recent years, the term extreme oncoplastic resection has appeared, in which the indications for performing organ-preserving operations have expanded, namely, with multicentricity, multifocality and a tumor node size of more than 50 mm, it has become possible to perform oncoplastic resections. These operations improve the quality of life in breast cancer patients and are a method of rehabilitation.

**KEY WORDS:** breast cancer, organ-preserving operations, oncoplastic operations, extreme oncoplastic operations, relapse, rehabilitation, surgical treatment.

**CONFLICT OF INTERESTS.** The authors declare no conflict of interest.

Рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день занимает первое место в структуре онкологических заболеваний среди женской популяции. В 2019 году доля РМЖ среди всех злокачественных новообразований составила 18,3%, при этом удельный вес злокачественных новообразований, выявленных в I–II стадии, из числа впервые выявленных в России – 71,8%, III стадии – 20,2%, за 2019 год впервые выявлен РМЖ у 66990 пациенток [1].

В настоящее время при начальных стадиях РМЖ применяют органосохраняющие операции (ОСО) с исследованием сторожевого лимфатического узла. Это стало возможным благодаря многочисленным исследованиям,

которые сравнили ОСО и радикальные мастэктомии, где не было выявлено существенных различий в безрецидивной и общей выживаемости больных.

Так, по данным M. Lagendijk *et al.*, 2018 году в Нидерландах сравнили группу пациенток с ОСО и группу с радикальной мастэктомией за большой период, в исследование вошло 129692 пациентки. Результаты этого исследования подтверждают, что выживаемость при РМЖ была выше для ОСО, чем при мастэктомии, в анализе 129692 пациенток с 1999 по 2012 год. Анализ подгрупп показал лучшую выживаемость при ОСО по сравнению с мастэктомиями и прежде всего среди

пациенток в возрасте до 50 лет, пациенток без сопутствующих заболеваний и пациенток, получавших химиотерапию [2].

Еще в 80-х годах XX века было доказано в исследовании NSABP B-04 на 1851 пациентке с группами из мастэктомии, ОСО и ОСО с лучевой терапией за 25 лет наблюдения, что показатели общей выживаемости одинаковы. Кумулятивная частота рецидивов опухоли ипсилатеральной молочной железы составила 14,3% у женщин, перенесших ОСО и лучевую терапию, по сравнению с 39,2% у женщин, перенесших ОСО без облучения ( $p < 0,001$ ) [3].

В исследовании M. Lagendijk *et al.* появились данные, что выживаемость пациенток после ОСО выше по сравнению с группой пациенток после радикальной мастэктомии, в данном исследовании решили подтвердить эту информацию.

Группы разделили на две временные когорты – когорту 1999–2005 и когорту 2006–2012 годов из-за различий в системной терапии.

Окончательная популяция исследования состояла из 129692 пациентов: 60381 пациент в когорте 1999–2005 и 69311 – в когорте 2006–2012 годов. В когорте 1999–2005 годов 52% пациентов получали ОСО по сравнению с 60% в когорте 2006–2012.

В группе 1999–2005 годов при ОСО умерли 8915 из 31413 (28,4%) пациентов, из которых 4517 (50,7%) умерли от РМЖ. В группе мастэктомии умерли 13960 из 28968 (48,2%) пациентов, из которых 7320 (52,4%) умерли от РМЖ.

В группе 2006–2012 годов при ОСО умерли 3702 из 41580 (8,9%), из которых 1841 (49,7%) умерли от РМЖ. В группе мастэктомии умерли 5504 из 27731 (19,8%) пациента, из которых 2666 (48,4%) умерли от РМЖ. Средняя продолжительность наблюдения составила 6,0 и 5,9 года для группы ОСО и мастэктомии соответственно. В группе ОСО – примерно на 25% лучшие показатели общей выживаемости, чем мастэктомия, после коррекции всех идентифицируемых факторов, влияющих на результат. ОСО является предпочтительным вариантом лечения РМЖ стадий cT1–2N0–1. Подгруппы, которые могут получить наибольшую пользу от ОСО (когда подходят оба метода лечения), это пациенты старше 50 лет, пациенты с сопутствующими заболеваниями и пациенты, не получавшие химиотерапию, независимо от гормонального статуса или статуса рецептора HER2 [2].

Чистые края резекции молочной железы – это признак радикальной ОСО.

A. Lombardi (2019) описал положительные края резекции молочной железы R1, которые выявили в 10,2% (147 случаев из 1440). Общая 5 и 10-летняя выживаемость составила 95 и 89%. Разницы в смертности и частоте рецидивов между пациентами R0 и R1 не обнаружено. Половине пациентов из группы R1 была выполнена резекция краев, а другой половине – мастэктомия. Зависимость выявлена от возраста, гистологического типа опухолевого узла, размера, мультифокальность достоверно коррелировали со статусом R1 [4].

K. Wimmer оценил края резекции молочной железы после НАПХТ в новых границах в случае полного ответа pCR, сравнив группы  $R \leq 1$  мм,  $R > 1$  мм и оценив безрецидивную, а также общую выживаемость. Ретроспективно проанализи-

ровали данные 406 пациенток с 1994 по 2014 год в двух австрийских центрах, время наблюдения составило 84,3 месяца, 5-летняя безрецидивная выживаемость ( $R \leq 1$  мм – 94,2%,  $R > 1$  мм – 90,6%;  $p = 0,940$ ), 5-летняя общая выживаемость ( $R \leq 1$  мм – 85,1%,  $R > 1$  мм – 88,0%;  $p = 0,236$ ) достоверно не выявлено различий между шириной краев резекции [5].

В исследование C. Rahmeyer включена 101 пациентка с реоперациями после выявления R1. Состояние краев резекции остается важным фактором, определяющим рецидив инвазивного РМЖ и протоковой карциномы *in situ*. Автор сравнил количество положительных краев с показателями остаточной опухоли после второй реоперации на молочной железе.

Первая группа включала резекцию молочной железы, а реоперация – это мастэктомия. Во второй группе в первую очередь была выполнена подкожная мастэктомия с последующей вторичной операцией.

В пределах первой группы у 22,7% не было обнаружено остаточной опухоли после реоперации. Из второй группы 54,3% пациенток не имели остаточной опухоли. В результате 45,7% пациентов потребовалось повторное иссечение для достижения статуса R0 [6].

При большом объеме удаляемых тканей молочной железы страдает эстетический результат хирургических вмешательств, и для улучшения эстетических результатов стали использовать методику онкопластических резекций [7].

Онкопластические резекции (ОПР) – это хирургия сочетания онкологических и пластических методик для улучшения эстетических результатов, но с обязательным радикализмом операции у пациенток РМЖ [2]. Впервые термин был предложен в 1994 году W. P. Audtresh [9].

ОПР применяют при большом размере опухолевого узла, при мультицентричности РМЖ, а также, если выполняют симметризирующую операцию на контралатеральной молочной железе, то достигают хорошие и отличные эстетические результаты, а также, по данным литературы, ширина краев резекции при ОПР больше, чем при ОСО.

Известно много методик ОПР, одна из классификаций предложена K. B. Clough и разделила ОПР на два уровня: первый подразумевает удаление ткани молочной железы менее 20%, второй – удаление тканей больше 20% и необходимость восстановления объема с помощью маммопластических методов или привнесение тканей из вне.

Другая классификация основана на методах, которые применяют для восстановления ткани молочной железы после органосохраняющих операций:

- 1) перемещение объема за счет тканей молочной железы, САК;
- 2) замещение объема – аутологичная ткань из внемаммарного участка (ТДЛ, торакоэпигастральный лоскут) [10].

По данным L. Niinikoski *et al.* (Финляндия), изучивших 1800 пациенток с диагнозом РМЖ, которые включали 1707 пациенток с инвазивным РМЖ и 93 случая cancer *in situ* с 2010 по 2012 год, объем хирургического лечения следующий – резекции молочной железы в 1189 (66,1%), разные варианты ОПР – 611 (33,9%) случаев. При этом пациентки с ОПР чаще представлены мультифокальными ( $p < 0,001$ ), были моложе ( $p < 0,001$ ), а их опухоли были более агрес-

сивными в соответствии с гистологической степенью ( $p < 0,001$ ), Т-стадией ( $p < 0,001$ ), Ki-67 ( $p < 0,001$ ) и статусом лимфатических узлов ( $p < 0,001$ ). Различий по краям резекции ( $p = 0,578$ ) или частоте повторных операций ( $p = 0,430$ ) между группами не выявлено. В общей сложности 152 (8,4%) пациента были повторно прооперированы из-за положительного края резекции, 96 (8,1%) – в традиционной, 56 (9,2%) – в онкопластической группе. Среднее время наблюдения составило 75 (2–94) месяцев. Не было различий в локальной безрецидивной выживаемости между традиционной и онкопластической группами ( $p = 0,172$ ). Это несмотря на то, что при выполнении ОНР группа пациенток отличалась от классических резекции стадией заболевания, более агрессивными молекулярно-биологическими типами РМЖ, а также мультифокальностью опухолевых узлов [11].

I. Behluli *et al.* сравнили ОСО (291 пациентка) и ОНР (52 пациентка) – группы сравнимы по возрасту, стадиям, гистологическим характеристикам, данные пациентки набраны за 2 года (2012–2014). Край резекции был больше в группе ОНР (7 мм), чем в группе ОСО (3 мм). Частота повторного иссечения в группе ОНР (8%) была значительно ниже, чем в группе ОСО (31%) [12].

В настоящее время края резекции молочной железы в международных руководствах рекомендуют «без чернил на опухоли» в случае инвазивного рака молочной железы. Эти рекомендации основаны на большом метаанализе, который продемонстрировал более высокую частоту местных рецидивов у пациентов с опухолями, соприкасающимися с краем, отмеченным чернилами [13].

Метаанализ Vicini *et al.* с участием более 55302 женщин показал, что край резекции  $\geq 2$  мм был связан с 56%-ным снижением частоты рецидивов ипсилатерального рака молочной железы. Средний срок наблюдения составил 7,2 года. Средний возраст когорты составлял 55 лет, 74% пациентов имели опухоли T1, а 72% – отрицательные лимфоузлы. Частота местного рецидива для пациентов с R1 составила 10,3% по сравнению с 3,8% для пациентов с R0, определяемыми как отсутствие опухоли на чернилах или более широких пределах ( $p < 0,001$ ). Общая частота местных рецидивов снизилась по мере увеличения расстояния края от опухолевого узла: 7,2% для пациентов с краем 0–2 мм, 3,6% для полей 2–5 мм (3,6%) и 3,2% для полей шириной более 5 мм ( $p < 0,001$  для каждого). Использование эндокринной терапии связано со снижением количества местных рецидивов в одномерных моделях, но не в многомерных анализах. Данный метаанализ показал, что ширина края 2 мм или больше связана с более низким риском рецидива в молочной железе, чем менее 2 мм [14].

Исследование F. Fitzal *et al.* включило 3177 пациентов из 15 различных учреждений в восьми странах (Австрия [ $n = 824$ ], Бразилия [ $n = 54$ ], Германия [ $n = 728$ ], Венгрия [ $n = 50$ ], Литва [ $n = 284$ ], Швеция [ $n = 313$ ], Швейцария [ $n = 682$ ], Великобритания [ $n = 242$ ]), при этом 960 ОНР, а ОСО – у 2217 пациенток; 27% были в возрасте до 50 лет и 19% – старше 70 лет; 16% пациентов получали неоадьювантную химиотерапию. Размер опухоли в 40% случаев составлял  $\geq 2$  см. Ширина края различалась между двумя группами: в 17%  $< 1$  мм в группе ОСО по сравнению с 6% в группе ОНР ( $p = 0,001$ ), как и количество повторных резекций

из-за R1 (11% при ОСО против 7% при ОНР;  $p = 0,025$ ). Во время наблюдения у 3,8% ( $n = 119$ ) пациентов развился местный рецидив, у 2,3% ( $n = 72$ ) развился регионарный рецидив и у 8,8% ( $n = 253$ ) выявлены отдаленные метастазы. 278 (8,8%) пациентов умерли за период исследования. Частота 5-летних отдаленных метастазов составила 7,3% в группе ОСО и 7,6% – в группе ОНР ( $p = 0,716$ ), тогда как 5-летняя частота регионарных рецидивов составила 1,7 и 1,8% соответственно ( $p = 0,965$ ). Этот ретроспективный многоцентровый анализ 3177 пациентов с раком молочной железы, пролеченных в 15 различных учреждениях, не продемонстрировал значительных различий в локальной безрецидивной выживаемости при сравнении онкопластической хирургии большого объема с ОСО. Однако онкопластическая операция большого объема увеличила ширину свободного от опухоли края и значительно сократила количество повторных эксцизий из-за R1. Известно, что ОНР увеличивают ширину свободного от опухоли края и снижают частоту повторных операций. В проспективном нерандомизированном контролируемом исследовании (iTOP1) продемонстрировано, что ОНР, выполняемые для больших опухолей молочной железы, приводят к аналогичным показателям самооценки груди и аналогичному качеству жизни по сравнению с ОСО, демонстрируя, что стадия заболевания не влияет на качество жизни в долгосрочной перспективе. Продолжаются дискуссии и ограниченные данные относительно оптимальных границ резекции после неоадьювантной химиотерапии. В данном исследовании не обнаружили существенной разницы в отношении местных рецидивов у женщин с неоадьювантной химиотерапией и без нее (4,9% против 3,4%;  $n = 1920$ ). Таким образом, наши данные подтверждают текущие доказательства того, что «отсутствие чернил на опухоли» является подходящей шириной границы также у пациентов, получающих неоадьювантную химиотерапию [11]. Новый термин ОНР появился в 2015 году – «экстремальная онкопластика» – это операция по сохранению груди с использованием методов онкопластики у пациенток, которым, по мнению большинства врачей, требуется мастэктомия (M.J. Silverstein, 2015).

Как правило, это большие мультифокальные или мультицентричные опухоли более 5 см. В исследовании были включены 66 пациенток с мультифокальными, мультицентричными или местнораспространенными опухолями размером более 50 мм. Всем пациенткам выполнены ОНР. Контрольная группа включала 245 пациенток с унифокальными или мультифокальными опухолями размером меньше 50 мм. Шесть из 66 (9,1%) пациенток в группе экстремальной ОНР подверглись повторному иссечению для достижения R0, а 4 (6,1%) пациентам выполнили мастэктомию. В контрольной группе 17 из 245 (6,9%) выполнили резекцию краев, а мастэктомию – в 1 (0,4%) случае.

При медиане наблюдения 24 месяца у 3 (1,2%) пациентов из 245 возник местный рецидив, а в группе экстремальной ОНР в 1 (1,5%) из 66 случаев. Экстремальная онкопластика – новая концепция при местнораспространенном операбельном РМЖ. Экстремальная онкопластика раздвигает границы органосохраняющих операций и является альтернативой мастэктомии [15].

F. Savioli (2021) – за 11 лет в группу экстремальных ОНР вошло 50 пациенток РМЖ. У 9 (18%) пациентов

были края резекции R1, из которых трем было выполнено повторное иссечение краев, а у шести выполнена мастэктомия.

Среднее время наблюдения составило 62 (6–165) месяца. Минимальный срок наблюдения 49 пациентов – 13 месяцев. В течение этого периода у пяти пациентов развились отдаленные метастазы, из которых у одной также развился местный рецидив, диагностированный во время метастатического проявления. Таким образом, рецидив выявлен в 2 % случаев; 4 (8 %) пациентки умерли во время наблюдения из-за прогрессирования РМЖ [16].

Ch. В. Koppiker (2019) сообщает о 39 пациенток, в исследовании из которых у 36 был односторонний и у трех – двусторонний РМЖ. Средний возраст составил 47,2 года. Средний размер опухолевого узла составлял 75 мм. 17 (43,6 %) пациенток получали НАПХТ; ни один из них не достиг полного клинического ответа. 28 (71,8 %) пациенткам была назначена адъювантная химиотерапия. Никаких серьезных осложнений или местных рецидивов не наблюдалось. Отличные эстетические показатели наблюдали у пациенток, перенесших экстремальные ОПР через 12 месяцев наблюдения [17].

В последующем число сторонников данного вида ОПР будет увеличиваться, но, безусловно, размер молочной железы для данного вмешательства должен быть достаточным для удаления больших объемов ткани молочной железы.

## Заключение

За последние годы в онкологии РМЖ отмечена тенденция роста выполняемых ОСО и ОПР. Это связано с улучшением диагностических методов обследования молочной железы. Благодаря разным методикам неоадъювантной лекарственной терапии (гормонотерапии, таргетной терапии, химиотерапии) после достижения полной или частичной регрессии местнораспространенных форм РМЖ или начальных форм РМЖ, но с потенциальным плохим прогнозом за счет молекулярно-биологических типов (тройной негативный, неломинальный Her2-позитивный) возможно выполнение ОСО и ОПР.

Выполнение органосохраняющих операций у больных РМЖ является методом реабилитации, улучшает качество жизни пациенток. Несомненно, рост числа данных вмешательств будет преобладающим в последующие годы.

## Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Москва, 2020. 239 с.  
Kaprın A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2019. Moscow, 2020. 239 p.
2. Legendijk M., Maaren M.C., Saadatmand S., Strobbe L.A. et al. Breast conserving therapy and mastectomy revisited: Breast cancer-specific survival and the influence of prognostic factors in 129,692 patients. *Int J Cancer*. 2018 Jan 1; 142 (1): 165–175. DOI: 10.1002/ijc.31034.
3. Fisher B., Anderson S., Bryant J., et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–41.
4. Lombardi A., Pastore E., Maggi S., Stanzani G., Vitale V., Romano C., Bersigotti L., Vecchione A., Amanti C. Positive margins (R1) risk factors in breast cancer conservative surgery. *Breast Cancer: Targets and Therapy* Volume 11: 2019: 243–248.
5. Wimmer K., Bolliger M., Bago-Horvath Z., Steger G., Kauer-Dorner D., Helfgott R., Gruber C., Moirfar F., Miftlböck M., Fitzal F. Impact of Surgical Margins in Breast Cancer After Preoperative Systemic Chemotherapy on Local Recurrence and Survival. *Ann Surg Oncol* 2020 May; 27 (5): 1700–1707.
6. Pahmeyer C., Schaback A., Ratiu D., Thangarajah F., Ludwig S., Gruetner B., Mallmann P., Maiter W., Warm M., Eichler Ch. Occurrence of Residual Cancer Within Re-Excisions After Subcutaneous Mastectomy of Invasive Breast Cancer and Ductal Carcinoma in Situ – A Retrospective Analysis In Vivo Jul-Aug 2020; 34 (4): 2015–2019.
7. Schwartz G.F., Veronesi U., Clough K.B., et al. Consensus conference on breast conservation. *J Am Coll Surg*. 2006; 203: 198–207.
8. Егоров Ю.С., Дзотзов А.К. Онкопластическая резекция в хирургическом лечении рака молочной железы. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2016; Т. 19, № 2 (57): 49–56.  
Egorov Yu.S., Dztotzov A.K. Oncoplastic resection in surgical treatment of breast cancer. *Issues of reconstructive and plastic surgery*. 2016; Vol. 19, No. 2 (57): 49–56.
9. Кириллова Е.Л., Сидоров М.А. Онкопластические подходы в хирургии рака молочной железы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2015. № 3: 86–91.  
Kirillova E.L., Sidorov M.A. Oncoplastic approaches in breast cancer surgery. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2015. No. 3: 86–91.
10. Рябчиков Д.А., Воронников И.К., Дудина И.А., Казаков А.М., Денчик Д.А. Актуальные вопросы онкопластической органосохраняющей хирургии рака молочной железы // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2019; 178 (5): 36–46.  
Ryabchikov D.A., Voronnikov I.K., Dudina I.A., Kazakov A.M., Denchik D.A. Topical issues of oncoplastic organ-preserving breast cancer surgery. *Bulletin of Surgery n.a. I.I. Grekov*. 2019; 178 (5): 36–46.
11. Niinikoski L., Leidenius M., Vaara P., Voynov A., Heikkilä P., Mattson J., Meretoja T. Resection margins and local recurrences in breast cancer: Comparison between conventional and oncoplastic breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Jun; 45 (6): 976–982.
12. Behluli L., Le Renard P.-E., Rozwag K., Oppelt P., Kaufmann A., Schneider A. Oncoplastic breast surgery versus conventional breast-conserving surgery: a comparative retrospective study. *ANZ J Surg*. 2019 Oct; 89 (10): 1236–1241.
13. Fitzal F., Bolliger M., Dunkler D., et al. Retrospective, Multicenter Analysis Comparing Conventional with Oncoplastic Breast Conserving Surgery: Oncological and Surgical Outcomes in Women with High-Risk Breast Cancer from the OPBC-01/ITOP2 Study. *Ann Surg Oncol* [2021]. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10809-1>
14. Shah C.V.V., Sayles H., Recht A., Vicini F. Appropriate margins for breast conserving surgery in patients with early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Research* 2018;78 (4 Suppl): GS5–01.
15. Silverstein M.J., Savalia N., Khan S., Ryan J. Extreme oncoplasty: breast conservation for patients who need mastectomy. *Breast J*. 2015; 21 (1): 52–59.
16. Savioli F., Seth S., Morrow E., Doughty J., Stallard Sh., Malyon A., Romics L. Extreme Oncoplasty: Breast Conservation in Patients with Large, Multifocal, and Multicentric Breast Cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2021 May 25; 13: 353–359. DOI: 10.2147/BCTT.S296242.
17. Koppiker Ch.B., Noor A.U., Dixit S., Busheri L., Sharan G., Dhar U., Allampati H.K., Nare S. Extreme Oncoplastic Surgery for Multifocal/Multicentric and Locally Advanced Breast Cancer. *Int J Breast Cancer*. 2019 Feb 20; 2019: 4262–589. DOI: 10.1155/2019/4262589

Статья поступила: 12.01.22  
Получена после рецензирования: 10.02.22  
Принята в печать: 29.02.22

## Сведения об авторах

**Рассказова Елена Александровна**, к.м.н., н.с. отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи<sup>1</sup>.  
E-mail: rasskaz2@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0307-8252

**Зикиряходжаев Азиз Дильшодович**, д.м.н., рук. отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи<sup>1</sup>, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии<sup>2</sup>, проф. кафедры онкологии и рентгенодиагностики<sup>3</sup>. ORCID: 0000-0001-7141-2502

**Каприн Андрей Дмитриевич**, академик РАН, директор<sup>1</sup>, зав. кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета<sup>3</sup>. ORCID: 0000-0001-8784-8415

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

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

**Автор для переписки:** Рассказова Елена Александровна. E-mail: rasskaz2@yandex.ru

## About authors

**Rasskazova Elena A.**, PhD Med, researcher of Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin<sup>1</sup>. E-mail: rasskaz2@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0307-8252

**Zikiryakhodjaev Aziz D.**, DM Sci (habil.), head of Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin<sup>1</sup>, associate professor at Dept of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery<sup>2</sup>, professor at Dept of Oncology and Radiology<sup>3</sup>. ORCID: 0000-0001-7141-2502

**Kaprin Andrey D.**, academian of RAS, director<sup>1</sup>, head of Dept of Urology and Operative Nephrology with a course of oncology of Medicine Faculty<sup>3</sup>. ORCID: 0000-0001-8784-8415

<sup>1</sup>Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Rasskazova Elena A. E-mail: rasskaz2@yandex.ru

**Для цитирования:** Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Каприн А.Д. Онкопластические и органосохраняющие резекции молочной железы при раке. Медицинский алфавит. 2022; (5): 42–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-42-45>.

**For citation:** Rasskazova E.A., Zikiryakhodjaev A.D., Kaprin A.D. Oncoplastic and organ-preserving resections of mammary gland in cancer. *Medical Alphabet*. 2022; (5): 42–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-42-45>

# Трехкомпонентное лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: случай успешного применения у пациента с IV стадией заболевания

С. В. Медведев<sup>1</sup>, А. В. Хачатурян<sup>2</sup>, Д. С. Романов<sup>3,4,5</sup>, В. В. Прокопьева<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва

<sup>4</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“», Москва

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

<sup>6</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Лечение рака мочевого пузыря является важным разделом современной онкологии, учитывая распространенность данного заболевания, а также склонность его к рецидивирующему течению. Для пациентов с диагнозом «мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря», радикальная цистэктомия которым не может быть предложена из-за анестезиологических рисков или отказавшихся от нее, трехмодальное лечение, включающее трансуретральную резекцию максимального объема и радикальный курс химиолучевой терапии, выглядит достойной альтернативой радикальному хирургическому вмешательству. Данная статья содержит обзор современной литературы, посвященной озвученному в ней вопросу, а также клинический пример эффективности лучевого лечения у пациента с исходно метастатической формой болезни.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, трехмодальное лечение, лучевая терапия.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

## Three-component treatment of muscle-invasive bladder cancer: Case of successful use in patient with stage IV of disease

S. V. Medvedev<sup>1</sup>, A. V. Khachatryan<sup>2</sup>, D. S. Romanov<sup>3,4,5</sup>, V. V. Prokopyeva<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Centre for Innovative Medical Technologies Co., Moscow, Russia

<sup>4</sup>Central Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine', Moscow, Russia

<sup>5</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

<sup>6</sup>Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

## SUMMARY

Treatment of bladder cancer is a traditional problem of modern oncology, given the property of this disease to develop in patients of the older age group. For those patients who cannot be offered radical cystectomy because of the anesthetic risks or who refuse it, trimodality therapy, including transurethral resection of the maximum volume and a radical course of chemoradiation therapy, looks like a worthy alternative to radical surgery. This article contains a review of the recent publications on the issue voiced in it, as well as a clinical example of the effectiveness of radiotherapy in a patient with an initially metastatic bladder cancer.

**KEY WORDS:** muscle-invasive bladder cancer, trimodality therapy, external-beam radiotherapy.

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

**Funding:** The study was conducted without sponsorship.

## Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) в Российской Федерации, по состоянию на 2019 год, занимает 13-е место по показателю заболеваемости [1], составляя 2,7% всех зарегистрированных случаев злокачественных новообразований. В 2019 году в России был зарегистрирован 16601 больной

РМП, а всего на учете состояло 117318 пациентов, из них 64126 – более 5 лет. За счет успехов в лечении этой болезни количество состоящих на учете больных неуклонно растет: так, в 2009 году этот показатель составлял 53,8 на 100 тысяч челове; в 2019 году – 79,9; доля же пациентов,

состоящих на учете 5 и более лет, также демонстрирует непрестанный рост и увеличилась с 47,6 до 54,7%. Раннее клиническое проявление – макрогематурия способствует выявлению локализованных форм заболевания; доля больных с IV стадией опухолевого процесса невелика относительно других онкологических заболеваний и мало изменилась за последние 10 лет, уменьшившись с 10,8 до 9,6%. Показатель летальности в 2019 году оказался также относительно невелик и составил 4,5%, что соответствует 16-му месту среди всех оцениваемых злокачественных опухолей.

Повышение заболеваемости РМП наблюдается в преклонном возрасте, что не исключает развитие данного заболевания у пациентов более молодых возрастных групп, чему примером служит нижеприведенный клинический случай. Также РМП диспропорционально чаще встречается у мужчин, нежели у женщин.

### Материалы и методы

В случае выявления немышечно-инвазивного (категория T1) рака мочевого пузыря high grade стандартом лечения является выполнение трансуретральной резекции (ТУР) с последующей повторной (second look) ТУР, а затем проведение внутривезикулярной иммунотерапии вакциной БЦЖ с целью профилактики рецидива заболевания. При выявлении диссеминированного рака мочевого пузыря методом выбора является системное лечение – проведение иммунотерапии либо химиотерапии, а место локальных методов дискуссионно, и таковые (хирургические и лучевые) не являются стандартом лечения. При мышечно-инвазивном (категории T2–4) раке мочевого пузыря многолетним стандартом является выполнение радикальной цистэктомии. Выполнение такого хирургического вмешательства позволяет достичь хороших результатов, однако имеет и ограничения в применении, связанные с возрастом пациента, соматическим статусом, наличием сопутствующей патологии. Так, по данным исследования, проведенного с 2011 по 2017 год и включившего 107 пациентов, которым была выполнена цистэктомия, за период наблюдения, составивший 90 дней, было зафиксировано 55 (51,4%) осложнений. При оценке их тяжести, по классификации Clavien-Dindo, I–II степени были отмечены у 35 пациентов, III–IV – у 20 больных. Частота повторной госпитализации за указанный срок составила 14 (13,0%) случаев, общая 90-дневная летальность – 10 (9,3%) случаев [2]. По данным, представленным в 2011 году, частота ранних и поздних осложнений после цистэктомии составляла 28–42 и 11–68% соответственно; летальность – 0,0–3,9%; кровопотеря – 200–4200 мл (в среднем 750–1208 мл; в переливании крови во время или после операции нуждаются 21,4–82,4% пациентов). Необходимо отметить, что совершенствование аспектов выполнения радикальной цистэктомии ведет к увеличению ее безопасности (например, до 1990 года летальность при ее проведении достигала 15%). Отдельного внимания заслуживает и качество жизни пациентов после подобной операции, необходимость деривации мочи через стому или резервуар, сформированный из кишки,

а также снижение потенции у мужчин в ряде случаев служат причиной отказа пациентов от выполнения цистэктомии и выбора органосохранной методики лечения. Кроме того, даже в случае надлежащего выполнения радикальной цистэктомии у 4,8–33,0% впоследствии развиваются локальные и локорегионарные рецидивы, а у 20,8–32,6% – отдаленные метастазы [3].

В течение долгого времени несовершенство технологической дистанционной лучевой терапии вело к ее высокой токсичности, в том числе развитию тяжелых лучевых повреждений, требовало прерывания курса, что снижало его эффективность и справедливо вызывало скепсис при рассмотрении данной методики в качестве альтернативы хирургическому лечению. Однако возможности, предоставляемые современными линейными ускорителями электронов в отношении точности и конформности подведения дозы ионизирующего излучения, уменьшения лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани, в частности тонкий и толстый кишечник, постепенно меняют представления о роли этого метода лечения в терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. В соответствии с современными клиническими рекомендациями лучевая терапия может применяться в лечении больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в ряде клинических ситуаций [4]:

- в качестве адъювантной терапии после цистэктомии при наличии таких факторов риска, как pT3–4, N1–3, R1–2 (категория 2b);
- в комбинации с химиотерапией после резекции мочевого пузыря в качестве альтернативы цистэктомии при стадиях II–IIIb и T4bN0–3M0 (категория 1), при стадиях IIIb–IVa возможно проведение химиолучевой терапии после достижения эффекта от индукционной химиотерапии;
- в комбинации с химиотерапией или без нее после ТУР для пациентов с противопоказаниями к выполнению цистэктомии;
- в комбинации с химиотерапией при развитии рецидивной опухоли после цистэктомии;
- в качестве персонализированного варианта лечения в сочетании с хирургическими и лекарственными методиками в ситуациях, не описываемых стандартами терапии данного заболевания (в том числе для пациентов с исходным наличием или развившимися в течение наблюдения отдаленными метастазами).

Несмотря на то что пациенты с большей распространенностью первичной опухоли (pT3–4) имеют большие риски развития локорегионарного рецидива (20–45%, в частности 40–45% в течение 5 лет у пациентов с pN+ и [или] R+) и худшие показатели общей выживаемости (5-летний показатель – 10–50%, в зависимости от факторов риска) после выполнения радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией и периоперационной химиотерапией [5–8], проведение адъювантной лучевой терапии является спорным вопросом, что продиктовано противоречивостью результатов исследований применения такого подхода [9–11].

В свою очередь, лучевая терапия, как основа альтернативной цистэктомии комплексной схемы лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, давно заняла свое место в арсенале онкологов.

Пациентам, которым не может быть предложено удаление мочевого пузыря в силу анестезиологических рисков, и тем, кто отказывается от хирургического вмешательства такого объема, должно быть предложено так называемое трехкомпонентное лечение, включающее выполнение на первом этапе трансуретральной резекции мочевого пузыря в максимально возможном объеме с последующим проведением лучевой терапии в радикальных дозах в комбинации с одновременной химиотерапией. В настоящее время выработаны критерии, согласно которым максимальный выигрыш при использовании органосохраняющего трехкомпонентного лечения получают пациенты с солитарными опухолями небольших размеров, без метастазов в регионарных лимфатических узлах, без обширного или мультифокального рака *in situ*, без ассоциированного с опухолью гидронефроза и без значимых нарушений функций мочевого пузыря перед началом лечения [12, 13].

Исследование С. Rödel *et al.* включило более 1000 пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Пациенты получали комплексное лечение в объеме ТУР с последующим выполнением химиолучевой терапии. Общая 5-летняя выживаемость составила 50–60%, у 75% пациентов получилось избежать выполнения радикальной цистэктомии [14].

В исследование F. S. Krause *et al.* были включены 362 пациента с диагнозом «рак мочевого пузыря» стадии T2–4. Показатели общей 5-, 10- и 15-летней выживаемости для пациентов со стадией T2–3 составили 45, 26 и 16% соответственно, для T4 – 15, 7 и 0% соответственно. Авторы отмечают, что значительное негативное влияние на показатели выживаемости оказывает не только распространенность опухолевого процесса, но и наличие лимфоваскулярной инвазии, метастатическое поражение лимфатических узлов, остаточная опухоль после выполнения ТУР, проведение лучевой терапии в монорежиме (средняя продолжительность жизни в группе пациентов, получивших ХЛТ – 70,0 месяца, в группе ЛТ – 28,5 месяца) [15].

Те же исследователи, сочетая радикальный курс химиолучевой и только лучевой терапии с локальной гипертермией, добились 96% полных эффектов у пациентов с раком мочевого пузыря T1–T2. За 3 года наблюдения безрецидивная выживаемость составила 85%, общая выживаемость – 80%, канцерспецифическая выживаемость – 88%, выживаемость без метастазирования – 89%; мочевой пузырь был сохранен у 96% больных. Удовлетворительная и хорошая функция мочевого пузыря наблюдалась у 80% больных [16].

Два выделяющихся фактора возможности сохранения мочевого пузыря у пациентов с мышечно-инвазивным раком – это полное удаление визуализируемой опухоли при трансуретральной резекции и отсутствие остаточной опухоли после химиолучевой терапии. Первое подчеркивается результатами ряда исследований [17–19].

## Обсуждение

Значение полного клинического эффекта проведенного трехкомпонентного лечения невозможно недооценивать, так как с ним достоверно коррелируют показатели общей выживаемости пациентов, что также было продемонстрировано в исследованиях, выполненных в Российском онкологическом научном центре имени Н. Н. Блохина и Медицинском радиологическом научном центре имени А. Ф. Цыба.

По данным исследования С. И. Ткачева *et al.*, вышедшего в печать в 2010 году, общая 5-летняя выживаемость у пациентов с полной и частичной регрессией и стабилизацией опухолевого процесса после лучевой терапии составила 72, 18 и 14% соответственно. Само исследование представляет собой анализ результатов лечения 135 больных раком мочевого пузыря в стадии T2a–4aN0M0, которым было проведено органосохраняющее лечение. Полная регрессия опухоли, оцениваемая через 2 месяца после окончания облучения, наблюдалась у 76,3% пациентов основной группы (конформная лучевая терапия) и у 47,4% пациентов контрольной группы (конвенциональная лучевая терапия) ( $p = 0,002$ ). Общая 5-летняя скорректированная выживаемость больных инвазивным раком мочевого пузыря в основной группе была достоверно выше и составила 69,9%, а в контрольной – 44,3% ( $p = 0,008$ ) [20].

В исследование А. М. Попова *et al.* было включено 69 больных раком мочевого пузыря в стадии T2a–4aN0M0 со средним возрастом больных 59 лет. Органосохраняющее лечение с использованием ТУР, двух курсов системной химиотерапии гемцитабином и цисплатином и сочетанной химиолучевой терапии позволило добиться 3-летней скорректированной выживаемости 83,3%. Комбинированное лечение, состоящее из трех циклов неoadъювантной химиотерапии (гемцитабин/цисплатин, доцетаксел/цисплатин) и сочетанного химиолучевого воздействия, позволяет достичь 3-летней скорректированной выживаемости 73,4%. Пациенты с частичной регрессией опухоли имели худший прогноз и выживаемость по сравнению с больными, у которых была отмечена полная регрессия в результате органосохраняющего лечения. Трехлетняя скорректированная выживаемость у больных с полной регрессией составила 100%, а у пациентов с частичной регрессией – 45%. Поздние осложнения II и III степени тяжести были отмечены не более чем в 3% случаев [21].

Исследование С. Ж. Саллум, выполненное в РОНЦ имени Н. Н. Блохина, сообщает, что ТУР мочевого пузыря с адъювантной химиолучевой терапией приводит к достоверному увеличению пятилетней специфической выживаемости у больных раком мочевого пузыря стадии T2N0M0 (96,3%) по сравнению с цистэктомией (58,4%) ( $p < 0,05$ ) [22].

Что касается частоты развития осложнений при применении трехкомпонентного лечения, то метаанализ четырех актуальных посвященных ему исследований выявил довольно низкие показатели риска развития нежелательных событий. При медиане наблюдения 5,4 года

частота развития осложнений со стороны органов мочеполовой системы составила всего 5,7%, со стороны органов желудочно-кишечного тракта – 1,9%; ни один из случаев не был отнесен к IV степени тяжести, также не было зафиксировано ни одного случая наступления ассоциированного с лечением смертельного исхода [23].

Однако не все литературные данные поддерживают трехкомпонентное лечение в качестве альтернативы цистэктомии. В частности, в 2018 году увидело свет крупное ретроспективное исследование, включившее 3200 пациентов со средним возрастом 75,8 года – 2048 мужчин и 1152 женщины, посвященное сравнительной оценке не только онкологических результатов, но и стоимости проведения данных видов лечения [24]. В группы цистэктомии и органосохраняющего лечения, сформированные по принципу соответствия социально-демографических и клинических параметров, было включено по 687 пациентов. В разделе «Методы», описывающем в том числе процесс поиска пациентов в базах данных, указано, что «радиотерапия обычно проводилась в дозах от 60 до 66 Гр (39,6–50,4 Гр на мочевой пузырь и лимфатические узлы таза с последовательным «бустом» на опухоль) подведенными фракциями по 1,8–2,0 Гр раз в день». Гайдлайны рекомендуют использовать в составе трехкомпонентного лечения химиотерапевтические режимы с цисплатином или комбинацией фторурацила и митомицина. Авторы засчитывали все сеансы облучения в течение 90 (и на это стоит обратить внимание!) дней от дня начала лучевой терапии». Исследователи обнаружили, что применение трехкомпонентного лечения было ассоциировано с достижением достоверно худших показателей общей (ОР = 1,49; 95 % ДИ: 1,31–1,69) и болезнь-специфичной (ОР = 1,55; 95 % ДИ: 1,32–1,83) выживаемости, а также с большими затратами на лечение и реабилитацию пациентов через 90 и 180 дней после начала лечения.

Исходя из этого приоритет в лечении больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря должен отдаваться выполнению радикальной цистэктомии, а органосохраняющее лечение может быть предложено лишь тем пациентам, у которых есть однозначные и абсолютные противопоказания к выполнению радикальной операции. Однако в группе с использованием лучевой терапии обращают на себя внимание несколько допущений, которые были способны значимо повлиять на итоговые результаты лечения.

Во-первых, курс химиолучевой терапии при отсутствии перерывов должен быть завершен в течение 7 недель, а указанные авторами 90 дней – это более 12 недель, что может указывать на прерывание курса лечения, что могло негативно сказаться на эффективности лечения и, соответственно, на показателях выживаемости.

Во-вторых, лишь 51,4 % пациентов в исследуемой группе получили химиолучевую терапию с цисплатином или фторурацилом и митомицином, а применение именно этих схем лечения в сравнении с иными вело к достижению лучших показателей общей (ОР = 1,27 против 1,69) и болезнь-специфичной (ОР = 1,5 против 1,97) выживаемости. Таким образом, почти половина

пациентов в группе трехкомпонентного лечения получили не самые эффективные варианты химиолучевой терапии.

В-третьих, далеко не у всех пациентов – лишь у 326 – известно количество сеансов лучевой терапии. Медиана количества сеансов у таких больных составила 18 (межквартильный диапазон: 9–27), и именно такое и большее количество сеансов в сравнении с меньшим числом способствовало улучшению показателей общей (ОР = 1,23 против 1,39) и болезнь-специфичной (ОР = 1,37 против 1,48) выживаемости. Необходимо отметить тот факт, что при использовании разовой очаговой дозы 2,0 Гр оптимальным считается проведение лечения за 33 сеанса. Предполагая, что часть пациентов получили лечение в режиме гиподифракционирования, стоит также иметь в виду возможность включения в анализ незавершенных, а также заведомо паллиативных курсов лучевой терапии.

Авторы указывают на последние две слабости исследования в дискуссии и сетуют на невозможность получения более подробной информации в анализируемых ими базах данных. Очевидно, что для корректного сравнения результатов цистэктомии и трехкомпонентного лечения необходимо проведение полноценных проспективных рандомизированных исследований с учетом множества социально-демографических, экономических и клинических факторов.

Однако успехи лучевой терапии не ограничиваются лечением больных II–III стадиями рака мочевого пузыря. Следующий клинический пример демонстрирует возможности современных подходов комплексного лечения у пациента крайне неблагоприятной прогностической группы.

### Клинический пример

Пациент Т. Возраст на момент выявления заболевания – 51 год. Диагноз: первично-множественные синхронные злокачественные образования: рак предстательной железы, T2NxM0, II стадия; рак мочевого пузыря, метастатическое поражение лимфатических узлов подвздошных областей с обеих сторон, T3N1M0, IV стадия.

В конце 2010 года было отмечено повышение ПСА до 4,3 нг/мл. У пациента был диагностирован рак предстательной железы (аденокарцинома Gleason 3 + 3 = 6). С 17.02.12 с перерывами проводилась гормональная терапия различного объема; 02.06.14 была выполнена двухсторонняя орхэктомия. В течение последующего срока наблюдения показатель ПСА не поднимался выше 0,5 нг/мл.

В сентябре 2011 года произошел эпизод макрогематурии. По данным цистоскопии от 25.05.12, была выявлена опухоль мочевого пузыря.

Гистологическое исследование: уротелиальный рак high grade.

По данным УЗИ от 08.06.12 и МРТ от 14.06.12, определялись опухоль предстательной железы без распространения процесса за пределы капсулы и на семенные пузырьки и опухоль мочевого пузыря (толщиной до 2,0 см и протяженностью до 4,0–5,0 см), а также метастатическое



Рисунок 1. Объем облучения при паллиативном курсе дистанционной лучевой терапии мочевого пузыря и лимфатических узлов таза и забрюшинного пространства (2013 год).

поражение лимфатических узлов подвздошных областей с обеих сторон (до 2,0 см). Парааортальные лимфатические узлы не были увеличены; отмечалось расширение мочеточников до 0,9–1,1 см.

С 23.07.12 было проведено четыре курса химиотерапии гемцитабином ( $1000 \text{ мг/м}^2$ ) и цисплатином ( $70 \text{ мг/м}^2$ ) с положительной динамикой в отношении первичной опухоли и стабилизацией размеров подвздошных лимфатических узлов с обеих сторон, однако, по данным УЗИ от 15.11.12, парааортально слева на уровне L4 стали определяться два лимфатических узла до 2,0 см.

05.12.12 были выполнены лапаротомия, ревизия брюшной полости, биопсия забрюшинного лимфатического узла (гистологическое исследование: уротелиальный рак high grade). При интраоперационной ревизии был выявлен массивный конгломерат метастатически измененных забрюшинных лимфатических узлов до 9 см в диаметре, муфтообразно охватывающий аорту и нижнюю полую вену. Удаление данного конгломерата не представлялось возможным.

Ситуация больного была обсуждена на консилиуме. Учитывая распространенность опухолевого процесса и данные гистологического исследования, было рекомендовано проведение еще одного курса химиотерапии гемцитабином и цисплатином с последующим проведением курса химиолучевой терапии на область мочевого пузыря лимфатические узлы таза и забрюшинного пространства.

По 28.12.12 был проведен еще курс химиотерапии гемцитабином ( $1000 \text{ мг/м}^2$ ) и цисплатином ( $70 \text{ мг/м}^2$ ); с 14.01.13 по 12.02.13 был проведен паллиативный курс дистанционной лучевой терапии на мочевой пузырь, лимфатические узлы таза и забрюшинного пространства (рис. 1), РОД 2 Гр пять раз в неделю, СОД 44 Гр одновременно с еженедельными введениями цисплатина ( $40 \text{ мг/м}^2$  с одной паузой в 2 недели из-за тошноты и дискомфорта в области сердца). Был зафиксирован выраженный по-

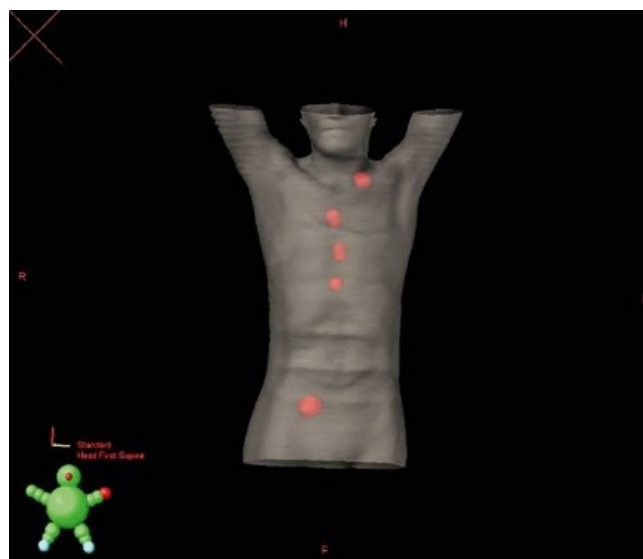


Рисунок 2. Объем облучения при курсе стереотаксической радиотерапии пяти отдельных пораженных лимфатических узлов (2013 год).

ложительный эффект в виде полной регрессии опухоли мочевого пузыря и метастазов в лимфатических узлах.

Спустя 5 месяцев после окончания лечения (в июле 2013 года) у пациента случилось прогрессирование заболевания, манифестировавшее отеком правой нижней конечности. По данным УЗИ от 30.08.13, в правой подвздошной области был выявлен лимфатический узел до 2,2 см.

По данным ПЭТ-КТ от 24.09.13, определялись метастатически пораженные лимфатические узлы: надключичный слева размером до 1,0 см ( $\text{SUV}_{\text{max}} - 11$ ); параэзофагеальный на уровне Th5 до 1,0 см ( $\text{SUV}_{\text{max}} - 8,7$ ); парааортальный на уровне Th8 до 1,0 см ( $\text{SUV}_{\text{max}} - 6,4$ ); парааортальный на уровне Th11 до 1,0 см ( $\text{SUV}_{\text{max}} - 9,6$ ); подвздошный справа до 2,6 см ( $\text{SUV}_{\text{max}} - 8,2$ ).

Учитывая прогрессирование заболевания, было принято решение о проведении химиотерапии, однако, руководствуясь высокой эффективностью ранее проведенной лучевой терапии, было решено дополнить лекарственное лечение стереотаксической радиотерапией всех определяемых проявлений заболевания (рис. 2).

С 02.10.13 по 23.01.14 было проведено шесть курсов химиотерапии паклитакселом, на фоне чего с 14.10.13 по 29.10.13 был проведен курс стереотаксической радиотерапии на подвздошный лимфатический узел справа, парааортальный лимфатический узел на уровне Th8, параэзофагеальный лимфатический узел на уровне Th5, РОД 5 Гр пять раз в неделю, СОД 30 Гр, парааортальный лимфатический узел на уровне Th11, РОД 5 Гр пять раз в неделю, СОД 35 Гр, подключичный лимфатический узел слева, РОД 6 Гр пять раз в неделю, СОД 30 Гр.

В октябре 2015 года (спустя 21 месяц после окончания химиотерапии паклитакселом и 32 месяца после окончания курса дистанционной лучевой терапии на мочевой пузырь), по данным УЗИ, были выявлены увеличение размеров опухоли мочевого пузыря и дилатация чашечно-лоханочной системы левой почки до 2,0 см и левого мочеточника до 0,8 см.

По данным цистоскопии от 21.10.15, на левой боковой стенке мочевого пузыря определялась зона деформации до 4,0 см, на фоне которой не определялось устье левого мочеточника.

По данным ПЭТ-КТ от 29.10.15, в сравнении с данными ПЭТ-КТ от 24.09.13, определялись очаги патологического накопления РФП в: экзофитном мягкотканном образовании стенки мочевого пузыря размерами  $3,7 \times 1,9 \times 1,8$  см ( $SUV_{max} = 9,13$ ), распространяющимся на устье левого мочеточника и вызывающим его расширение; подвздошном лимфатическом узле кистозно-солидной структуры справа (уменьшился с 2,6 до 1,2 см,  $SUV_{max}$  уменьшился с 8,20 до 7,66). Ранее выявляемые патологические лимфатические узлы (парааортальные на уровне Th8 и Th11, параэзофагеальный на уровне Th5, надключичный) не определялись.

06.11.15 была выполнена ТУР мочевого пузыря (гистологическое исследование: мышечно-инвазивный уротелиальный рак high grade).

По данным УЗИ от 01.12.15, на левой боковой стенке определялось неравномерное утолщение до 0,8 см на протяжении 3,0 см.

Учитывая тот факт, что первичное лучевое лечение опухоли мочевого пузыря было выполнено с подведением нерадикальной дозы, было принято решение о проведении повторного курса химиолучевой терапии на мочевой пузырь, которое было реализовано с 30.11.15 по 23.12.15: РОД 2,3 Гр пять раз в неделю, СОД 41,4 Гр (44 иГр) с одновременным бустом на левую боковую стенку мочевого пузыря, РОД 0,3 Гр (2,6 Гр за фракцию), СОД 5,4 Гр (46,8 Гр за курс; 54 иГр) одновременно с еженедельными введениями цисплатина ( $40 \text{ мг/м}^2$ ) (рис. 3). Пациент тяжело перенес лечение, предъявляя жалобы на выраженные боли в мочеиспускательном канале с иррадиацией в половой член с некоторым увеличением интенсивности резей при мочеиспускании; мочеиспускание от двух до шести раз в час в течение суток. Данные жалобы значительно регрессировали через 2 месяца после окончания химиолучевой терапии, что пациент сообщил при контрольном визите в марте 2016 года (индекс Карновского – 80%).

08.06.16 по поводу рецидива опухоли в мочевом пузыре (R2) была проведена ТУР мочевого пузыря (гистологическое исследование: мышечно-инвазивный уротелиальный рак high grade).

19.06.17 проведена телефонная беседа с больным, запланировано контрольное обследование. К этому моменту пациент в течение года наблюдался по месту жительства, где была выполнена двухсторонняя нефростомия. Индекс Карновского на момент составлял 70%. В дальнейшем контакт с больным был утрачен.

Таким образом, больной раком мочевого пузыря IV стадии наблюдался в течение 69 месяцев от момента манифестации заболевания и в течение 59 месяцев – от начала специфического лечения.

## Дискуссия

В действительности мы не считаем данный клинический пример однозначно успешным.



Рисунок 3. Объем облучения при повторном курсе дистанционной лучевой терапии мочевого пузыря (2015 год).

С одной стороны, применение у данного пациента дистанционной лучевой терапии на одном из этапов лечения однозначно благоприятно сказалось на продолжительности его жизни. В настоящее время для многих онкологических заболеваний на метастатической стадии в клиническую практику все больше входит подход проведения условно радикального локального лечения (хирургического, а чаще – лучевого) при возможности его выполнения в отношении всех проявлений болезни. Тем более когда в качестве отдаленных метастазов рассматриваются таковые в следующем за регионарным участком лимфооттока. Такие подходы (то есть облучение первого из формально нерегионарных лимфоколлекторов) стали стандартом при лечении опухолей женской репродуктивной системы (так называемая extended-field radiation therapy, т.е. широкопольная лучевая терапия, хотя в современности было бы уместнее называть лучевой терапией увеличенного объема), на пути к этому – рак предстательной железы [25].

Более того, в отношении данного клинического случая необходимо подчеркнуть ограниченность возможностей системной терапии, так как в те годы, что пациент получал противоопухолевое лечение, современные варианты иммунотерапии (ингибиторы PD 1/ PD-L1) еще не являлись стандартом лечения больных уротелиальным раком. Рассчитывать же на столь же долговременный результат применения одной лишь химиотерапии у пациента с уротелиальным раком high grade не представляется возможным. Таким образом, проведение формально не показанной, с учетом отсутствия симптомов, ассоциированных с распространенностью опухолевого процесса, лучевой терапии выглядит оправданным, а дальнейшее развитие событий лишь подтверждает данный тезис.

С другой стороны, проведенное лечение не было радикальным – СОД первого курса (44 Гр) была на уровне паллиативной или профилактической. Решение остановиться на такой было связано с большим объемом об-

лучения, необходимостью одновременного проведения химиотерапии и соответственно предполагаемой высокой токсичностью лечения. В действительности современные технические аспекты дистанционной лучевой терапии – лучевая терапия с модуляцией интенсивности, визуализация облучаемого объема на столе ускорителя электронов позволяют выполнять агрессивное лечение без тяжелых негативных последствий даже при экстраординарных объемах облучения. Проведение же лучевой терапии в нерадикальных дозах у данного пациента привело сначала к развитию рецидива в лимфатических узлах забрюшинного пространства и таза, а затем – в мочевом пузыре. Проведение повторного облучения мочевого пузыря хотя и дало временный противоопухолевый эффект, не излечило пациента от болезни и стало причиной развития значимых побочных эффектов.

Таким образом, в настоящее время данному пациенту при принятии решения об индивидуализации подхода к лечению его заболевания (то есть к проведению химиолучевой терапии вместо только системного противоопухолевого лечения) следовало бы назначить ПЭТ-КТ (для четкого разделения пораженных и непораженных лимфатических узлов) и провести курс дистанционной лучевой терапии на лимфатические узлы забрюшинного пространства и таза до СОД 44–50 иГр, пораженные лимфатические узлы, по данным ПЭТ-КТ, до СОД 60–66 иГр, мочевого пузыря – до 60 иГр и опухоль мочевого пузыря – до 66 иГр, при условии соблюдения толерантности здоровых органов вблизи зоны облучения, в первую очередь почек, спинного мозга, тонкой кишки.

Еще один момент, который хотелось бы отразить в разделе «Дискуссия» – это течение болезни после стереотаксической радиотерапии пяти метастазов в лимфатических узлах, включая регионарные, условно регионарные (забрюшинный) и однозначно отдаленные (подключичный и медиастинальные). Учитывая тот факт, что ПЭТ-КТ была впервые выполнена только в момент наличия данных метастазов, мы не можем однозначно сказать, были ли данные лимфатические узлы пораженными или не пораженными на момент начала лечения болезни. То есть на момент их выявления данные метастазы (речь о находящихся вне зоны облучения) могли быть как впервые возникшими, так и существовавшими и не обозначившими себя ранее, например на фоне эффективности индукционной химиотерапии.

Если считать, что данные метастазы были у пациента до начала лечения его болезни, то данный случай является иллюстрацией истинного олигометастатического процесса, радикальное лечение всех проявлений которого способно подарить пациенту длительную ремиссию и в перспективе излечить пациента с отдаленными метастазами [26, 27]. Если не считать неизлеченную радикально и рецидивирующую вследствие этого опухоль мочевого пузыря, то до момента утраты связи с пациентом не было никаких фактов, которые позволили бы заподозрить и тем более подтвердить возникновение

новых проявлений болезни. Это еще раз подчеркивает гипотезу о том, что ряд больных с рассматриваемой в качестве сугубо паллиативной онкологической ситуацией могут получить существенный выигрыш в продолжительности жизни, если применять к ним подходы к лечению, рекомендованные в клинических случаях, рассматриваемых современной онкологией в качестве потенциально излечимых. Другое дело, что критерии селекции таких пациентов не выработаны и все работы, посвященные этому вопросу, в частности олигометастатической болезни, заканчиваются словами о необходимости проведения исследований III фазы для поиска таковых.

Если же считать, что метастатическое поражение лимфатических узлов левой надключичной области и средостения было проявлением прогрессирования опухолевого процесса, то нельзя исключить в качестве уже указанного отсутствия признаков дальнейшего истинного прогрессирования опухолевого процесса (исключая рецидив первичной опухоли) абскопальный эффект, причем настоящий, произошедший без проведения иммунотерапии, что встречается в клинической практике крайне редко. На это предположение указывают как короткий промежуток времени до первого прогрессирования опухолевого процесса, формально установленного спустя 9 месяцев после окончания химиотерапии в составе первичного комплексного лечения пациента, и которое в виде метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов могло произойти еще на фоне проведения химиотерапии по схеме GemCis) в сочетании с периодом 3,5 года без признаков развития новых отдаленных метастазов по окончании химиотерапии в составе комплексного лечения по поводу олигометастатического процесса, так и предположительно высокая иммунозависимость уротелиального рака [28, 29].

Следует отметить, что течение болезни у данного пациента показало целесообразность тактики паллиативного лечения с включением лучевой терапии на первом этапе лечения и стереотаксической радиотерапии – на втором.

## Заключение

Суммируя приведенные данные исследований, можно сделать вывод, что выбор тактики лечения пациентов с диагнозом «мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря» является обсуждаемым и должен в том числе основываться на пожеланиях самого больного и технической обеспеченности медицинского учреждения, в котором проводится его лечение.

## Список литературы / References

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению в 2019 году. Москва, 2020. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Shachzadova A. O. The condition of cancer care to the population in 2019. Moscow, 2020. (In Russ.)
2. Котов С. В., Хачатрян А. Л., Гуспанов Р. И. и др. Оценка частоты послеоперационных хирургических осложнений у пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии. Онкоурология. 2018; 14 (4): 95–102. Kotov S. V., Khachatryan A. L., Guspanov R. I., et al. Evaluation of surgical complications incidence after radical cystectomy. Cancer Urology. 2018;14(4):95–102. (In Russ.)

3. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. Москва, АБВ-пресс, 2011. Matveev B.P. Clinical oncology. Moscow, ABV-press, 2011. (In Russ.)
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. Version 2.2015. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf)
5. Novotny V., Froehner M., May M., et al. Risk stratification for locoregional recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *World Journal of Urology*. 2015. Nov; 33 (11): 1753–61. PMID: 25663359. DOI: 10.1007/s00345-015-1502-y.
6. Ku J.H., Kim M., Jeong C.W., et al. Risk prediction models of locoregional failure after radical cystectomy for urothelial carcinoma: external validation in a cohort of Korean patients. *International Journal of Radiation oncology, biology, physics*. 2014. Aug 1; 89 (5): 1032–1037. PMID: 25035206. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.049.
7. Christodouleas J.P., Baumann B.C., He J., et al. Optimizing bladder cancer locoregional failure risk stratification after radical cystectomy using SWOG 8710. *Cancer* 2014 Apr 15; 120 (8): 1272–80. PMID: 24390799. DOI: 10.1002/cncr.28544.
8. Sagros P., Baumann B.C., Eapen L., et al. Risk factors for locoregional recurrence after radical cystectomy of muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and frame-work for adjuvant radiotherapy. *Cancer Treatment Reviews*. 2018. Nov; 68: 88–97. P. 88–97. PMID: 30125800. PMCID: PMC7441580. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.07.011.
9. Zaghloul M.S., Awwad H.K., Akoush H.H., et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease-free survival through improving local control. *International Journal of Radiation oncology, biology, physics*. 1992. 23 (3): 511–7. PMID: 1612951. DOI: 10.1016/0360-3016(92)90005-3.
10. Zaghloul M.S., Christodouleas J.P., Smith A., et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy. *JAMA Surgery*. 2018 Jan. 17; 153 (1): e174591. PMID: 29188298. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.4591.
11. Iwata T., Kimura S., Abufaraj M., et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urologic Oncology*. 2019. Oct; 37 (10): 659–671. PMID: 31255542. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.05.021.
12. Shipley W.U., Kaufman D.S., Zehr E., et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology*. 2002. Jul; 60 (1): 62–7. PMID: 12100923. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)10650-3.
13. Shipley W.U., Winter K.A., Kaufman D.S., et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy for patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *Journal of clinical oncology*. 1998. Nov; 16 (11): 3576–83. PMID: 9817278. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.11.3576.
14. Rödel C., Weiss C., Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 10; 24 (35): 5536–5544. PMID: 17158539. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.6729
15. Krause F.S., Walter B., Ott O.J., et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res*. 2011 Mar; 31(3): 985–90. PMID: 21498726
16. Ott O.J., Rödel C., Weiss C., et al. Radiochemotherapy for bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009 Sep; 21(7): 557–65. PMID: 19564101. DOI: 10.1016/j.clon.2009.05.005.
17. Rödel C., Grabenbauer G.G., Kuhn R., et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *Journal of clinical oncology*. 2002. Jul 15; 20 (14): 3061–71. PMID: 12118019. DOI: 10.1200/JCO.2002.11.027.
18. Efstathiou J.A., Spiegel D.Y., Shipley W.U., et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *European Urology*. 2012. Apr; 61 (4): 705–11. PMID: 22101114. DOI: 10.1016/j.euro.2011.11.010.
19. Giacalone N.J., Shipley W.U., Clayman R.H., et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *European Urology*. 2017. Jun; 71 (6): 952–960. PMID: 28081860. DOI: 10.1016/j.euro.2016.12.020.
20. Ткачев С.И., Фигурин К.М., Медведев С.В., Матвеев В.Б. Эффективность конформной и конвенциональной лучевой терапии при органосохраняющем лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2010. No. 6. С. 39–45. Tkachev S.I., Figurin K.M., Medvedev S.V., Matveev V.B. Efficiency of conformal and conventional radiation therapy in organ-preserving treatment of patients with invasive bladder cancer. *Medical radiology and radiation safety*. 2010. No. 6. P. 39–45. (In Russ.)
21. Попов А.М., Гришин Г.Н., Доникина Е.А., Карякин О.Б. Органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря. Доступно по: <http://oncologic.narod.ru/journals/oncuro/ol.html> Попов А.М., Grishin G.N., Donichkina E.A., Karjakin O.B. Organ-preserving treatment of invasive bladder cancer. Available at: <http://oncologic.narod.ru/journals/oncuro/ol.html> (In Russ.)
22. Саллум С.Ж. Органосохраняющее лечение рака мочевого пузыря T2N0M0. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Москва; 2005. Sallum S.J. Organ-preserving treatment of bladder cancer T2N0M0. Abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences. Moscow; 2005. (In Russ.)
23. Efstathiou J.A., Bae K., Shipley W.U., et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03. 95-06. 97-06. 99-06. *Journal of clinical oncology*. 2009. Sep 1; 27 (25): 4055–61. PMID: 19636019. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5776.
24. Williams S.B., Shan Y., Jazsar U., et al. Comparing Survival Outcomes and Costs Associated with Radical Cystectomy and Trimodal Therapy for Older Adults with Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Surgery*. 2018. Oct 1; 153 (10): 881–889. PMID: 29955780. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.1680.
25. Бульчин П.В., Ткачев С.В., Назаренко А.В., Матвеев В.Б. Способ лучевой терапии больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии с наличием метастазов в регионарные и забрюшинные лимфатические узлы. Доступно по: <https://patent.ru/patent/RU2711620C1> Bulychkin P.V., Tkachev S.B., Nazarenko A.V., Matveev V.B. The method of radiation therapy for patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy with the presence of metastases in the regional and retroperitoneal lymphatic nodes. Available at: <https://patent.ru/patent/RU2711620C1>. (In Russ.)
26. Milano M.T., Biswas T., Simone C.B.2nd, Lo S.S. Oligometastases: history of a hypothesis. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(5): 5923–5930. PMID: 32279519. DOI: 10.21037/apm.2020.03.31.
27. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B., et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: A European society for radiotherapy and oncology and European organization for research and treatment of cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020. Jan; 21 (1): e18–e28. PMID: 31908301. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1.
28. Rompré-Brodeur A., Shinde-Jadhav S., Ayoub M., et al. PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibition with Radiation in Bladder Cancer: In Situ and Abscopal Effects. *Molecular cancer therapeutics*. 2020 Jan; 19 (1): 211–220. PMID: 31534011. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0986.
29. Wilkins A., Ost P., Sundahl N. Is There a Benefit of Combining Immunotherapy and Radiotherapy in Bladder Cancer? *Clinical Oncology*. 2021 Jun; 33 (6): 407–414. PMID: 33726945. DOI: 10.1016/j.clon.2021.02.014.

Статья поступила: 31.01.22  
Получена после рецензирования: 04.02.22  
Принята в печать: 07.02.22

## Сведения об авторах

**Романов Денис Сергеевич**, к.м.н., зам. ген. директора по научной деятельности, врач-онколог<sup>3</sup>, зав. радиологическим отделением<sup>4</sup>, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии<sup>5</sup>. SPIN-код: 1662-8411. ORCID: 0000-0003-3942-4102

**Медведев Сергей Васильевич**, к.м.н., с.н.с. отделения нейрорадиологии отдела лучевой терапии<sup>1</sup>. E-mail: oncologrsmu@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6057-1230

**Хачатурян Александр Владимирович**, к.м.н., н.с. хирургического отделения № 4 (онкоурологии)<sup>2</sup>. E-mail: centrforward@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3774-2879

**Прокопьева Виктория Викторовна**, студентка VI курса лечебного факультета<sup>6</sup>. E-mail: vika.prokopyeva.98@bk.ru. ORCID: 0000-0002-2159-7104

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва

<sup>4</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»», Москва

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

<sup>6</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Романов Денис Сергеевич. E-mail: romanovronc@gmail.com

## About authors

**Romanov Denis S.**, PhD Med, deputy CEO for scientific activity, oncologist<sup>3</sup>, head of Dept of Radiology<sup>4</sup>, assistant of Dept of Oncology and Radiation Therapy<sup>5</sup>. SPIN code: 1662-8411. ORCID: 0000-0003-3942-4102

**Medvedev Sergey V.**, PhD Med, senior researcher at Dept of Neuroradiology, Department of Radiation Therapy<sup>1</sup>. E-mail: oncologrsmu@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6057-1230

**Khachaturyan Alexander V.**, PhD Med, researcher at Surgical Dept No. 4 (Oncourology)<sup>2</sup>. E-mail: centrforward@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3774-2879

**Prokopyeva Victoria V.**, 6th year student of Faculty of Medicine<sup>6</sup>. E-mail: vika.prokopyeva.98@bk.ru. ORCID: 0000-0002-2159-7104

<sup>1</sup>Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Centre for Innovative Medical Technologies Co., Moscow, Russia

<sup>4</sup>Central Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine', Moscow, Russia

<sup>5</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

<sup>6</sup>Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Romanov Denis S. E-mail: romanovronc@gmail.com

**For citation:** Medvedev S.V., Khachaturian A.V., Romanov D.S., Prokopyeva V.V. Three-component treatment of muscle-invasive bladder cancer: case of successful use in patient with stage IV of disease. *Medical Alphabef*. 2022; (5): 46–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-46-53>

# Иксабепилон в терапии метастатического рака молочной железы: обзор литературы и клиническое наблюдение

И. П. Ганьшина<sup>1</sup>, О. О. Гордеева<sup>1</sup>, Е. В. Артамонова<sup>1,2,3</sup>

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

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

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

## РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены основные аспекты применения препарата иксабепилон – от механизма действия и результатов рандомизированных исследований до клинических рекомендаций, утверждающих место препарата в современной терапии метастатического рака молочной железы. Также представлен собственный клинический опыт применения иксабепилона у интенсивно предлеченной пациентки, демонстрирующий возможность стабилизации процесса после прогрессирования на фоне семи предшествующих линий терапии. Использование всех имеющихся на сегодняшний день доступных препаратов позволяет существенно расширить возможности терапии, и, таким образом, продлить жизнь пациенток с метастатическим раком молочной железы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** иксабепилон, резистентность, рак молочной железы.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Role of ixabepilone in metastatic breast cancer treatment: Review and clinical case

I. P. Ganshina<sup>1</sup>, O. O. Gordeeva<sup>1</sup>, E. V. Artamonova<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

## SUMMARY

This article reviews different aspects of usage of ixabepilone: from mechanism of action and data of clinical trials to clinical recommendations. We also present our own experience with this drug, which illustrates additional opportunities for extending survival in patient with metastatic breast cancer after seven lines of therapy. Rational usage of all available drugs helps to expand our treatment horizons and prolong lifetime of our patients.

**KEY WORDS:** ixabepilone, resistance, breast cancer.

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

## Введение

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) – хроническое заболевание, целью лечения которого является продление жизни больного и уменьшение симптомов заболевания при сохранении удовлетворительного качества жизни. Несмотря на достигнутые колоссальные успехи в лечении диссеминированного рака молочной железы с применением комбинированной эндокринотерапии, иммунотерапии, в основе лечения по-прежнему лежит химиотерапия.

Гормонально-зависимый мРМЖ, исчерпав возможности эндокринотерапии, рано или поздно требует назначения химиотерапии (ХТ). Для HER2-положительного рака основным партнером таргетной терапии выступает цитостатик. Для трижды негативного подтипа мРМЖ ХТ в настоящее время остается единственной опцией лечения. В связи с этим внедрение новых эффективных цитостатических агентов с благоприятным профилем токсичности остается актуальной задачей современной фармакологии в онкологии. Каждый новый химиотера-

певтический препарат дает шанс больным получить еще одну линию эффективной терапии, продлив и улучшив качество жизни.

Резистентность к основным классам цитостатиков, таким как таксаны и антрациклины, а также их токсичность, лимитируют возможность реиндукции терапии этими препаратами. Появление новой опции в лечении мРМЖ каждый раз дает надежду на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациента.

## Механизм действия иксабепилона

Иксабепилон – это полусинтетический аналог эпотилона В второго поколения. Натуральные эпотилоны А и В – это антибиотики-макролиды, происходящие из миксобактерий *Sorangium cellulosum*. Они относятся к антимикротрубочковым агентам и блокируют полимеризацию тубулина, стабилизируя таким образом микротрубочки и останавливая митоз, что приводит к апоптозу и гибели опухолевой клетки.

Иксабепилон продемонстрировал высокую эффективность в отношении опухолей, предлеченных таксанами, несмотря на схожий механизм действия [1, 2]. Это реализуется за счет некоторых механизмов преодоления резистентности. Так, например, препарат взаимодействует с микротрубочками при наличии мутаций  $\beta$ -тубулина или гиперэкспрессии  $\beta$ -тубулина III типа [3, 4]. Кроме того, иксабепилон практически не выводится Р-гликопротеиновой помпой и активен при гиперэкспрессии Р-гликопротеина [3], а также высокой экспрессии MDR1 и MRP1 мПНК [4].

Изучение комбинаций иксабепилона в клинических исследованиях исходит из преclinical данных о синергетической активности препарата с капецитабином, трастузумабом и бевацизумабом [5, 6, 7].

### Клинические исследования

Иксабепилон был исследован в ряде клинических исследований как в монотерапии, так и в комбинации при различных подтипах метастатического рака молочной железы.

Монотерапия иксабепилоном была изучена в нескольких исследованиях II фазы. В исследование Roche *et al.* входило 65 пациентов, получавших ранее терапию антрациклинами [8]. 77% пациентов имели более двух сайтов метастазирования, 85% имели висцеральные метастазы, у 17% больных в адьювантных режимах были использованы таксаны. Медиана времени до наступления эффекта составила 6 недель, частота объективного ответа на иксабепилон составила 41,5% с медианой длительности ответа 8,2 месяца и медианой общей выживаемости 22 месяца.

В другом исследовании у больных, ранее не получавших таксаны ( $n = 23$ ), терапия иксабепилоном позволила достичь 57% частичных регрессий (ЧР), контроль над заболеванием достиг 83%, медиана времени до прогрессирования – 5,5 месяца [9].

В еще одном исследовании II фазы ( $n = 37$ ) у пациентов, резистентных к таксанам, удалось достичь контроля над заболеванием в 58% случаев [10], в том числе 19% частичных регрессий и 3% полного ответа. Другое исследование, посвященное изучению эффективности иксабепилона у таксан-резистентных пациентов ( $n = 49$ ), продемонстрировало 12% частичных регрессий, а также 41% стабилизаций [11].

Основными нежелательными явлениями при использовании иксабепилона в монотерапии были нейтропения и периферическая полинейропатия. Частота нейтропении III–IV степени составила 54–58%, однако фебрильная нейтропения или инфекционные осложнения регистрировались редко. Периферическая нейропатия является кумулятивным и дозолимитирующим нежелательным явлением, при введении препарата раз в 3 недели она регистрировалась в основном после четвертого курса и носила обратимый характер. Частота сенсорной нейропатии III степени в приведенных выше исследованиях колебалась от 0 до 20%, моторной нейропатии – от 0 до 4–5%.

Эффективность иксабепилона была оценена и в группе пациентов, получавших ранее лечение не только антрациклинами и таксанами, но и капецитабином. В исследовании II фазы, представленном Е. А. Perez *et al.* [12], было включено 126 пациенток, 88% ранее получили две и более линии терапии, а 48% – три и более линии. Все больные полностью отвечали критериям таксан- и капецитабин-резистентности, 38% были антрациклин-резистентными, остальные набрали предельно допустимую дозу антрациклинов.

В группе из 113 пациенток с измеряемыми очагами было зарегистрировано 11,5% частичных регрессий и 50,0% стабилизаций, в 14,3% случаев стабилизации длились более 6 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 8,6 месяца.

Эффективность иксабепилона, по данным этого исследования, не зависела от ответа на предшествующие линии терапии. Так, из 13 больных с подтвержденными частичными регрессиями 9 ранее не ответили на капецитабин, который использовался либо в монотерапии, либо в комбинации с доцетакселом. 12 из 13 пациенток с объективным ответом на иксабепилон ранее получали таксаны по поводу метастатической формы болезни, в 9 случаях ответов на таксаны не зарегистрировано.

Нежелательные явления III–IV степени включали периферическую сенсорную нейропатию (14%), утомляемость/астению (13%), миалгии (8%) и стоматиты/мукозиты (6%). Явления полинейропатии были обратимыми и разрешались в среднем через 5,4 недели.

Эффективность комбинации иксабепилона и капецитабина была изучена в двух больших исследованиях III фазы.

В открытое рандомизированное исследование III фазы Thomas *et al.* [13] было включено 752 пациента с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы. Пациенты получали ранее лечение или были резистентны к антрациклин-содержащей или таксаносодержащей терапии. Пациенты могли получить до трех линий терапии по поводу метастатического процесса.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1. Лечение в исследуемой группе включало комбинацию иксабепилона 40 мг/м<sup>2</sup> (день 1) и капецитабина 2000 мг/м<sup>2</sup> в сутки (дни 1–14), курс каждые 3 недели. Контрольная группа получала лечение в режиме капецитабин 2500 мг/м<sup>2</sup> в сутки (дни 1–14), курс каждые 3 недели.

Больше половины (65%) пациентов имели три и более сайтов метастазирования, у 84% пациентов было висцеральное поражение. Примерно половина пациентов имели две и более линии терапии по поводу метастатического процесса. 15% пациентов имели HER2-положительный рак молочной железы.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,8 месяца в группе комбинации против 4,2 месяца в группе монотерапии ( $p = 0,0003$ ). Снижение риска прогрессирования составило 25%. Частота объективного ответа составила 35% против 14% в пользу комбинации ( $p < 0,0001$ ). Среди пациентов, имеющих резистентность к таксанам, ЧОО составила 33 и 14% соответственно.

Общая выживаемость была проанализирована и опубликована отдельно [14]. Результаты продемонстрировали, что общая выживаемость не была статистически значимо увеличена в группе комбинации, хотя и была больше численно: 12,9 против 11,0 месяца ( $p = 0,1900$ ).

Нежелательные явления значимо не отличались от описанных в исследованиях, изучавших монотерапию иксабепилоном. Самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степени в группе комбинации были периферическая полинейропатия (22,8%), нейтропения (68%), слабость (9%), миалгия (8%), ладонно-подошвенный синдром (18%) и диарея (6%). В группе монотерапии таковыми были ладонно-подошвенный синдром (17%) и диарея (8%).

В исследование Sparano *et al.* [15] был включен 1221 пациент, ранее они получали терапию антрациклинами и таксанами. Дизайн, схема лечения и популяция, включенная в исследование, были схожи с таковыми в описанном выше исследовании. В отличие от предыдущего исследования, допускались пациенты, которым было проведено не более двух линий терапии. Так же, как и в предыдущем исследовании, около 15% пациентов имели HER2-положительный статус.

Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость, однако преимущество по этому показателю не было достигнуто: 16,4 месяца против 15,6 месяца;  $p = 0,1162$ . ВБП в группе комбинации составила 6,24 месяца против 4,4 месяца в группе монотерапии;  $p = 0,0005$ . Частота объективного ответа была равна 43 и 29% соответственно ( $p < 0,0001$ ). Нежелательные явления значимо не отличались по характеру и частоте от таковых в представленном выше исследовании.

Материалы этих исследований были использованы для изучения эффективности иксабепилона в когорте пациенток с трижды негативным раком молочной железы [16]. Всего в двух исследованиях было 443 таких пациентки. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,2 месяца в группе исследуемой терапии и 1,7 месяца в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ). ЧОО в группе комбинации в более чем два раза превосходила тот же показатель в группе монотерапии – 31% против 15%. Общая выживаемость опять же значимо не отличалась: 9,0 месяца против 10,4 месяца ( $p = 0,1802$ ).

Опубликованное в 2018 году исследование II фазы было посвящено анализу эффективности иксабепилона в комбинации с карбоплатином в группе пациентов с HER2-отрицательным раком молочной железы [17]. В изучаемую популяцию входили 54 пациентки с люминальным HER2-отрицательным и 49 пациенток с тройным негативным раком молочной железы, которые получили до двух линий лекарственной терапии по поводу метастатического рака молочной железы. Для большей части пациентов предложенное лечение было первой линией терапии по поводу метастатического процесса (59%).

Медиана ВБП в обеих группах составила 7,6 месяца. ЧОО составляла 34,0 и 30,4% для пациентов с люминальным и трижды негативным молекулярным подтипом соответственно. Общая выживаемость составила 17,9

месяца для пациентов с люминальным подтипом и 12,5 месяца – для пациентов с ТН РМЖ. Почти у 50% пациентов развилась нейтропения III–IV степени, у 1 пациента фебрильная нейтропения привела к летальному исходу, 9% пациентов имели периферическую полинейропатию III–IV степени.

Несмотря на эффективность и переносимость изученного режима, популяция, включенная в исследование, была не вполне репрезентативна в связи с большим количеством пациентов, не получавших до исследования какого-либо лечения по поводу метастатического процесса. Более того, не было сравнения предложенного режима с уже используемой комбинацией, что ограничивает внедрение этого режима в повседневную клиническую практику.

Отдельного внимания заслуживают клинические исследования, изучающие комбинацию иксабепилона с трастузумабом для пациентов с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы.

Исследование II фазы Tolaney *et al.* [18] включало 39 пациентов, 15 из которых не получали до этого химиотерапию или трастузумаб по поводу метастатического процесса, остальные получили до 1–2 линий терапии. Частота объективного ответа была равна 44%, а частота контроля над заболеванием – 56%.

Группа ECOG изучала комбинацию трастузумаба с иксабепилоном и карбоплатином в первой линии терапии в исследовании II фазы [19]. В исследование был включен 61 пациент. ЧОО составила 44%, из которых 7% – полный ответ. Стабилизация заболевания была отмечена у 25% пациентов. Таким образом, контроль над заболеванием был достигнут у 69% больных. Медиана времени до прогрессирования составила 8,2 месяца, а медиана ОВ – 34,7 месяца.

Токсичность режимов, комбинирующих трастузумаб и иксабепилон, в целом была ожидаема, исходя из профиля токсичности каждого из этих препаратов, и не характеризовалась какими-либо особенностями.

Интересна также и эффективность препарата в отдельных группах пациентов. Так, анализ Roche *et al.* [20] посвящен оценке комбинации иксабепилона и капецитабина у пациентов со сниженным функциональным статусом (ФС) по результатам двух ранее описанных рандомизированных исследований третьей фазы. Из 1955 пациентов, включенных в исследования, 31% (606) пациентов имели ФС по шкале Карновского 70–80%. Основные характеристики были сбалансированы между группами исследования, однако количество предшествующих линий терапии в группе пациентов со сниженным ФС было больше: 35% пациентов получили две и более линии терапии (против 25% в группе с ФС 90–100). Также пациенты со сниженным ФС чаще имели два и более пораженных сайта (56% против 45%).

По результатам анализа, добавление иксабепилона к капецитабину в группе пациентов со сниженным ФС увеличивало ВБП на 1,5 месяца (с 3,1 до 4,6 месяца), риск прогрессирования в группе комбинации снижался на 24% ( $p = 0,0021$ ). Этот показатель увеличивался и у пациентов,

предлеченных антрациклинами и таксанами (5,6 месяца против 3,9 месяца), и у резистентной к этой терапии популяции (4,2 месяца против 2,7 месяца).

Частота объективного ответа также была выше в группе комбинации – 35 % против 19%. Медиана ОВ увеличилась на 2,8 месяца и составила 12,3 месяца. Риск смерти снижался на 25 % ( $p = 0,0015$ ). Профиль нежелательных явлений (характер, частота) в группе со сниженным ФС существенно не отличался от такового в группе с высоким ФС.

Таким образом, комбинация иксабепилона и капецитабина может быть использована у пациентов с ФС по шкале Карновского 70–80% с сохранением эффективности лечения без увеличения токсичности.

Еще один анализ был посвящен оценке эффективности комбинации иксабепилона и капецитабина у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) [21]. Из двух рандомизированных исследований III фазы удалось выделить 251 пациента в возрасте старше 65 лет. ВБП среди этих пациентов составила 5,5 месяца в группе комбинации против 3,9 месяца в группе монотерапии капецитабином (ОР = 0,77; 95% ДИ: 0,59–1,02). ЧОО составляла 37 и 19% соответственно. Общая выживаемость статистически значимо не различалась.

В целом токсичность была сопоставима в обеих возрастных группах, однако некоторые нежелательные явления чаще встречались в более возрастной группе: астения (6% против 14%), стоматит (1 % против 5%) и анорексия (1 % v против 5%). Исходя из этого анализа можно сделать вывод о сохранении эффективности комбинации без значимого увеличения токсичности и в группе пациентов старшего возраста.

Токсичность иксабепилона обуславливает необходимость в некоторых случаях снизить дозу препарата. Те же два клинических исследования III фазы были анализированы с точки зрения сохранения эффективности лечения после редукции доз препаратов [22]. Из 652 пациентов, получивших по крайней мере четыре курса терапии, 255 имели раннее снижение дозы препарата (в течение первых четырех курсов лечения). 72,9% пациентов имели снижение дозы обоих препаратов, а 27,1 % – только иксабепилона. Основными причинами снижения дозы в раннем периоде были гематологическая токсичность (36,1 %) и периферическая полинейропатия (29,0%). 224 пациентам доза препаратов была снижена на более позднем этапе.

В анализ эффективности вошли 566 пациентов, имеющих измеряемые проявления заболевания и получивших от четырех курсов терапии, из них 219 пациентам доза была снижена на раннем этапе. Частота объективного ответа не снижалась значимо у пациентов с ранней редукцией: 62,6 % против 55,3 % с поздней редукцией или отсутствием ее. Медиана длительности ответа на терапию составила 5,8 и 6,2 месяца соответственно. Медиана ВБП составила 7,2 месяца против 7,0 месяца (ОР = 0,98; 95 % ДИ: 0,83–1,17).

Этот анализ позволяет сделать вывод, что редукция дозы препарата не влияет на эффективность лечения, что позволяет свободно адаптировать режим лечения с целью улучшения переносимости.

## Клиническое наблюдение

Пациентка Л., 1974 года рождения, в 2010–11 годах (36 лет) получила комплексное лечение по поводу рака левой молочной железы T2N0M0 (стадия IIa). Гистологическое заключение: инфильтративный протоковый рак, ИГХ от 21.10.2010 – РЭ – 6 баллов, РП – 6 баллов, HER2 – отрицательно, Ki-67 – 15%. Было проведено шесть курсов неоадьювантной ХТ в режиме «CAF + радикальная мастэктомия слева с одномоментной двусторонней тубовариэктомией» + четыре курса адьювантной ХТ в режиме «паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC6». В адьювантном режиме проведена дистанционная лучевая терапия на область грудной стенки слева. С 2011 по 2014 год получала гормонотерапию тамоксифеном.

В феврале 2014 года выявлен метастаз в печени, попытки получить морфологический материал не были успешны. В ноябре 2014 года также были выявлены метастазы в костях таза. С декабря 2014 по июнь 2015 года проводилась первая линия химиотерапии с включением паклитаксела и карбоплатина. Проведено восемь курсов терапии с выраженным клиническим эффектом. На этом фоне выполнены ДЛТ на кости таза + инъекции бисфосфонатов.

В феврале 2015 года выполнена биопсия очага в печени. По данным гистологического исследования – умеренно-дифференцированный аденогенный рак, вероятнее всего, метастаз рака молочной железы (для ИГХ материала недостаточно).

В связи с достижением выраженного клинического эффекта было принято решение о переводе пациентки на гормонотерапию, которую пациентка получала с июня 2015 до декабря 2016 года (18 месяцев), когда было зарегистрировано прогрессирование процесса за счет роста очагов. В течение 3 месяцев получала терапию фулвестрантом (до марта 2017 года), однако при первой оценке наблюдался дальнейший рост очагов.

Таким образом, в связи с достижением гормонорезистентности пациентке вновь была предложена химиотерапия. С марта по декабрь 2017 года (9 месяцев) проводилась химиотерапия с включением винорельбина и капецитабина. На этом фоне, по данным ПЭТ-КТ, был достигнут полный метаболический эффект. В связи с развившейся полинейропатией винорельбин был исключен из схемы лечения, и в дальнейшем пациентка получала монотерапию капецитабином еще 11 месяцев, до ноября 2018 года, когда были обнаружены метастазы в печени.

Попытка терапии эрибулином не была успешной, после трех курсов терапии (декабрь 2018 – январь 2019 года) у пациентки было зарегистрировано прогрессирование в виде роста размеров и количества очагов в печени. В рамках программы расширенного доступа пациентке была предложена терапия препаратом абемациклиб, на фоне которой удалось достигнуть частичной регрессии, которая сохранялась в течение года (март 2019 – март 2020 года). Попытка возобновления гормонотерапии комбинацией эксементаза с эверолимусом (март – июнь 2020 года) не была успешной, отмечался дальнейший рост метастазов в печени.

К июню 2020 года пациентка получила семь линий терапии по поводу метастатического рака молочной железы, достигнута гормонорезистентность, использованы наиболее широко применяемые классы цитостатиков. С учетом данных клинических исследований об эффективности комбинации иксабепилона и капецитабина, а также отсутствия противопоказаний к использованию обоих препаратов принято решение об использовании этой комбинации в качестве восьмой линии терапии. Лечение продолжалось с июня по ноябрь 2020 года. В связи с дальнейшим ростом очагов в печени произведена смена терапии на комбинацию гемцитабина и карбоплатина в декабре 2020 года.

В представленном клиническом наблюдении пациентка получала терапию по поводу метастатического рака молочной железы в течение 7 лет. Наличие гормонально-чувствительного клона клеток позволило с успехом использовать гормонотерапию в течение полутора лет, однако развитие гормонорезистентности потребовало назначения химиотерапии. Стоит отметить также и высокую чувствительность клеток опухоли к химиотерапии, которая позволила в том числе добиться полного метаболического эффекта на фоне одной из линий терапии.

Комбинация иксабепилона и капецитабина была использована в качестве восьмой линии терапии, несмотря на то что у пациентки было отмечено прогрессирование на фоне терапии капецитабином на более ранних этапах лечения. Кроме того, предшествующая терапия ингибитором CDK4/6 (абемакликс) не влияла на реализацию противоопухолевого эффекта иксабепилона. Использование этой комбинации дало возможность установить контроль над заболеванием в течение 5 месяцев без клинически значимых нежелательных явлений. Таким образом, эта терапия позволила прибавить к жизни пациентки 5 месяцев жизни с сохранением ее качества.

## Рекомендации

Иксабепилон был зарегистрирован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) в 2007 году в комбинации с капецитабином для пациентов с метастатическим раком молочной железы и предшествующей терапией антрациклинами и таксанами, а также в монотерапии для тех, у кого предшествующая терапия включала, помимо таксанов и антрациклинов, также капецитабин [23].

Согласно регистрационным показаниям иксабепилон в монотерапии, а также комбинация иксабепилона и капецитабина внесены в рекомендации RUSCCO по лечению метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы [24]. Кроме того, иксабепилон эффективен в комбинации с трастузумабом для лечения метастатического HER2-положительного рака молочной железы при резистентности к антрациклинам, таксанам и капецитабину.

Рекомендации AOP предусматривают, кроме перечисленных выше, также комбинацию трастузумаба, иксабепилона и капецитабина у пациентов с HER2-положительным раком молочной железы [25].

В NCCN иксабепилон рекомендован в монотерапии у пациенток с метастатическим HER2-отрицательным раком молочной железы в качестве одной из альтернативных опций терапии (при исчерпывании возможностей терапии таксанами, антрациклинами, а также микротрубочковыми ингибиторами) [26].

## Заключение

Несмотря на обширные опции терапии метастатического рака молочной железы, каждая из линий лечения представляет собой особую ценность. Иксабепилон – препарат, который продемонстрировал эффективность как в клинических исследованиях, так и в рутинной практике, что позволило включить его в основные клинические рекомендации по лечению метастатического рака молочной железы вне зависимости от HER2-статуса. Более того, препарат эффективен вне зависимости от функционального статуса, возраста, и ответа на предшествующую терапию. Редукция дозы препарата не сказывается на результатах лечения. Таким образом, эта дополнительная возможность терапии, позволяющая продлевать жизнь пациенткам, не должна быть оставлена без внимания.

## Список литературы / References

1. Fojo A.T., Menefee M. Microtubule targeting agents: basic mechanisms of multidrug resistance (MDR). *Semin Oncol* 2005; 32: S3–8.
2. Orr G.A., Verdier-Pinard P., McDaid H., Horwitz S.B. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules. *Oncogene* 2003; 22: 7280–95.
3. Kowalski R.J., Giannakakou P., Hamel E. Activities of the microtubule-stabilizing agents epothilones A and B with purified tubulin and in cells resistant to paclitaxel (Taxol®). *J Biol Chem* 1997; 272: 2534–41.
4. McDaid H.M., Mani S., Shen H., J. et al. Validation of the pharmacodynamics of BMS-247550, an analogue of epothilone B, during a phase I clinical study. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2035–43.
5. Lee F.Y.F., Castaneda S., Inigo I., Kan D., Paul B., Wen M.-L., et al. (2005) Ixabepilone (BMS-247550) plus trastuzumab combination chemotherapy induces synergistic antitumor efficacy in HER2 dependent breast cancers and is accompanied by modulation of molecular response markers. *J Clin Oncol* 23 (16 Suppl): S61–S61 [Google Scholar].
6. Lee F.Y.F., Covello K.L., Castaneda S., Hawken D.R., Kan D., Lewin A., et al. (2008b) Synergistic antitumor activity of ixabepilone (BMS-247550) plus bevacizumab in multiple in vivo tumor models. *Clin Cancer Res* 14: 8123–8131 [PubMed] [Google Scholar].
7. Lee F.Y.F., Smykla R., Johnston K., Menard K., McGlinchey K., Peterson R.W., et al. (2009b) Preclinical efficacy spectrum and pharmacokinetics of ixabepilone. *Cancer Chemother Pharmacol* 63: 201–212 [PubMed] [Google Scholar].
8. Roche H., Yelle L., Cognetti F., et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3415–20.
9. Denduluri N., Low J.A., Lee J.J., et al. Phase II trial of ixabepilone, an epothilone B analog, in patients with metastatic breast cancer previously untreated with taxanes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3421–7.
10. Low J.A., Wedam S.B., Lee J.J., et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in metastatic and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2726–34.
11. Thomas E., Tabernero J., Fornier M., et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3399–406.
12. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3407–3414.
13. Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., Chung H.C., Fein L.E., Chan V.F., Jassam J., Klimovsky J.V., de Mendoza F.H., Xu B., Campone M., Lerzo G.L., Peck R.A., Mukhopadhyay P., Vahdat L.T., Roché H.H. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20; 25 (33): 5210–7. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.6557. Epub 2007 Oct 29. PMID: 17968020.
14. Hortobagyi G.N., Gomez H.L., Li R.K., Chung H.C., Fein L.E., Chan V.F., Jassam J., Lerzo G.L., Pivot X.B., Hurtado de Mendoza F., Xu B., Vahdat L.T., Peck R.A., Mukhopadhyay P., Roché H.H. Analysis of overall survival from a phase III study of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with MBC resistant to anthracyclines and taxanes. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jul; 122 (2): 409–18. DOI: 10.1007/s10549-010-0901-4. Epub 2010 May 8. PMID: 20454927.
15. Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O., Xu B., Manikhas A., Medina C., Da Costa S.C., Ro J., Rubio G., Rondinon M., Perez Manga G., Peck R., Paulart V., Conte P. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10; 28 (20): 3256–63. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.4244. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20530276; PMCID: PMC2903325.
16. Ruqo H.S., Roche H., Chung H.C., Lerzo G.L., Vasyutin I., Patel A., Vahdat L. Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients with Advanced Triple-negative Breast Cancer: A Pooled Analysis from Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials. *Clin Breast Cancer*. 2018 Dec; 18 (6): 489–497. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.07.024. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30153978.

17. Osborne C., Challaqalla J.D., Eisenbeis C.F., Holmes F.A., Neubauer M.A., Koutrelakos N.W., Taboada C.A., Vukelja S.J., Wilks S.T., Allison M.A., Reddy P., Sedlacek S., Wang Y., Asmar L., O'Shaughnessy J. Ixabepilone and Carboplatin for Hormone Receptor Positive/HER2-neu Negative and Triple Negative Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018 Feb; 18 (1): e89–e95. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.07.002. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28779904.
18. Tolane S.M., Najita J., Sperinde J., Huang W., Chen W.Y., Savoie J., Fomier M., Winer E.P., Bunnell C., Krop I.E. A phase II study of ixabepilone and trastuzumab for metastatic HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2013 Jul; 24 (7): 1841–1847. DOI: 10.1093/annonc/mdt121. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23559151; PMCID: PMC3690910.
19. Moulder S., Li H., Wang M., Gradishar W.J., Perez E.A., Sparano J.A., Pins M., Yang X., Sledge G.W. A phase II trial of trastuzumab plus weekly ixabepilone and carboplatin in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Feb; 119 (3): 663–71. DOI: 10.1007/s10549-009-0658-9. PMID: 20012354; PMCID: PMC3133687.
20. Roché H., Conte P., Perez E.A., Sparano J.A., Xu B., Jassem J., Peck R., Kelleher T., Hortobagyi G.N. Ixabepilone plus capecitabine in metastatic breast cancer patients with reduced performance status previously treated with anthracyclines and taxanes: a pooled analysis by performance status of efficacy and safety data from 2 phase III studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Feb; 125 (3): 755–65. DOI: 10.1007/s10549-010-1251-y. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21128114.
21. Vahdat L.T., Vrdoljak E., Gómez H., Li R.K., Bosserman L., Sparano J.A., Baselga J., Mukhopadhyay P., Valero V. Efficacy and safety of ixabepilone plus capecitabine in elderly patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *J Geriatr Oncol*. 2013 Oct; 4 (4): 346–52. DOI: 10.1016/j.jgo.2013.07.006. Epub 2013 Aug 23. PMID: 24472478.
22. Valero V., Vrdoljak E., Xu B., Thomas E., Gómez H., Manikhas A., Medina C., Li R.K., Ro J., Bosserman L., Vahdat L., Mukhopadhyay P., Opaff D., Sparano J.A. Maintenance of clinical efficacy after dose reduction of ixabepilone plus capecitabine in patients with anthracycline- and taxane-resistant metastatic breast cancer: a retrospective analysis of pooled data from 2 phase III randomized clinical trials. *Clin Breast Cancer*. 2012 Aug; 12 (4): 240–6. DOI: 10.1016/j.clbc.2012.03.013. Epub 2012 Jun 2. PMID: 22658378.
23. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2007/022065TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022065TOC.cfm)
24. Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). Tyulyandin S.A., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Stenina M.B. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Malignant Tumors: Practice Guidelines RUSSCO #3s2, 2021* (vol. 11).
25. Рекомендации онкологов России под ред. Академика А.Д. Каприна «Рак молочной железы» от 01.02.2020. Recommendations of Russian oncologists, ed. Academician A.D. Caprina 'Breast Cancer' from 02/01/2020.
26. NCCN Guidelines 'Breast Cancer', Version 02.2022.

Статья поступила: 31.01.22  
Получена после рецензирования: 04.02.22  
Принята в печать: 07.02.22

#### Сведения об авторах

**Артамонова Елена Владимировна**, д.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением № 1<sup>1</sup>, проф. кафедры<sup>2</sup>, зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии<sup>3</sup>. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

**Ганшина Инна Петровна**, к.м.н., в.н.с. отделения химиотерапии № 1<sup>1</sup>. E-mail: ganshinainna77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0105-9376

**Гордеева Ольга Олеговна**, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии № 4<sup>1</sup>. E-mail: helga.stolz@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8266-0218

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

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

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

**Автор для переписки:** Ганшина Инна Петровна. E-mail: ganshinainna77@mail.ru

#### About authors

**Artamonova Elena V.**, DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy No. 11, professor at Dept<sup>2</sup>, head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery<sup>3</sup>. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-

**Ganshina Inna P.**, PhD Med, leading researcher of Dept of Chemotherapy No. 11. E-mail: ganshinainna77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0105-9376

**Gordeeva Olga O.**, PhD Med, oncologist of Dept of Chemotherapy No. 41. E-mail: helga.stolz@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8266-0218

<sup>1</sup>National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Ganshina Inna P. E-mail: ganshinainna77@mail.ru

**Для цитирования:** Ганшина И.П., Гордеева О.О., Артамонова Е.В. Иxabepilone в терапии метастатического рака молочной железы: обзор литературы и клиническое наблюдение. го пузыря: случай успешного применения у пациента с IV стадией заболевания. *Медицинский алфавит*. 2022; (5): 46–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-54-59>

**For citation:** Ganshina I.P., Gordeeva O.O., Artamonova E.V. Role of ixabepilone in metastatic breast cancer treatment: Review and clinical case. *Medical Alphabet*. 2022; (5): 46–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-54-59>



**27 ИЮНЯ - 3 ИЮЛЯ 2022**

**VIII ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2022»**

ПРИУРОЧЕН К 95-ЛЕТИЮ ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н.ПЕТРОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ



**БЕЛЫЕ  
НОЧИ**  
Петербургский международный  
онкологический форум



АССОЦИАЦИЯ  
ОНКОЛОГОВ  
СЕВЕРО-ЗАПАДА



Программа – превосходная, докладчики – отличные, а дистанционный формат позволит значительно увеличить количество участников. За последние полтора года мы пережили немало перемен, но важность образования осталась неизменной. Врачи, которые владеют большим количеством знаний, являются более сильными специалистами и лучше лечат пациентов, которые имеют больше шансов выжить.

*Федор Пекатори,  
директор по научным исследованиям ESO*

FORUM-ONCO.RU | EVENT@FORUM-ONCO.RU | ТЕЛ.: +7 (812) 439-95-82

## Разработан бактериальный «плащ-невидимка» для лечения рака

Американские исследователи разработали маскирующую систему для бактерий, позволяющую им временно скрываться от иммунной системы человека. Бактерии, покрытые особой оболочкой, способны находить раковые опухоли и, размножаясь в них, производить противоопухолевые токсины.

Использование бактерий для терапии – новый, альтернативный и во многом спорный подход к лечению широкого спектра видов рака. Одна из наиболее очевидных проблем этого метода лечения – токсичность бактерий-доставщиков для организма человека. В отличие от многих традиционных способов целевой доставки лекарств, бактерии продолжают жить и размножаться в организме пациента.

Иммунная система человека распознает бактерии как чужеродные и опасные, что вызывает воспалительную реакцию. Эту проблему решают либо генной инженерией бактерий для зачистки поверхности микроорганизмов от антигенов, на которые реагирует иммунная система, либо покрытием поверхности живых доставщиков лекарств в специальную молекулярную защиту.

Первый способ ослабляет бактерии: они плохо размножаются и быстро погибают, так и не доставив лекарства. Второй способен дать микроорганизмам слишком много времени для размножения, что приведет к неконтролируемому росту и из-за чего может начаться сильная воспалительная реакция.

В новом исследовании, результаты которого опубликованы в журнале *Nature Biotechnology*, американские биотехнологи сосредоточились на генной инженерии и управлении биосинтезе молекулярной защиты в бактериях *Escherichia coli* Nissle 1917. Они использовали синтезируемый самими бактериями капсульный полисахарид (САР), покрывающий их поверхность и защищающий от обнаружения иммунной системой человека, и нашли способ контролировать его производство.

Для этого исследователи разработали систему iCAP (индуцибельный САР). Они контролируют систему iCAP,

используя внешний сигнал – небольшую молекулу, называемую IPTG (изопрропил-β-D-тиогалактопиранозид). В присутствии IPTG бактерия синтезирует САР и создает себе «плащ-невидимку», скрывающий ее от иммунной системы. Если эту молекулу убрать, то в течение 6 часов защитный покров с бактерий полностью спадет.

Проверку эффективности системы iCAP проводили на мышах, больных раком. Исследователи добавили в *E. coli* с системой iCAP возможность производства противоопухолевого токсина и смогли уменьшить рост опухоли в моделях рака кишечника и рака молочной железы у грызунов. Причем результаты для *E. coli* с системой iCAP были значительно лучше, чем без нее.

Команда также продемонстрировала контролируемую миграцию бактерий в организме к опухолевым метастазам. Они вводили *E. coli* с системой iCAP в одну опухоль, давали мышам воду, содержащую IPTG, чем активировали САР защиту. После этого наблюдали, как iCAP *E. coli* выходят из первоначальной опухоли и мигрируют в неинъецированные опухоли.

В дальнейшем авторы планируют совершенствовать свою технологию, используя другие организмы, типы молекулярных покровов (наподобие САР) и системы управления с возможностью автономной работы поверхностных свойств терапевтических бактерий. Кроме того, одна из главных и наиболее сложных будущих задач – клинические испытания системы на человеке, более чувствительном к бактериальным эндотоксинам в сравнении с мышами.

Источник: [naked-science.ru](http://naked-science.ru)



## Подписка на журнал 2022 год



## Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия»

Печатная версия – 700 руб., электронная версия любого журнала – 500 руб. (за номер).  
Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес [medalfavit@mail.ru](mailto:medalfavit@mail.ru).

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ», г. Москва

К/с 30101810400000000225, БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

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

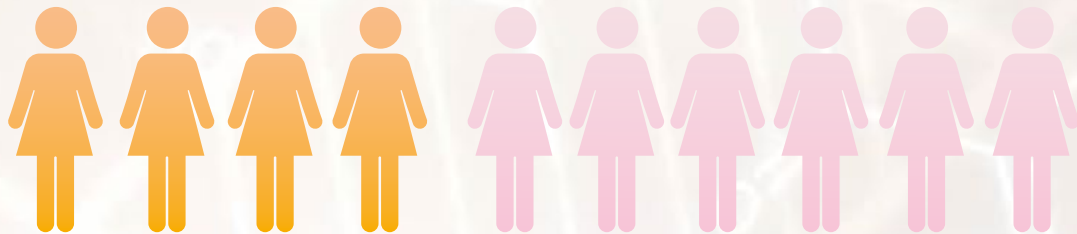
Цена: 2800 руб. в год (печатная версия) или 2000 руб. (электронная версия).

### 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](mailto:medalfavit_pr@bk.ru) или [podpiska.ma@mail.ru](mailto:podpiska.ma@mail.ru).
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

# МУТАЦИЯ PIK3CA

при раке молочной железы



≈ 40%

пациентов с HR+/HER2 - мРМЖ  
имеют мутацию PIK3CA<sup>1-3</sup>

Мутация в гене **PIK3CA** встречается у **4 из 10** пациентов с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы<sup>1-3</sup>.

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МИНЗДРАВА РФ, 2020

**«Рекомендуется»** выполнить биопсию и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала первичной опухоли и/или метастатических очагов в органах и тканях (во всех возможных случаях при прогрессировании после первичного лечения раннего и местнораспространенного РМЖ) и **определение мутаций в гене PIK3CA** у пациентов с метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ<sup>5</sup>.

### ► ЧТО?

**PIK3CA** – ген, кодирующий белок фосфотидилинозитол-3-киназу (PI3K) – один из ключевых регуляторов пролиферации клеток. Мутация в гене PIK3CA является фактором неблагоприятного прогноза, обнаруживается уже на ранних стадиях в первичной опухоли и сохраняется в очагах метастазирования на более поздних стадиях<sup>4,6</sup>.

### ► КОМУ?

Тестирование рекомендовано проводить всем пациентам с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ, в том числе<sup>5</sup>:

- пациентам с прогрессированием на фоне или после завершения адъювантной гормонотерапии;
- пациентам, получающим терапию метастатического РМЖ;
- пациентам с впервые обнаруженным метастатическим РМЖ.

### ► КАК?

Методом ПЦР с использованием ДНК, выделенной из парафинового блока ткани первичной опухоли или метастаза.

В рамках программы **RUSSCO Cancergenome\***  
Сайт: [www.cancergenome.ru](http://www.cancergenome.ru)  
Телефон горячей линии: 8-800-600-36-80

В рамках программы **ООО «Астон Хэлс»\***  
Сайт: <https://aston-health.com/>  
Телефон горячей линии: 8-800-100-31-87

\*При поддержке ООО «Новартис Фарма»

1. Sobhani N., Roviello G., Corona S.P., et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. J Cell Biochem. 2018;119(6):4287–4292. Doi: 10.1002/jcb.26687.  
2. Martínez-Sáez O., et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. Breast Cancer Research. 2020; 22:45. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01284-9>.  
3. Signorovitch J., et al. PIK3CA mutation status and progression-free survival in advanced hormone receptor positive (HR+) / human endocrine receptor negative (HER2-) metastatic breast cancer (mBC): A meta-analysis of published clinical trials. J Clin Oncol. 2020;38(15\_suppl):1069-1069. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.1069.  
4. Arthur L., et al. Breast Cancer Res Treat. 2014;147(1):211-219. doi: 10.1007/s10549-014-3080-x.  
5. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021. <http://cr.rosminzdrav.ru/schemat/379>. Дат доступа 15.02.2021. 6. Razavi P., et al. Cancer Cell. 2018;34(3):427–438.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2018.08.008.

# INTERNATIONAL JOURNAL

•f

**НОВЫЙ научный журнал на английском языке о новейших достижениях мировой медицины**

Всем публикациям журнала присваивается код DOI. Журнал входит в (РИНЦ), в открытом доступе в Электронной научной библиотеке (НЭБ). Бесплатный доступ на сайте [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru), а также размещен в библиотеках и различных базах данных.

Журнал соответствует шифрам групп научных специальностей:

- 3.1. Клиническая медицина;
- 3.2. Профилактическая медицина;
- 3.03. Медико-биологические науки.

**Сайт журнала: [www.ij-im.com](http://www.ij-im.com)**

**E-mail: [journalimed@gmail.com](mailto:journalimed@gmail.com)**

**Приглашаем к сотрудничеству!**

## INNOVATIVE MEDICINE

**'International journal of innovative medicine' (IJIM)**

The Scientific journal about the latest achievements of world medicine.

The journal is intended for large medical centers, for doctors of all specialties, health care organizers and researchers of medical and educational organizations.

The journal publishes original articles with the results of original and fundamental studies with clinical significance, modern analytical reviews, as well as materials of clinical cases.

**We invite you to cooperation.**

2  
2022

