

Серии научно-практических рецензируемых журналов

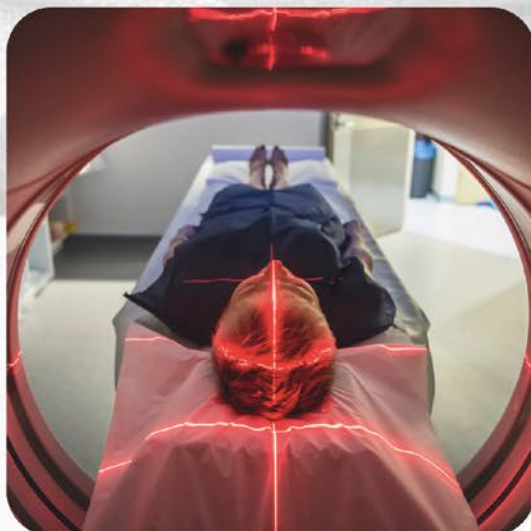


Медицинский АЛФАВИТ

№ 26 / 2022

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

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (3)



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



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

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00

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

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
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,
E-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта
России», «Урал-Пресс» индекс – 014517

Периодичность: 40 выпусков в год

Подписано в печать 05.11.2022

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2022

Содержание

- 7 Гепатоцеллюлярный рак невирусной этиологии: вопросов больше, чем ответов?
В. В. Бредер, И. А. Покатаев, А. М. Абдельгафур, И. В. Авраменко, А. Ю. Горяинова, Н. М. Киселев
- 13 Метастатическое поражение печени при эстроген-рецептор-положительном HER2-отрицательном раке молочной железы. Рибоциклиб – терапия, меняющая прогноз
Е. В. Лубенникова, А. С. Царева, А. А. Кузнецова, Е. В. Артамонова
- 20 Иммунофенотипические особенности молекулярных подтипов рака молочной железы
С. В. Чулкова, Е. Н. Шолохова, И. В. Поддубная, Е. В. Артамонова, А. В. Семьянихина, И. С. Стилиди, Н. Н. Тулицы
- 27 Новый виток эволюции лекарственного лечения мезотелиомы плевры
Т. Д. Барболина, С. Г. Багрова
- 31 Минимальная остаточная болезнь при В-линейном остром лимфобластном лейкозе: клиническое значение на постиндукционном этапе лечения
М. А. Шервашидзе, Т. Т. Валиев, А. Д. Палладина, К. И. Киргизов, Н. Н. Тулицы
- 35 Современные аспекты иммунотерапии ингибиторами контрольных точек при меланоме
Л. Ю. Владимирова, М. А. Теплякова, И. Л. Попова, Н. А. Абрамова, Н. М. Тихановская, А. А. Лянова, А. Э. Сторожакова, Л. А. Рядинская, С. Н. Кабанов, Е. А. Калабанова, И. А. Удаленкова, Д. Трифанов
- 41 Влияние прогностических факторов на общую выживаемость пациентов с прогрессированием первичных медуллобластом головного мозга у взрослых
М. М. Сарычева, А. В. Важенни, Р. Ю. Карабут
- 45 Оценка эффективности терапии деносумабом гигантоклеточной опухоли кости по данным РКТ и МРТ (собственные результаты и обзор литературы)
А. В. Федорова, О. Г. Спирина, А. А. Тарарыкова, Е. А. Сушенцов, Н. В. Кочергина, А. Б. Блудов, Я. А. Щипахина, Г. С. Батырова
- 54 Анализ ресурсной базы медицинских организаций Санкт-Петербурга в рамках оказания помощи больным со злокачественными новообразованиями с 2014 по 2019 год
В. Е. Моисеенко, С. А. Попов, А. В. Павловский, Д. А. Гранов, Н. И. Вишняков, Л. В. Кочорова, И. В. Додонова, В. В. Хижа, А. В. Язенок, Т. В. Яковенко
- 58 Эффективность комбинации леватиниба с пембролизумабом в первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака
Е. И. Копыльцов, В. А. Водолаский, М. В. Скорая, В. В. Козлов
- 64 Подписка

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

- 14.01.06 Психиатрия (медицинские науки),
- 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки),
- 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки),
- 14.01.28 Гастроэнтерология (медицинские науки),
- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

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

Образец для цитирования: Артамонова Е. В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метронормная 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 Sinit'ska

Alfimed 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. DOI is assigned to each article.

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

Frequency of publication: 40 issues per year

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

Signed for press: November 05, 2022.

© 2022 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Hepatocellular cancer of non-viral etiology: More questions than answers?**
V. V. Breder, I. A. Pokataev, A. M. Abdelgafur, I. V. Avramenko, A. Yu. Goryainova, N. M. Kiselyov
- 13 **Liver metastasis in estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer. Ribociclib as prognosis-changing therapy**
E. V. Lubennikova, A. S. Tsareva, A. A. Kuznetsova, E. V. Artamonova
- 20 **Immunophenotypic features of molecular subtypes of breast cancer**
S. V. Chulkova, E. N. Sholokhova, I. V. Poddubnaya, E. V. Artamonova, A. V. Semyanikhina, I. S. Stylidi, N. N. Tupitsyn
- 27 **New stage in evolution of drug treatment of pleural mesothelioma**
T. D. Barbolina, S. G. Bagrova
- 31 **Minimal residual disease in B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Clinical significance on post-induction treatment**
M. A. Shervashidze, T. T. Valiev, A. D. Palladina, K. I. Kirgizov, N. N. Tupitsyn
- 35 **Modern aspects of immunotherapy with checkpoint inhibitors in melanoma**
L. Yu. Vladimirova, M. A. Teplyakova, I. L. Popova, N. A. Abramova, N. M. Tikhonovskaya, A. A. Lianova, A. E. Storozhakova, L. A. Ryadinskaya, S. N. Kabanov, E. A. Kalabanova, I. A. Udalenkova, D. Trifanov
- 41 **Treatment of patients with progression of cerebral medulloblastoma in adults**
M. M. Sarycheva, A. V. Vazhenin, R. Yu. Karabut
- 45 **Assessment of denosumab treatment efficiency in patients with giant cell tumor of bone using CT and MRI (own results and literature review)**
A. V. Fedorova, O. G. Spirina, A. A. Tararykova, E. A. Sushentsov, N. V. Kochergina, A. B. Bludov, Ya. A. Shchipakhina, G. S. Batyrova
- 54 **Analysis of resource base of medical organizations in Saint Petersburg for patients with malignant tumors in 2014–2019**
V. E. Moiseenko, A. V. Pavlovsky, D. A. Granov, N. I. Vishnyakov, L. V. Kochorova, I. V. Dodonova, V. V. Khizha, A. V. Yazenok, T. V. Yakovenko
- 58 **Effectiveness of combination of lenvatinib and pembrolizumab in first line therapy of metastatic renal cell carcinoma**
E. I. Kopyltsov, V. A. Vodolazskiy, M. V. Skoraya, V. V. Kozlov
- 64 **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:

- 14.01.06 Psychiatry (Medical sciences),
- 14.03.09 Clinical immunology, allergology (Medical sciences)
- 01.14.13 Radiation diagnostics, radiation therapy (Medical sciences),
- 14.01.28 Gastroenterology (Medical sciences),
- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),

- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (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 РФ (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 им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава РФ (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»

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 – филиала 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

Гепатоцеллюлярный рак невирусной этиологии: вопросов больше, чем ответов?

В. В. Бредер^{1,2}, И. А. Покатаев³, А. М. Абдельгафур⁴, И. В. Авраменко⁵,
А. Ю. Горяинова^{6,8}, Н. М. Киселев^{7,9}

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

²АНО «Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени», Москва

³ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы»

⁴АУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары

⁵СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

⁶ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

⁷ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород

⁸ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

⁹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) представляет собой проблему общественного здравоохранения по всему миру и является одним из наиболее распространенных и смертельных видов рака. Рак печени занимает шестое место среди наиболее распространенных видов рака и второе место в мире по смертности от рака. Основными факторами риска развития ГЦР выступают вирусные гепатиты, алкоголь и цирроз печени как исход воспаления любой этиологии в том числе неалкогольного стеатогепатита. Накопление капель жира в гепатоцитах в различной степени – от жирового гепатоза до стеатогепатита – является одним из морфологических проявлений метаболических нарушений, включающих гипертензию, центральное ожирение, инсулинорезистентность и атерогенную дислипидемию. Эти метаболические нарушения ассоциируются с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, злокачественных опухолей и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В свою очередь, эти метаболические нарушения, или метаболический синдром (МетС), могут быть самостоятельным фактором риска развития ГЦР. В когортных исследованиях выявлено значимое увеличение риска развития ГЦР у больных вирусным гепатитом при чрезмерном употреблении алкоголя или наличии одного или нескольких признаков МетС. Известная множественность молекулярных механизмов гепатоканцерогенеза лишь подчеркивает неоднозначность выделения единственного фактора риска, речь может идти лишь о потенциально доминантной причине развития рака печени. В отсутствие значимых молекулярных предикторов эффективности зарегистрированных опций лекарственной терапии ГЦР в опубликованных данных регистрационных исследований комбинаций иммуноонкологических препаратов выявлены разнонаправленные результаты в эффективности в подгруппах пациентов с доминантными факторами риска, прежде всего вирус-ассоциированным и невирусным, развитием ГЦР. В настоящее время проведение проспективных клинических исследований для изучения эффективности и безопасности лечения в зависимости от этиологии на практике затруднено, важно ориентироваться на данные реальной клинической практики, чтобы иметь ориентиры для принятия решения в отношении лечения ГЦР невирусной этиологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепатоцеллюлярная карцинома, ГЦР, невирусная этиология, НАСГ, неалкогольный стеатогепатит, НАСГ, неалкогольная жировая болезнь печени, НАЖБП, иммунотерапия, тирозинкиназные ингибиторы, ТКИ, сорафениб, ленаватиниб, атезолизумаб, бевацизумаб, ниволумаб, дурвалумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание и редактирование публикации.

Hepatocellular cancer of non-viral etiology: More questions than answers?

V. V. Breder^{1,2}, I. A. Pokataev³, A. M. Abdelgafur⁴, I. V. Avramenko⁵,
A. Yu. Goryainova^{6,8}, N. M. Kiselyov^{7,9}

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Interdisciplinary Society of Liver Tumor Specialists, Moscow, Russia

³City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia

⁴Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia

⁵City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia

⁶Krasnodar Regional Clinical Oncology Centre, Krasnodar, Russia

⁷Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Centre, Nizhny Novgorod, Russia

⁸Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

⁹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

SUMMARY

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a public health problem worldwide and is one of the most common and lethal cancers worldwide, the sixth among the most common cancers and the second mortal cancer worldwide. Viral hepatitis is the main risk factor. Growing evidence suggests that the metabolic syndrome, which includes hyperlipidemia, dyslipidemia, and hypertension, increases the risk of developing HCC.

Epidemic of obesity, the proportion of HCC with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Russian population is 17.4%. In clinical practice, it is often difficult to identify the leading etiological factor. In a patient with concomitant viral hepatitis, HCC may be associated with alcohol abuse or metabolic disorders. In clinical trials, investigators evaluate the most likely etiology of HCC, and studies analyze subgroup: HBV, HCV, and non-viral etiologies, which include a variety of liver diseases: alcoholic liver disease, NAFLD, autoimmune hepatitis, and others. Differences in the effectiveness of systemic therapy depend on the main etiological factor has been published recently. Pivotal studies of combinations of immuno-oncological drugs have shown mixed results in efficacy. For the combination of atezolizumab with bevacizumab and pembrolizumab with lenvatinib, there was no difference in OS in non-viral subgroups, although the difference was significant for the combination of durvalumab with tremelimumab compared with TKIs from the control group. A multivariate analysis of patient characteristics showed that lenvatinib is an independent prognostic factor for OS, reducing the risk of death by 35% compared with atezolizumab in combination with bevacizumab in patients with non-viral HCC etiology in the A. Casadei-Gardini study. The same has been proven for the NASH/NAFLD subgroup. Currently, it is difficult to conduct prospective clinical trials to assess the efficacy and safety of treatment depending on the etiology, it is important to focus on data from real-world evidence in order to have guidelines for making decisions regarding the treatment of non-viral HCC.

KEYWORDS: hepatocellular carcinoma, HCC, non-viral etiology, NASH, non-alcoholic steatohepatitis, NASH, non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, immunotherapy, tyrosine kinase inhibitors, TKIs, sorafenib, lenvatinib, atezolizumab, bevacizumab, nivolumab, durvalumab.

CONFLICT OF INTERESTS. The publication was prepared with the financial support of Eisai. The authors are entirely responsible for the content and editing of the publication.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) представляет собой проблему общественного здравоохранения по всему миру и является одним из наиболее распространенных и смертельных видов рака. ГЦР занимает пятое место среди наиболее распространенных видов рака (рис. 1) и третье место в мире по смертности от рака (рис. 2) [1].

В отсутствие эффективных государственных программ скрининга в группах высокого риска развития гепатоцеллюлярного рака характерно преобладание в заболеваемости распространенной и терминальной стадии с высокой вероятностью неблагоприятного исхода в короткое время [2]. В большинстве популяций, в том числе российской, это заболевание обычно поражает пожилых мужчин, при этом ГЦР имеет высокий уровень заболеваемости в странах Восточной Азии и несколько ниже в Америке и Европе [1].

Одним из основных факторов риска развития ГЦР выступает вирус гепатита В (ДНК-вирус, вызывающий хронический некроз и воспаление, способствующее росту мутаций в клетках печени) [3]. Пожизненный риск развития ГЦР среди носителей ВГВ колеблется от 10 до 25 % [4].

Хроническая ВГС-инфекция также является установленным фактором риска развития ГЦР, увеличивая риск развития карциномы в 10–20 раз [4]. ВГС является РНК-содержащим вирусом, который не интегрируется в геном клетки, а в основе онкогенеза при ГЦР с ВГС лежат повторяющиеся повреждения, регенерация и фиброз. В 90 % случаев ГЦР, связанных с ВГС, предшествует цирроз печени [5]. Ежегодная заболеваемость ГЦР у лиц с циррозом, связанным с ВГС, колеблется от 0,5 до 10,0 % [6]. Среди пациентов с активной инфекцией ВГС кофакторами развития ГЦР являются мужской пол, генотип 3 ВГС, длительная продолжительность инфекции, коинфекции с ВГВ или ВИЧ, резистентность к инсулину, ожирение, диабет, курение и потребление алкоголя [6, 7].

Чрезмерное потребление алкоголя является общепризнанным фактором риска развития рака печени [8]. Кроме того, все больше данных свидетельствует о том, что метаболический синдром, включающий гиперлипидемию, дислипидемию и артериальную гипертензию, увеличивает риск развития ГЦР. Метаанализ 2014 года показал, что метаболический синдром был связан с уве-

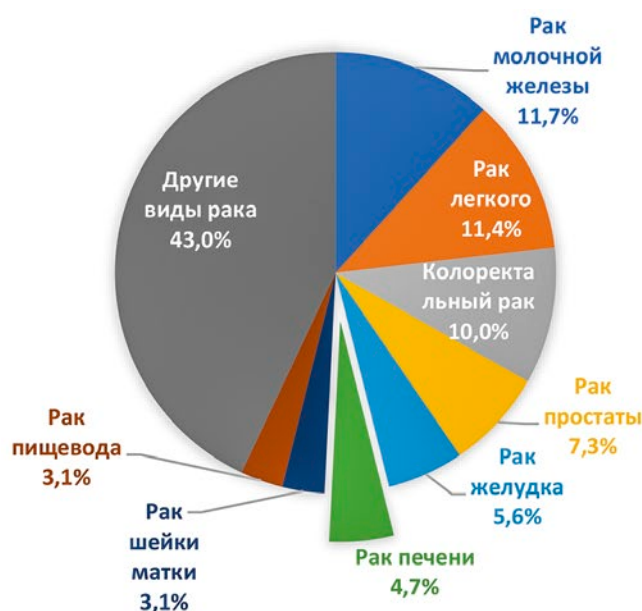


Рисунок 1. Globocan: количество новых случаев в 2020 году, оба пола, все возрасты.



Рисунок 2. Globocan: количество смертей в 2020 году, оба пола, все возрасты.

личением риска ГЦР на 81 % [9]. Однако лечение статинами одного из состояний метаболического синдрома, дислипидемии, может снизить риск развития на 37 % (ОШ = 0,63; 95 % ДИ: 0,52–0,76) [10].

В свете растущей эпидемии ожирения среди взрослых и детей распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) среди взрослого населения США составляет 32,8 % [11].

В то же время НАЖБП, как термин, подвергается критике из-за исключения лишь одного этиологического фактора – алкоголя в развитии заболевания. Международным консенсусным решением был предложен термин, подчеркивающий нутритивно-метаболические процессы – «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП) [12]. Но так как термин был принят сравнительно недавно, в 2020 году, и не введен в МКБ-11, используется прежняя аббревиатура НАЖБП.

Среди лиц с НАЖБП у 20–30 %, по оценкам, развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который затем прогрессирует до цирроза печени в 10–20 % случаев [13]. Хотя уровень заболеваемости ГЦР у пациентов с НАЖБП не очень высок – 0,44 (диапазон: 0,29–0,66) случая на тысячу человеко-лет [14], рост случаев ГЦР, связанных с НАСГ, может компенсировать снижение ГЦР, связанной с ВГС, ожидаемое в будущем [15].

В клинической практике зачастую трудно выявить ведущий этиологический фактор. У пациента с сопутствующим вирусным гепатитом развитие ГЦР бывает связано с чрезмерным употреблением алкоголя или метаболическими нарушениями.

По результатам нескольких крупных метаанализов, изучавших влияние МетС на риск развития ГЦР, наличие признаков метаболических нарушений увеличивало вероятность развития рака печени в 1,5–2,5 раза [16–19].

Патофизиологические особенности ГЦР и метаболического синдрома

Исследователи выдвинули несколько потенциально значимых проканцерогенных механизмов, ассоциированных с МетС. Показано, что избыточный вес увеличивает риск развития НАЖБП, независимо коррелирует и с вероятностью развития рака, и рецидивом заболевания [20]. Исследования подтверждают вероятность развития рака печени при ожирении на фоне неалкогольного стеатогепатита без цирроза [21]. Сложный комплекс нарушений в сигнальных системах инсулин- и инсулиноподобных факторов роста, регуляции жирового обмена, хроническое воспаление, дисбаланс кишечного микробиома связывают избыточную жировую массу, в особенности висцеральное ожирение и гепатоканцерогенез [22].

Инсулин-резистентность связывает все компоненты МетС и приводит к накоплению жира в гепатоцитах, способствуя развитию НАЖБП. Увеличение количества жира стимулирует проканцерогенные каскады через активацию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и СТАТ3, что ведет к формированию иммуносупрессии и благоприятствует опухолевому росту, активирует сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), стимулируя неоангиогенез и способствуя метастазированию [23].

Последние годы все большее значение уделяется роли микробиома как важного компонента сложной системы «кишечник – печень» и значению дисбиоза в развитии ГЦР. Исследования на животных уже подтвердили роль микробиоты в синтезе и метаболизме желчных кислот, играющих важную роль в поддержании печеночного гомеостаза и при нарушениях в нем способных инициировать и поддерживать процесс гепатоканцерогенеза [24].

Липополисахариды, ассоциированные с грамотрицательными бактериями, могут действовать как эндотоксины, индуцирующие эпителиально-мезенхимальный переход через стимуляцию TLR4, активируя внутриклеточные JNK и MAPK в клеточных линиях ГЦР [25].

Также стоит осветить молекулярные механизмы, участвующие в развитии ГЦР. Одним из направлений поиска являются мутации в гене *CTNNB1*, кодирующем белок β -catenin, что приводит к аберрантной активации пути Wnt/ β -catenin. Ткани с невирусным ГЦР имели более высокую частоту мутаций в кодонах 32, 38 и 45, чем ткани, связанные с ВГВ (5,8 % против 1,4 % для каждой мутации). Более того, тип замены аминокислот в этих позициях также был разным: G против Y в 32-м и R против V в 38-м. Частота мутации в кодоне 44 была одинакова, и тип изменения также был сходен в опухолях обеих этиологий. Тем не менее мутации T41I и T42A были идентифицированы только в невирусных опухолях. Частота мутаций в «горячих точках» β -катенина (экзона 3 *CTNNB1*) была значительно выше при невирусных ГЦК (29,4 %) по сравнению с ВГВ (12,7 %; $p = 0,021$) [26]. Эти и другие молекулярные механизмы требуют дальнейших исследований в больших выборках для оценки точного эффекта.

Известно также, что при НАЖБП изменяется иммунное микроокружение опухоли, приводит к уменьшению количества противоопухолевых CD4⁺ Т-клеток и индуцирует опухолевую активность CD8⁺ Т-клеток, натуральных киллеров и Th17-клеток [27–29].

Факторы риска развития ГЦР и эффективность лекарственных опций

В клинических испытаниях исследователи оценивают наиболее вероятную этиологию ГЦР, и в большинстве исследований анализ подгрупп проводился только по ВГВ, ВГС и невирусной этиологии, которая включает различные заболевания печени – алкогольную болезнь печени, НАЖБП, аутоиммунный гепатит и другие.

В ряде исследований потенциальный фактор риска развития ГЦР используется в качестве фактора стратификации при рандомизации.

В последнее время публикуются данные о различиях в эффективности системной терапии в зависимости от основного этиологического фактора. В таблице представлены результаты сравнительных исследований эффективности первой линии лечения ГЦР.

Анализ подгрупп в исследовании III фазы CheckMate 459 показал, что ниволумаб был менее эффективен в отношении общей выживаемости (ОВ) у пациентов с ГЦР невирусной этиологии по сравнению с сорафенибом (ОР = 0,95; 95 % ДИ: 0,74–1,22) [30].

Таблица

Сравнительный анализ мОВ и мВБП при невирусной этиологии согласно регистрационным исследованиям

Невирусная этиология	REFLECT		IMBRAVE150		HIMALAYA		HIMALAYA		CheckMate 459	
Группы сравнения	Ленва- тиниб	Сора- фениб	Атезолизумаб + бевацизумаб	Сора- фениб	Дурвалумаб + тремелиумаб	Сора- фениб	Дурва- лумаб	Сора- фениб	Ниволу- маб	Сора- фениб
мОВ (месяцы)	14,1	11,9	17,0	18,1	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
Отношение шансов (ОВ) 95% ДИ	1,03 (0,47–2,28)		0,91 (0,52–1,06)		0,74 (0,57–0,95)		0,82 (0,64–1,05)		0,95 (0,74–1,22)	
мВБП (месяцы)	8,8	3,9	7,1	5,6	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
Отношение шансов (ВБП) 95% ДИ	0,27 (0,11–0,66)		0,80 (0,55–1,17)		Н/д		Н/д		Н/д	

Аналогичные результаты были получены для комбинации атезолизумаба и бевацизумаба у пациентов с невирусной ГЦР (по сравнению с сорафенибом (ОР = 0,91; 95% ДИ: 0,52–1,60) в исследовании IMbrave150 [31]. Несмотря на то что оба исследования не различали НАЖБП и алкогольную болезнь печени, доклинические данные свидетельствуют о том, что иммунотерапия может быть менее эффективной при НАЖБП/НАСГ: у мышей с НАСГ наблюдалось снижение эффективности зависимой от CD4⁺ Т-клеток иммунотерапии, воздействующей на внутриспеченочные метастазы [32]. Механически это связано с потерей CD4⁺ Т-клеток и более иммуносупрессивным иммунным фенотипом микроокружения опухоли.

При детальном рассмотрении результатов исследования IMbrave150 фактическая медиана ОВ при применении атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом была сопоставима между подгруппами с невирусной этиологией (17,0 месяца) и ВГВ (19,0 месяца), но подгруппа ВГС значительно отличалась по медиане ОВ – 24,6 месяца. Медиана ОВ в группе сорафениба была значительно выше в подгруппе с невирусной этиологией (18,1 месяца), чем в группе с ВГВ (12,4 месяца) и ВГС (12,6 месяца) [33].

Интересно было бы сравнить медиану ОВ в подгруппах вирусной и невирусной этиологии в исследованиях другого, зарегистрированного для лечения ГЦР тирозинкиназного ингибитора ленватиниба. Медиана ОВ при невирусной и вирусной этиологии значимых отличий не имеет (15,3 месяца для ВГС, 13,4 – для ВГВ и 14,1 – для невирусной этиологии). Клинически незначимая разница в 1–2 месяца не позволяет сделать вывод о том, что этиология (вирусная или невирусная) являлась фактором, влияющим на общую выживаемость в группе ленватиниба. Комбинация моноклональных антител анти-PD-L1 (дурвалумаб) и анти-CTLA-4 (тремелиумаб) несколько улучшила выживаемость по сравнению с сорафенибом. При этом анализ этиологии показал, что наиболее благоприятный исход был обнаружен у пациентов с невирусной этиологией и ВГВ [34], что полностью отличается от ранее опубликованных представлений.

Ранее казалось, что монотерапия тирозинкиназными ингибиторами достигла «стеклянного потолка», но представленные данные исследования LEAP-002 на конгрессе ESMO-2022 показали впечатляющий результат в медиане ОВ 19,0 месяца для монотерапии ленватиниба и 21,2 месяца для комбинации ленватиниба с пембролизумабом, и вновь не было показано различий между группами лечения в снижении риска смерти в подгруппах с вирусной и невирусной этиологией [35].

Попытки ретроспективно оценить эффективность тирозинкиназных ингибиторов у пациентов с невирусной

этиологией ГЦР предпринимались в различных странах, например в Японии, в больнице Токусимского университета в период с марта 2018 по январь 2021 года исследовались эффективность и безопасность ленватиниба в зависимости от этиологии у пациентов, принимающих терапию ленватинибом; в Италии с марта 2016 по март 2021 года 322 пациента, получавших сорафениб, и 144 пациента, получавших ленватиниб, стратифицировались в зависимости от преобладающего этиологического фактора; многоцентровое исследование, включающее 1232 пациентов с НАСГ и без НАСГ из нескольких стран – Японии, Кореи, Германии и Италии – с июля 2010 по май 2021 года; и в США, где изучалась эффективность ленватиниба с ГЦР у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом с августа 2018 по сентябрь 2019 года [36–40]. Нужно отметить, что во всех этих исследованиях тирозинкиназные ингибиторы и ленватиниб, в частности, имели преимущества в подгруппе с невирусной этиологией ГЦР. Но определить, является ли невирусная этиология заболевания независимым предиктором эффективности ТКИ и превосходят ли ТКИ иммунотерапию, не представлялось возможным ввиду отсутствия прямых сравнений.

Исходя из этих предпосылок А. Casadei-Gardini с соавт. [41] проведено ретроспективное многоцентровое исследование, целью которого было выяснить чувствительность пациентов с невирусной гепатоцеллюлярной карциномой к иммунотерапии и ленватинибу. Исследуемая популяция получала терапию атезолизумабом с бевацизумабом или ленватинибом или сорафенибом в качестве терапии первой линии у пациентов с прогрессирующим ГЦР или ГЦР промежуточной стадии, не подходящей для локорегионарного лечения. 569 пациентов в группе ленватиниба, 190 пациентов в группе ленватиниба и 210 в группе сорафениба были включены в исследование, проводившееся в 36 центрах, расположенных в четырех странах мира (Италия, Япония, Республика Корея и Соединенное Королевство). В общей популяции пациентов с невирусной этиологией медиана ОВ составляла 17,8 месяца (95% ДИ: 15,80–43,80) в группе ленватиниба и 12,1 месяца (95% ДИ: 11,10–16,80) – в группе атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом (ОР = 0,71; 95% ДИ: 0,50–1,06; $p = 0,1028$).

В популяции, страдающей НАСГ/НАЖБП, 254 пациента лечились ленватинибом и 82 пациента – атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом. Медиана ОВ составила 21,2 месяца (95% ДИ: 18,4–30,6) для пациентов, получавших ленватиниб, и 12,2 месяца (95% ДИ: 10,0–16,8) для пациентов, получавших атезолизумаб и бевацизумаб (ОР =

0,46; 95 % ДИ: 0,25–0,88; $p = 0,0181$). Настоящий анализ, проведенный на большом количестве пациентов с невирусным ГЦР, впервые показал значительное преимущество в выживаемости при применении ленватиниба по сравнению с атезолизумабом в сочетании с бевацизумабом, в частности у пациентов с ГЦР, связанным с НАЖБП/НАСГ.

Опубликованные данные регистрационных исследований комбинаций иммуноонкологических препаратов показали разнонаправленные результаты в эффективности. Для комбинации атезолизумаба с бевацизумабом и пембролизумаба с ленватинибом не было различий в отношении ОВ в подгруппах с невирусной этиологией, хотя для комбинации дурвалумаба с тремелимумабом различия оказались достоверными по сравнению с ТКИ из группы контроля. Возможно, комбинация ингибиторов контрольных точек иммунного надзора, имеющих разные точки приложения – CTLA-4 и PD-L1, эффективнее восстанавливает иммунный надзор и подавляет опухолевый рост.

Многофакторный анализ характеристик пациентов в исследовании A. Casadei-Gardini показал, что ленватиниб является независимым прогностическим фактором для ОВ, снижая риск смерти на 35 % (ОР = 0,65; 95 % ДИ: 0,44–0,95; $p = 0,0268$) по сравнению с атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом у пациентов с невирусной этиологией ГЦР. Это же было доказано для подгруппы НАСГ/НАЖБП (ОР = 0,46; 95 % ДИ: 0,26–0,84; $p = 0,031$). Однако стоит отметить, что в когорте пациентов с невирусной этиологией ГЦР без НАСГ/НАЖБП, у которых, вероятно, преобладал фактор чрезмерного употребления алкоголя, статистических различий не было.

Нужно отметить, что в перспективе будет распространяться использование молекулярных предикторов ответа на терапию в клинической практике. И уже сейчас получены первые результаты исследования NIVOLVE, включающего 11 центров, у пациентов с ГЦР после радикальной резекции/абляции, которые адъювантно получали ниволумаб (240 мг на тело каждые 2 недели), а затем ниволумаб (480 мг на тело каждые 4 недели) в течение еще 6 недель. Анализировались мутации, изменения количества копий и количество опухолевых мутаций в опухолевых тканях. Методы включали секвенирование нового поколения, иммуногистохимическое окрашивание (ИГХ) фиксированных формалином тканей, залитых на CD8, PD-1, PD-L1, Foxp3 и β -катенин.

Увеличение числа копий в генах, связанных с WNT/ β -катенином, активация пути WNT/ β -катенина, присутствие клеток Foxp3+ и малое количество CD8+ TIL могут предсказывать появление рецидива после радикальной резекции или РЧА с адъювантной терапией ниволумабом.

Таким образом, активация β -катенинового сигнального пути и «холодные» опухоли могут быть предикторами низкой эффективности адъювантной иммунотерапии ГЦР [42].

Заключение

Выбор варианта лечения основан на результатах рандомизированных клинических исследований: комбинация атезолизумаба и бевацизумаба показала достоверное преимущество над мультикиназным ингибитором сорафенибом как по беспрогрессивной, так и в общей выживаемости.

В соответствии с клиническими рекомендациями ведения ГЦР, выпущенными EASL, AASLD, ESMO, ASCO, NCCN и JSH, атезолизумаб плюс бевацизумаб рассматривается в качестве предпочтительной терапии первой линии.

Однако выраженная молекулярная гетерогенность гепатоканцерогенеза, существование молекулярных вариантов ГЦР, не контролируемых или эффективно ускользающих от попыток восстановления иммунного надзора при использовании анти-CTLA-4 или анти-PD-1/L1, данные подгрупповых анализов рандомизированных исследований указывают на необходимость более детального учета, в первую очередь – этиологического фактора.

Многофакторный анализ в исследовании A. Casadei-Gardini показал, что ленватиниб является независимым прогностическим фактором для ОВ, снижая риск смерти на 35 % по сравнению с атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом у пациентов с невирусной этиологией ГЦР и на 56 % – в группе НАСГ/НАЖБ. Таким образом, при выборе лечения следует иметь в виду, что эффект комбинации атезолизумаба и бевацизумаба может быть несколько снижен при ГЦР невирусной этиологии. Агенты для второй и последующих линий лечения в основном выбираются на основе клинической оценки, поскольку имеющихся данных еще недостаточно. Функциональное состояние пациента (функциональный резерв печени, ECOG, повседневная активность и др.) должно быть первостепенным при выборе препаратов для лечения первой и последующих линий. В настоящее время проведение проспективных клинических исследований для изучения эффективности и безопасности лечения, в зависимости от этиологии, на практике затруднено, важно ориентироваться на данные реальной клинической практики, чтобы иметь ориентиры для принятия решения в отношении лечения ГЦР невирусной этиологии.

Список литературы / References

1. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2019. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020. [who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gho-leading-causes-of-death](https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gho-leading-causes-of-death)
2. Ding J., We Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. *BMC Cancer* 21, 1157 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08904-3>
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A review of human carcinogens: biological agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum* 2012; 100 (Pt. B): 1–441.
4. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 223–238.
5. De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P, Pontisso P, D'Errico A, Simon N, et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 1995; 345: 413–415.
6. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology* 2014; 60: 1767–1775.
7. Petrick JL, Kelly SP, Altekruse SF, McGlynn KA, Rosenberg PS. Future of hepatocellular carcinoma incidence in the United States forecast through 2030. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1787–1794.
8. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015; 112: 580–593.
9. Jinjavadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 172–177.
10. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 144: 323–332.
11. Alvarez CS, Graubard BI, Thistle JE, Petrick JL, McGlynn KA. Attributable fractions of NAFLD for mortality in the United States: results from NHANES III with 27 years of follow-up. *Hepatology* 2019 Nov 16. <https://doi.org/10.1002/hep.31040>
12. Eslam M., Newsome P. N., Sarin S. K., Anstee Q. M., Targher G., Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Wai-Sun Wong V., Dufour J. F., Schattgenberg J. M., Kawaguchi T., Arrese M., Valenti L., Shiha G., Tiribelli C., Yki-Järvinen H., Fan J. G., Grønbaek

H., Yilmaz Y., Cortez-Pinto H., Oliveira C.P., Bedossa P., Adams L.A., Zheng M.H., Fouad Y., Chan W.K., Mendez-Sanchez N., Ahn S.H., Castella L., Bugianesi E., Ratziu V., George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J. Hepatol.*, 2020; 73 (1): 202–209. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.

13. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274–285.

14. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul; 64 (1): 73–84.

15. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology* 2014; 60: 1767–1775.

16. Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48 (2): 172–177. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a030c4/

17. Chen Y, Li X, Wu S, Ye W, Lou L. Metabolic syndrome and the incidence of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of cohort studies. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 6277–6285. DOI: 10.2147/OTT.S154848.

18. Welzel T, Graubard B, McGlynn K. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer (HCC, CCC) in the United States: a population-based case-control study. *J Gastroenterol*. 2009; 47 (06): 463–471. DOI: 10.1055/s-0029-1225717.

19. Ren H, Wang J, Gao Y, Yang F, Huang W. Metabolic syndrome and liver-related events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2019; 19 (1): 1–13. DOI: 10.1186/s12902-019-0366-3.

20. Rahman R. Primary hepatocellular carcinoma and metabolic syndrome: an update. *World J Gastrointest Oncol*. 2013; 5 (9): 186. DOI: 10.4251/wjgo.v5.i9.186.

21. Kant P, Hull MA. Excess body weight and obesity – The link with gastrointestinal and hepatobiliary cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 8 (4): 224–238. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.23.

22. Pinyopompanish K, Khoudari G, Saleh MA, et al. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease with or without cirrhosis: a population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2021; 21 (1): 1–7. DOI: 10.1186/s12876-021-01978-0.

23. Kant P, Hull MA. Excess body weight and obesity—The link with gastrointestinal and hepatobiliary cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 8 (4): 224–238. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.23.

24. Luo Y, He J, Tao X, et al. miR-20b negatively regulates VEGF expression by targeting STAT3 in H22 hepatocellular carcinoma cells. *Oncol Rep*. 2018; 40 (5): 2806–2813. DOI: 10.3892/or.2018.6651.

25. Wu L, Feng J, Li J, et al. The gut microbiome-bile acid axis in hepatocarcinogenesis. *Biomed Pharmacother*. 2021; 133: 111036. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111036.

26. Li H, Li Y, Liu D, Liu J. LPS promotes epithelial-mesenchymal transition and activation of TLR4/JNK signaling. *Tumor Biol*. 2014; 35 (10): 10429–10435. DOI: 10.1007/s13277-014-2347-5.

27. Javanmard D., Najafi M., Babaei M.R. et al. Investigation of CTNNB1 gene mutations and expression in hepatocellular carcinoma and cirrhosis in association with hepatitis B virus infection. *Infect Agents Cancer* 15, 37 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13027-020-00297-5>

27. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiiti E, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 411–28.

28. Ma C, Kesarwala AH, Eggert T, et al. NAFLD causes selective CD4 (+) T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis. *Nature* 2016; 531: 253.

29. Ma C, Zhang Q, Grefen TF. Nonalcoholic fatty liver disease promotes hepatocellular carcinoma through direct and indirect effects on hepatocytes. *Febs J* 2018; 285: 752–62.

30. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. CheckMate 459: a randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (PTS) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol* 2019; 30: v874–5.

31. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894–905.

32. Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature*. 2021; 592 (7854): 450–456. DOI: 10.1038/s41586-021-03362-0.

33. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022; 76 (4): 862–873. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.030.

34. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid*. 2022. E-pub ahead of print. DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070>

35. Finn RS, Kudo M, Merle P, et al. Primary results from the phase III LEAP-002 study: Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol*. 2022; 33 (suppl_7): S808–S869. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.031.

36. Tomonari T, Sato Y, Tanaka H, et al. Therapeutic efficacy of lenvatinib in nonviral unresectable hepatocellular carcinoma. *JGH Open*. 2021; 5 (11): 1275–1283. Published 2021 Oct 22. DOI: 10.1002/jgh3.12663.

37. Burgo V, Iavarone M, Di Costanzo GG, et al. Real-Life Clinical Data of Lenvatinib versus Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Italy. *Cancer Manag Res*. 2021; 13: 9379–9389. Published 2021 Dec 24. DOI: 10.2147/CMAR.S330195.

38. Hatanaka T, Kakizaki S, Nagashima T, et al. Lenvatinib for Hepatocellular Carcinoma Patients with Nonviral Infection Who Were Unlikely to Respond to Immunotherapy: A Retrospective, Comparative Study. *Oncology*. 2021; 99 (10): 641–651. DOI: 10.1159/000517494.

39. Rimini M et al. Nonalcoholic steatohepatitis in hepatocarcinoma: new insights about its prognostic role in patients treated with lenvatinib. *ESMO open* vol. 6,6 (2021): 100330.

40. Singal AG, Nagar SP, Hitchens A, Davis KL, Iyer S Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 10.1016/j.cgh.2021.11.020.

41. Andrea Casadei-Gardini, Margherita Rimini, Lorenza Rimassa, et al., Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib or sorafenib in non-viral unresectable hepatocellular carcinoma: An international study. *Journal of Clinical Oncology* 2022, 40: 16_suppl, 4069–4069.

42. M. Kudo, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 39 (15 suppl) 4070–4070.

Статья поступила / Received 13.09.22
Получена после рецензирования / Revised 20.09.22
Принята в печать / Accepted 22.09.22

Сведения об авторах

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., вед.н.с.¹, президент².
E-mail: vbred@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6244-4294

Покатаев Илья Анатольевич, д.м.н., рук. службы химиотерапевтического лечения³. E-mail: pokia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9864-3837

Абдельгафур Омар Ахмед Юсри Мохамад Закария, к.м.н., зав. отделом клинических и научных исследований, врач-онколог⁴. E-mail: abdelgafur75@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8917-5610

Авраменко Инна Владимировна, зав. 11-м химиотерапевтическим отделением⁵. E-mail: innchik1980@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2003-7938

Горяинова Алла Юрьевна, врач-онколог, химиотерапевт, зав. координационным отделом лекарственного обеспечения⁶, ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС⁸. E-mail: mashelueva@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7127-7945

Киселев Николай Михайлович, к.м.н., зав. 2-м онкологическим отделением абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения⁷, доцент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии⁹. E-mail: mdkiselevnm@gmail.com ORCID: 0000-0002-9202-1321

¹ФБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
²АНО «Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени», Москва
³ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения Москвы»
⁴АУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары
⁵СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
⁶ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар
⁷ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород
⁸ФББОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар
⁹ФББОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Автор для переписки: Бредер Валерий Владимирович. E-mail: vbred@yandex.ru

About authors

Breder Valery V., DM Sci (habil.), leading professor researcher¹, president².
E-mail: vbred@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6244-4294

Pokataev Ilya A., DM Sci (habil.), head of Chemotherapy Treatment Service³.
E-mail: pokia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9864-3837

Abdelgafur Omar Ahmed Yousri Mohamed Zakaria, PhD Med, head of Dept of Clinical and Scientific Research, oncologist⁴. E-mail: abdelgafur75@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8917-5610

Avramenko Inna V., head of 11th Chemotherapy Dept⁵.
E-mail: innchik1980@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2003-7938

Goryainova Alla Yu., oncologist, chemotherapist, head of Coordinating Dept of Drug Supply⁶, assistant at Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery⁸. E-mail: mashelueva@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7127-7945

Kiselyov Nikolai M., PhD Med, head of 2nd Oncology Dept of Abdominal Oncology and X-Ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment⁷, associate professor at Dept of Faculty Surgery and Transplantation⁹.
E-mail: mdkiselevnm@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9202-1321

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia
²Interdisciplinary Society of Liver Tumor Specialists, Moscow, Russia
³City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia
⁴Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia
⁵City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia
⁶Krasnodar Regional Clinical Oncology Centre, Krasnodar, Russia
⁷Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Centre, Nizhny Novgorod, Russia
⁸Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
⁹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Corresponding author: Breder Valery V. E-mail: vbred@yandex.ru

Для цитирования: Бредер В.В., Покатаев И.А., Абдельгафур А.М., Авраменко И.В., Горяинова А.Ю., Киселев Н.М. Гепатоцеллюлярный рак невирусной этиологии: вопросы больше, чем ответов? Медицинский алфавит. 2022; (26): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-7-12>

For citation: Breder V.V., Pokataev I.A., Abdelgafur A.M., Avramenko I.V., Goryainova A.Yu., Kiselyov N.M. Hepatocellular cancer of non-viral etiology: more questions than answers? *Medical alphabet*. 2022; (26): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-7-12>



Метастатическое поражение печени при эстроген-рецептор-положительном HER 2-отрицательном раке молочной железы. Рибоциклиб – терапия, меняющая прогноз

Е. В. Лубенникова¹, А. С. Царева^{1,2}, А. А. Кузнецова¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

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

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

РЕЗЮМЕ

Продолжительность жизни больных метастатическим люминальным HER2-отрицательным РМЖ долгие годы stagnировала на уровне 40 месяцев. Внедрение в практику ингибиторов CDK4/6 изменило стандарты терапии, обеспечив не только значимое увеличение времени без прогрессирования при сохранении высокого качества жизни, но и достоверно повысив общую выживаемость. Наличие метастазов в печени определяет крайне неблагоприятный прогноз, при ГР+HER2-мРМЖ сокращая продолжительность жизни до медианы в 21 месяц. Комбинированная с рибоциклибом эндокринотерапия достоверно повысила показатели общей выживаемости в среднем на год, достигнув медиан 36,1 и 46,5 месяца в зависимости от линии лечения. Данная публикация посвящена метастатическому поражению печени при РМЖ, в частности при люминальном HER2-отрицательном подтипе. Рассмотрены эпидемиологические аспекты, оценены возможности современной системной терапии. Представлен клинический случай успешной терапии рибоциклибом у молодой пациентки с поражением печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рибоциклиб, метастатический рак молочной железы, люминальный рак молочной железы, эндокринотерапия, эндокринорезистентность, метастазы в печени, ингибиторы CDK4/6.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Liver metastasis in estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer. Ribociclib as prognosis-changing therapy

E. V. Lubennikova¹, A. S. Tsareva^{1,2}, A. A. Kuznetsova¹, E. V. Aramonova^{1,2,3}

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

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

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

SUMMARY

The life expectancy of patients with metastatic luminal HER2-negative breast cancer has stagnated at the level of 40 months for many years. The introduction of CDK4/6 inhibitors into practice has changed the standards of therapy, providing not only a significant increase in the time without progression while maintaining a high quality of life, but also significantly increasing overall survival. The presence of liver metastases determines an extremely unfavorable prognosis, with GH+HER2-mBC reducing life expectancy to a median of 21 months. Endocrine therapy combined with ribociclib significantly increased overall survival rates on average per year, reaching medians of 36.1 and 46.5 months, depending on the line of treatment. This publication is devoted to liver metastases in breast cancer, in particular in the luminal HER2-negative subtype. Epidemiological aspects are considered, the possibilities of modern systemic therapy are evaluated. A clinical case of successful therapy with ribociclib in a young patient with liver damage is presented.

KEYWORDS: ribociclib, metastatic breast cancer, luminal breast cancer, endocrine therapy, endocrine resistance, liver metastases, CDK4/6 inhibitors.

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

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) сохраняет лидирующие позиции по распространенности и смертности среди онкологических заболеваний у женщин всего мира [1]. Современные подходы позволяют излечить абсолютное большинство пациентов на ранних стадиях, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) достигает 90% [2, 3], в то время как метастатический РМЖ (мРМЖ) остается неизлечимой патологией и лишь четверть больных переживают рубеж в 5 лет [2]. Основным фактором прогноза продол-

жительности жизни при мРМЖ является суррогатный молекулярно-биологический подтип опухоли [4]. Так, наилучшие показатели выживаемости достигнуты для HER2-положительного мРМЖ. Внедрение в рутинную практику трастузумаба, а в последствии и других таргетных препаратов позволило приблизить медиану ОВ (мОВ) для данного подтипа к 5 годам. мОВ для трижды негативного варианта опухоли остается неизменно низкой и колеблется в диапазоне 12–14 месяцев [4].

Самым распространенным подтипом является люминальный HER2-отрицательный, его доля среди мРМЖ составляет около 75% [5–7]. По данным регистра HeCOG, у пациентов с гормон-рецептор-позитивным (ГР+) мРМЖ риск смерти был на 33% ниже по сравнению с пациентами, у которых диагностирован гормон-рецептор-негативный мРМЖ [8, 9]. Медиана общей выживаемости у больных с положительным рецепторным статусом опухоли была выше, чем у таковых с гормон-рецептор-негативным заболеванием [10]. Несмотря на имеющиеся возможности терапии данного подтипа, МОВ долгое время stagnировала на уровне 38–42 месяцев. Лишь разработка и внедрение в широкую практику ингибиторов CDK4/6 смогли благоприятно повлиять на продолжительность жизни таких пациенток. В исследованиях III фазы MONALESSA-2, -3, -7 достигнут статистически достоверный и клинически значимый рост ОВ при применении комбинации рибоциклиба со стандартными режимами эндокринотерапии 1 и последующих линий лечения мРМЖ.

Эффективность проводимой терапии и продолжительность жизни больных зависят не только от подтипа РМЖ, но и от других клинических характеристик. Наиболее важными являются: развитие эндокринорезистентности, распространенность метастатического процесса, наличие висцеральных метастазов. Поражение печени занимает особое место в данном ряду, определяя значимое снижение медианы времени до прогрессирования (мВБП), медианы ОВ и высокий риск развития висцерального криза [11, 12]. При этом частота метастазирования в печень уступает только поражению костей и легких, диагностируется у более чем 50% больных мРМЖ и достигает 71%, по данным аутопсий [13, 14].

Метастатическое поражение печени при РМЖ

Молодой возраст, протоковый вариант карциномы, высокая степень злокачественности (G3), а также тройной негативный и HER2-положительный подтипы РМЖ являются факторами риска развития метастазов в печени [15].

Поражение печени уже в дебюте метастатической болезни фиксируется в 17,8–35,0% случаев [16, 17]. Согласно крупнейшему канцер-регистру по надзору, эпидемиологии и результатам лечения SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, SEER) Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI), частота появления метастазов в печени, как первого сайта отдаленного метастазирования, составляет 25,6% [18]. Самая высокая частота 35,6% отмечена Шанхайским университетом (регистр FUSCC). [19].

Метастатическое поражение печени значительно снижает продолжительность жизни больных РМЖ: медиана ОВ, согласно данным регистра SEER, составляет лишь 20 месяцев [18]. При этом продолжительность жизни больных с поражением печени в первом рецидиве болезни практически вдвое выше по сравнению теми, у кого метастазы в печени выявлены при последующих прогрессированиях: 33,8 против 17,4 месяца соответственно.

Молекулярный подтип РМЖ является не просто фактором риска поражения печени, но и предиктором клинического исхода. Наилучшие показатели ОВ после выявления очагов в печени зафиксированы для HER2-положительных подтипов и достигают 38 месяцев при условии обяза-

тельного проведения анти-HER2 терапии. При трижды негативном подтипе медиана выживаемости больных с поражением печени составляет всего 9 месяцев [18].

Поражение печени при люминальном HER2-мРМЖ

Результаты лечения больных с метастазами в печени при люминальном HER2-негативном мРМЖ долгое время оставались неудовлетворительными, а медиана продолжительности жизни составляла 21 месяц [18]. Однокомпонентная эндокринная терапия являлась стандартным терапевтическим выбором на протяжении десятилетий, а пациенты с люминальным HER2-негативным мРМЖ при наличии висцеральных метастазов считались нечувствительными или малочувствительными к эндокринотерапии [20, 21]. Тем не менее терапия ингибиторами ароматазы позволяла достичь медианы времени без прогрессирования (мВБП) в общей группе больных около 12 месяцев [22–25]. Терапия фулвестрантом в регистрационном исследовании FALCON у больных, ранее не получавших эндокринотерапию, позволила достичь рекордной для того времени мВБП в 22,3 месяца у больных без висцеральных метастазов, однако мВБП в группе с висцеральным поражением составила только 13,8 месяца и достоверно не отличалась от 15,9 месяца в контрольной группе терапии анастрозолом [25]. Важно отметить, что самые низкие показатели ВБП зафиксированы именно у больных с поражением печени, где мВБП составила всего 3,7 месяца по сравнению с 9,6 месяца у пациентов с метастазами в легких [26].

Современные возможности терапии

Благодаря исследованиям в области биологии рака в последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных сигнальных путей, ответственных за пролиферацию, деление опухолевых клеток и развитие эндокринорезистентности. Разрабатываются и успешно внедряются в клиническую практику таргетные препараты, такие как ингибиторы CDK4/6, PIK3CA, mTOR, направленные на преодоление резистентности к гормонотерапии [20, 21]. Настоящей революцией в терапии люминального HER2-негативного мРМЖ стали ингибиторы CDK-4/6, которые блокируют эстрогенонезависимую активацию нижележащих сигнальных путей, приводя к аресту клеточного цикла [27]. Комбинация этих препаратов с эндокринотерапией обладает выраженным синергизмом и значительно снижает риск прогрессии опухоли [28].

Эффективность терапии ингибиторами CDK4/6 – палбоциклибом, рибоциклибом и абемациклибом – в комбинации с ингибиторами ароматазы в первой линии терапии у женщин в менопаузе доказана в трех крупных рандомизированных исследованиях PALOMA-2 (палбоциклиб), MONALEESA-2 (рибоциклиб), и MONARCH-3 (абемациклиб) [29–31]. Все три исследования достигли своей первичной цели, значимо увеличив мВБП практически в 2 раза (относительный риск в исследованиях: 0,54–0,58). Однако вторичная конечная цель – увеличение общей выживаемости – достигнута только в исследовании MONALEESA-2. Медиана ОВ пациентов, получивших рибоциклиб в первой линии терапии ГР+HER2-мРМЖ составила 63,9 месяца по сравнению с 51,4 месяца в кон-

Таблица

Показатели ОВ больных с поражением легких и печени в исследованиях MONALEESA-3 и -7

	ML-3 (рибоциклиб + фулвестрант)	ML-3 (плацебо + фулвестрант)	ML-7 (рибоциклиб + ЭТ)	ML-7 (плацебо + ЭТ)
Висцеральные метастазы, n	239	147	173	169
мОВ, мес (95% ДИ)	41,0	39,4	50,6	44,5
ОР (95% ДИ)	0,804 (0,596–1,083)		0,837 (0,616–1,136)	
Метастазы в печени, n	134	63	105	114
мОВ, мес (95% ДИ)	36,1	24,1	46,5	36,1
ОР (95% ДИ)	0,629 (0,421–0,942)		0,780 (0,544–1,118)	

трольной группе (ОР = 0,76; 95 % ДИ: 0,63–0,93; $p = 0,008$). [32] В исследовании с палбоциклибом значимых различий в ОВ между группами сравнения не достигнуто. Результаты исследования с абемациклибом ожидаются.

Ранее значимое влияние рибоциклиба на увеличение продолжительности жизни больных люминальным HER2-негативным мРМЖ было доказано в исследовании III фазы с уникальным дизайном – MONALEESA-7. В исследование включались только пациентки в пременопаузе, ранее не получавшие эндокринотерапию по поводу метастатической болезни, в анамнезе допускалась первая линия химиотерапии, проведенная по поводу метастатического заболевания. Гормонотерапия ингибиторами ароматазы (ИА) проводилась на фоне овариальной супрессии (ОС) гозерелином (агонист лютеинизирующего гормона рилизинг гормона, аЛГРГ), медиана возраста больных в группе терапии рибоциклибом составила 43 года [33, 34]. Достоверное увеличение мВБП на фоне терапии рибоциклибом, 23,8 против 13 месяцев в контрольной группе (ОР = 0,55; 95 % ДИ: 0,44–0,69; $p < 0,001$), трансформировалось в значимую прибавку к продолжительности жизни больных: мОВ составили 58,7 против 48,0 месяца соответственно (ОР = 0,76; 95 % ДИ: 0,61–0,96). Фактор наличия метастазов в печени, связанный с абсолютно неблагоприятным прогнозом течения заболевания, был оценен отдельно: треть включенных в исследование пациенток имели поражение печени, и именно у них отмечены самые низкие показатели выживаемости. Так, в группе плацебо мОВ у больных без поражения печени составила 51,7 месяца, тогда как наличие метастазов в печени снизило данный показатель до 36,1 месяца. Применение рибоциклиба позволило продлить жизнь таким пациентам на 10 месяцев, а мОВ при поражении печени в группе рибоциклиба достигла 46,5 месяца (ОР = 0,780; 95 % ДИ: 0,544–1,118) [35].

Наличие висцеральных метастазов (легкие и [или] печень) определяло также снижение показателей ВБП: так, медиана в контрольной группе составила только 10,4 месяца. Терапия рибоциклибом нивелировала влияние данного фактора на ВБП, повысив медиану до 23,8 месяца (ОР = 0,507).

Нередко поражение внутренних органов носит симптомный характер и требует достижения объективного ответа, что зачастую толкает клинициста к назначению химиотерапии. В исследовании MONALEESA-7 частота объективных ответов (ЧОО) в группе терапии рибоциклибом достигла рекордных значений и составила 51 %, а частота клинических ответов с учетом длительной стабилизации болезни – 79 % [36, 37].

Ингибиторы CDK4/6 продемонстрировали высокую эффективность и у пациентов, ранее получавших терапию по поводу мРМЖ, в комбинациях с фулвестрантом значимо повысив показатели ВБП. В исследование MONALEESA-3 по оценке эффективности добавления рибоциклиба к фулвестранту включалась широкая популяция больных:

- с первично-метастатическим РМЖ;
- получивших первую линию гормонотерапии по поводу мРМЖ;
- имевших прогрессию болезни во время адъювантной эндокринотерапии или в течение 12 месяцев от ее окончания.

Наличие метастазов в легких и (или) печени являлось фактором стратификации при рандомизации и было диагностировано у 49,8 % в группе рибоциклиба и у 44,8 % – в группе плацебо. Именно поражение печени определяло значимое снижение продолжительности жизни пациентов. Так, в контрольной группе мОВ при наличии висцеральных метастазов составила 39,4 месяца и драматично снижалась до 24,1 месяца при поражении печени. Добавление рибоциклиба меняло прогноз у таких пациентов: продолжительность жизни больных с метастазами в печени возросла в среднем на год в когорте терапии рибоциклибом, мОВ достигла 36,1 месяца с достоверным снижением риск смерти на 37 % (ОР = 0,629; 95 % ДИ: 0,421–0,942) [38]. Для наглядности показатели ОВ больных с висцеральными метастазами, проходивших лечение в рамках исследований MONALEESA-3 и -7, представлены в *таблице* [35, 38].

Несомненно, метастатическое поражение печени при люминальном HER2-негативном мРМЖ является фактором неблагоприятного прогноза, снижающим показатели выживаемости. Однако современный стандарт комбинированной с ингибиторами CDK4/6 эндокринотерапии позволяет длительно контролировать болезнь, сохраняя высокое качество жизни и, как показывают результаты клинических исследований, достоверно и клинически значимо продлевает жизнь пациентов, в том числе с висцеральными метастазами.

Клиническое наблюдение

Комбинации гормонотерапии с ингибиторами CDK4/6 являются стандартом терапии ранних линий люминального HER2-мРМЖ в нашей стране, а клинический опыт применения препаратов данной группы растет с каждым днем. В результате те пациенты, которые еще несколько лет назад были кандидатами на проведение химиотерапии, в настоящее время получают современное эффективное

лечение. В данной публикации мы поделимся собственным успешным опытом применения рибоциклиба у молодой пациентки с поражением печени.

В апреле 2016 года пациентке N, 34 лет, был установлен и морфологически верифицирован диагноз «рак левой молочной железы T1N1M0, люминальный-B HER2-негативный подтип». На первом этапе выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии с одномоментной установкой имплантата. При гистологическом исследовании в ткани молочной железы обнаружен опухолевый узел $1,7 \times 1,3$ см – инфильтративный протоковый рак G3 с признаками лимфоваскулярной инвазии, в 1 из 12 удаленных лимфоузлов – метастаз рака аналогичного строения. При ИГХ исследовании: РЭ – 76, РП – 66, HER2 – 1+, Ki-67 – 53%. В адъювантном режиме пациентке проведено шесть циклов химиотерапии по схеме «АС (доксорубин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 каждые 3 недели), лучевая терапия» и была рекомендована адъювантная эндокринотерапия на фоне терапии аналогами ЛГРГ. Однако от овариальной супрессии пациентка отказалась, в качестве адъювантной эндокринотерапии получала тамоксифен 20 суток внутрь ежедневно в течение 3,5 года по октябрь 2019 года, когда было диагностировано прогрессирование болезни. По данным комплексного обследования выявлены метастазы в печени (рис. 1), надключичных лимфоузлах слева, груди, костях таза. Биопсия очагов в печени не выполнялась из-за технических сложностей. Ситуация осложнялась нарастающим увеличением уровня печеночных ферментов до начала терапии: АЛТ – 100 МЕ/л (2,5 N – I степень); АСТ – 117 (3,2 N – II степень).

Таким образом, у пациентки в 37 лет отмечено прогрессирование болезни на фоне адъювантной эндокринотерапии. Учитывая анамнез и морфологический подтип опухоли, принято решение начать эндокринотерапию первой линии в режиме «ингибиторы ароматазы (на фоне овариальной супрессии) + ингибиторы CDK4/6». От двусторонней овариоэктомии пациентка отказалась, начата терапия аЛГРГ. В качестве iCDK4/6 был выбран рибоциклиб, который, как мы показали выше, статистически

достоверно и клинически значимо увеличил продолжительность жизни пациенток в пременопаузе в единственном рандомизированном клиническом исследовании III фазы, прицельно посвященном именно этой популяции мРМЖ.

С ноября 2019 по март 2021 года, в течение 16 месяцев, проводилась терапия в режиме «летрозол $2,5 \text{ мг}$ в сутки внутрь ежедневно + рибоциклиб 600 мг раз в сутки внутрь, день 1–21, цикл 28 дней, терапия бисфосфонатами». Очень быстро, через 4 недели от начала терапии, отмечена нормализация уровня печеночных трансаминаз. При первом контрольном обследовании через 2 месяца терапии отмечена стабилизация с минимальной положительной динамикой в виде уменьшения размеров очагов в печени. Через 8 месяцев терапии достигнута частичная регрессия: уменьшение размеров контрольных очагов в печени на 41% (рис. 2), патологические лимфоузлы в левой надключичной области перестали определяться, очаги в костях приобрели бластический характер.

Значимой токсичности во время терапии не отмечено, коррекции дозы рибоциклиба не потребовалось. В течение первых трех циклов отмечалась нейтропения II степени, не требовавшая коррекции дозы и отсрочки начала очередного курса, после 6 месяцев терапии периодически отмечались транзиторные повышения уровня АЛТ и АСТ не выше I степени, развитие которых можно связать с применением рибоциклиба, но также и с метастатическим поражением печени. Болезнь и проводимое лечение не сказывались на качестве жизни молодой женщины – она продолжала работать, воспитывать 12-летнего ребенка и сохраняла социальную активность.

При очередном контрольном обследовании в марте 2021 года отмечены рост имеющихся очагов в печени, появление новых, а также кистозно-солидные изменения обоих яичников, рост уровня онкомаркера СА 125 до 110 Ед/мл . Лапароскопически выполнена двусторонняя овариоэктомия. При гистологическом исследовании – в обоих яичниках метастазы рака молочной железы. Выявлена экспрессия GATA3, Mammaglobin, РЭ – 86, РП – 06, HER2 – 0, Ki-67 – 15%. Мутации PIK3CA не выявлено. Учитывая выраженный ответ на первую линию терапии, отсутствие признаков висцераль-

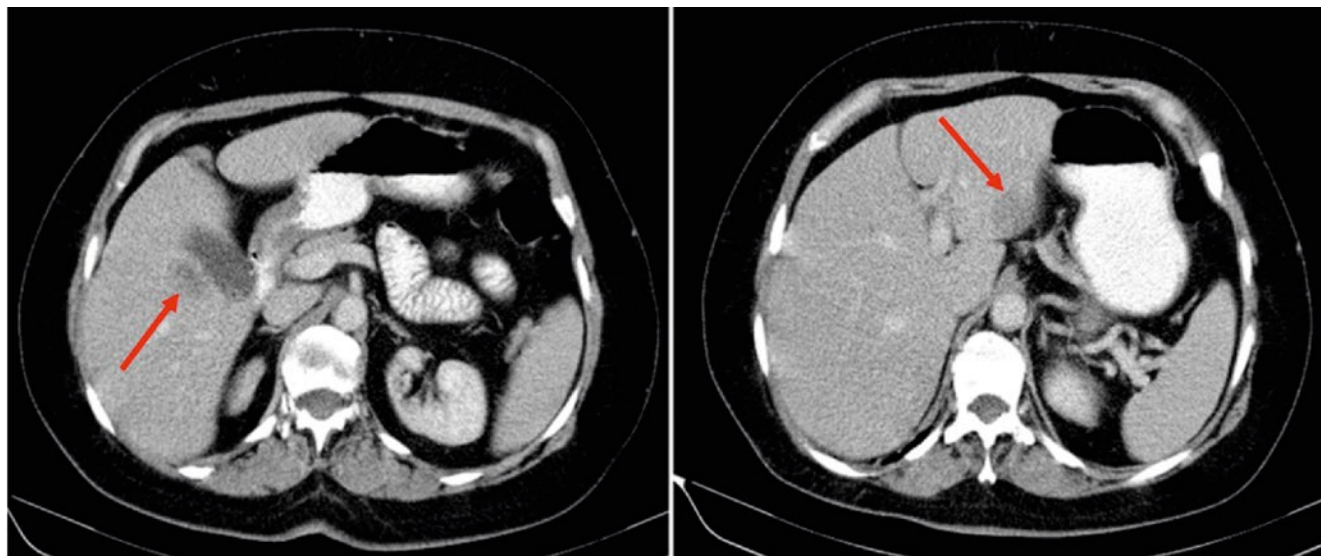


Рисунок 1. КТ брюшной полости до начала лечения, 10/2019. Метастатический очаг в S5 – $2,7 \times 1,9$ см, очаг в S3 – $3,6 \times 2,2$ см.

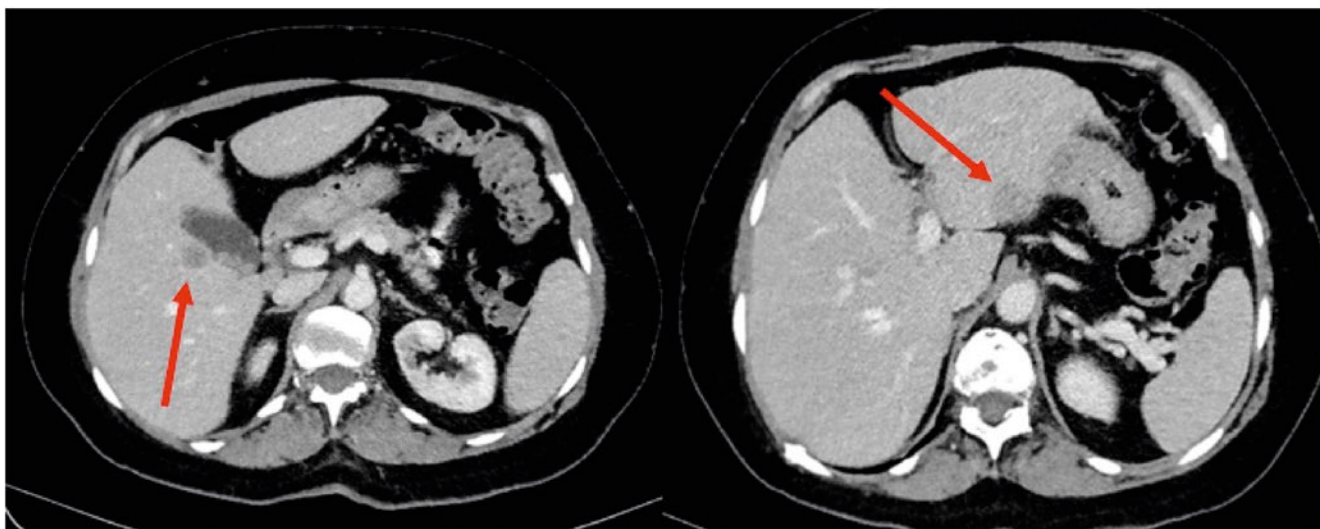


Рисунок 2. КТ брюшной полости после 8 месяцев терапии, 05/2020. Метастатический очаг в S5 – 1,6 × 1,5 см, очаг в S3 – 2,1 × 1,8 см – частичная регрессия.

ного криза, пациентке проводилась вторая линия эндокринотерапии фулвестрантом 500 мг внутримышечно каждые 28 дней с дополнительным введением на 15-й день первого цикла. В течение 6 месяцев отмечалась стабилизация болезни.

В сентябре 2021 года отмечен продолженный рост имеющихся очагов в печени, часть очагов приобрели сливной характер, стали определяться метастатически измененные лимфоузлы в над-, подпочечных зонах с двух сторон. С сентября 2021 года пациентка получает химиотерапию. В течение 7,5 месяца в пределах стабилизации проводилась монотерапия паклитакселом, при очередном прогрессировании назначен эрибулин.

На момент подготовки публикации пациентка получает терапию по поводу мРМЖ с множественным поражением печени в течение 33 месяцев (более 2,5 года), половину этого срока болезнь контролировалась первой линией терапии с включением рибосиклиба, что позволяло сохранять высокое качество жизни.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение посвящено агрессивному течению ГР+HER2-мРМЖ. У молодой пациентки, несмотря на раннюю стадию и адекватно проведенное лечение, на фоне адъювантной эндокринотерапии через 3,5 года от ее начала фиксируется прогрессия заболевания, что, согласно современным классификациям, предполагает развитие вторичной эндокринорезистентности. Множественное метастатическое поражение печени с повышением уровня трансаминаз до II степени уже в первом рецидиве также определяет неблагоприятный прогноз течения болезни. Конечно, в таких ситуациях предпочтительным является выполнение биопсии новых очагов с целью иммуногистохимического исследования для уточнения подтипа метастатической опухоли и персонализированного подбора терапии, но это не всегда выполнимо. В таких случаях следует опираться на данные предыдущего исследования и учитывать клиническое течение болезни [39].

Еще несколько лет назад совокупность неблагоприятных факторов подтолкнула бы онколога к назначению химиоте-

рапии в первой линии лечения. В 2019 году опубликован метаанализ, результаты которого окончательно утвердили комбинацию эндокринотерапии с ингибиторами CDK4/6 в качестве приоритетной терапии ранних линий люминального HER2-отрицательного мРМЖ. В анализ вошли 140 исследований II–III фазы, изучавших эффективность различных режимов химио- и гормонотерапии при ЭР+HER2-мРМЖ. Доказано, что ни один режим ХТ в сочетании с таргетной терапией или без нее не имел преимуществ перед комбинацией «iCDK4/6 + эндокринотерапия» относительно ВБП [40].

Располагая результатами клинических исследований, в качестве первой линии выбрана эндокринотерапия в комбинации с рибосиклибом, благодаря чему удалось в течение 16 месяцев контролировать болезнь, достигнув частичной регрессии опухоли, нормализации биохимических показателей и сохранив привычный образ жизни молодой женщины. На тот момент мы уже располагали данными подгрупповых анализов исследования MONALEESA-7, где медиана ВБП в группе с висцеральными метастазами составила 23,8 месяца, что больше, чем длилась первая линия терапии у нашей пациентки. Стоит учитывать разнородность группы больных с висцеральными метастазами: пациенты с поражением легких имеют более благоприятный прогноз, и опубликованные показатели общей выживаемости это явно демонстрируют.

По своим исходным характеристикам пациентка соответствовала критериям включения в исследование MONALEESA-7 и также получала терапию на фоне овариальной супрессии. Медикаментозная ОС и хирургическое удаление яичников равно эффективны при РМЖ [41], однако проведение терапии аЛГРГ требует регулярной оценки уровня эстрадиола, что накладывает дополнительную ответственность на врача и пациента.

Проведя последовательно две линии эндокринотерапии у пациентки с распространенным метастатическим процессом, нам удалось отложить использование химиотерапии на 2 года. Как было продемонстрировано в клинических исследованиях, применение рибосиклиба не снижает эффективность следующей линии лечения и позволяет значимо отложить назначение химиотерапии. Так, в исследовании MONALEESA-7 медиана

времени до назначения химиотерапии в группе рибосиклиба составила 50,9 месяца, что оказалось на 14,1 месяца больше, чем в контрольной группе [35–38].

Достижение выраженного эффекта, регрессия симптомов, длительный контроль над болезнью, отсутствие значимой токсичности и отсрочка в назначении химиотерапии благоприятно отразились на качестве жизни пациентки. Болезнь и проводимое лечение не оказали негативного влияния на привычный образ жизни. Этот факт также отмечен в исследованиях с рибосиклибом: данные трех исследований были обобщены в один анализ, который продемонстрировал значимую, по сравнению с группой моноклононотерапии, отсрочку ухудшения качества жизни по всем основным показателям. Качество жизни сохранялось высоким и после завершения терапии рибосиклибом [42].

Заключение

Несмотря на достижения современной лекарственной терапии, продолжительность жизни больных с люминальным HER2-негативным подтипом метастатического РМЖ долгие годы stagnировала на уровне 40 месяцев. К особой группе крайне неблагоприятного прогноза относятся больные с метастатическим поражением печени: с момента выявления очагов в печени лишь половина таких больных жила дольше 21 месяца.

Разработка и внедрение в клиническую практику ингибиторов CDK4/6 значимо изменили прогноз для больных ГР+HER2-мРМЖ, не только увеличив выживаемость без прогрессирования при сохранении высокого качества жизни, но и обеспечив достоверное продление жизни. Комбинация эндокринотерапии с рибосиклибом в первой линии лечения позволила достичь рекордной медианы ОВ, преодолев 5-летний рубеж.

Кроме того, рибосиклиб показал высокую эффективность у пациентов с висцеральными метастазами: частота объективных ответов превысила 40%, а медиана выживаемости без прогрессирования возросла до 2 лет. Продолжительность жизни самой неблагоприятной когорты с поражением печени благодаря назначению рибосиклиба увеличилась в среднем на год, достигнув медианы 36,1 месяца в разнородной популяции больных, получавших рибосиклиб в первой и второй линиях в исследовании MONALEESA-3, и 46,5 месяца у пациентов в менопаузе, получавших рибосиклиб в первой линии в исследовании MONALEESA-7. Эти результаты уже оказывают влияние на реальную клиническую практику, а комбинация рибосиклиба с гормонотерапией в настоящее время должна рассматриваться в качестве важнейшей опции лечения люминального HER2-негативного мРМЖ, включая пациенток с висцеральными метастазами (в том числе с поражением печени).

Список литературы / References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: A cancer journal for clinicians. 2019; 69 (1): 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
2. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. CA: A cancer journal for clinicians. 2019; 69 (5): 363–385. <https://doi.org/10.3322/caac.21565>
3. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. Journal of internal medicine. 2013; 274 (2): 113–126. <https://doi.org/10.1111/joim.12084>
4. Baselga J, Cortés J, Kim S.B., et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. New England Journal of Medicine. 2012; 366 (2): 109–119. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113216>
5. Howlander N, Altekruze SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2014; 106 (5). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>

6. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, et al. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999–2004. The Breast Journal. 2009; 15 (6): 593–602. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2009.00822.x>
7. Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, Voogd AC, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. Breast cancer research and treatment. 2013; 141 (3): 507–514. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2711-y>
8. Duan XF, Dong NN, Zhang T, et al. The prognostic analysis of clinical breast cancer subtypes among patients with liver metastases from breast cancer. International journal of clinical oncology. 2013; 18 (1): 26–32. <https://doi.org/10.1007/s10147-011-0336-x>
9. Sihto H, Lundin J, Lundin M, et al. Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. Breast Cancer Research. 2011; 13 (5): 1–11. <https://doi.org/10.1186/bcr2944>
10. N.C. Turner, R.S. Finn, M. Martin, et al. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. Annals of Oncology. 2018; 29 (3): 669–680. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx797>
11. Zhao HY, Gong Y, Ye FG, et al. Incidence and prognostic factors of patients with synchronous liver metastases upon initial diagnosis of breast cancer: a population-based study. Cancer Management and Research. 2018; 10: 5937–5950. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S178395>
12. Diamond J.R., Finlayson C.A., Borges V.F. et al. Hepatic complications of breast cancer. The Lancet Oncology. 2009; 10 (6): 615–621. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70029-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70029-4)
13. Berman AT, Thukral AD, Hwang WT, et al. Incidence and patterns of distant metastases for patients with early-stage breast cancer after breast conservation treatment. Clinical Breast Cancer. 2013; 13 (2): 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2012.11.001>
14. Cummings MC, Simpson PT, Reid LE, et al. Metastatic progression of breast cancer: insights from 50 years of autopsies. The Journal of Pathology. 2014; 232 (1): 23–31. <https://doi.org/10.1002/path.4288>
15. Ji L, Cheng L, Zhu X., et al. Risk and prognostic factors of breast cancer with liver metastases. BMC Cancer. 2021; 21 (1): 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07968-5>
16. Pentheroudakis G, Fountzilas G, Bafaloukos D, et al. Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. Breast cancer research and treatment. 2006; 97 (3): 237–244. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9117-4>
17. Wyld L, Gutteridge E, Pinder SE, et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. British Journal of Cancer. 2003; 89 (2): 284–290. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601038>
18. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Research Data (1975–2016), National Cancer Institute (NCI), Division of Cancer Control and Population Sciences (DCCPS), Surveillance Research Program (SRP), released April 2019, based on the November 2018 submission [<https://seer.cancer.gov/>].
19. Xie J, Xu Z. A population-based study on liver metastases in women with newly diagnosed breast cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2019; 28 (2): 283–292. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0591>
20. Shah AN, Cristofanilli M. The Growing Role of CDK4/6 Inhibitors in Treating Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. Current treatment options in oncology. 2017; 18 (1): 1–16. <https://doi.org/10.1007/s11864-017-0443-7>
21. Mouridsen H., Sun, Y., Gershanovich, M., et al. Superiority of letrozole to tamoxifen in the first-line treatment of advanced breast cancer: evidence from metastatic subgroups and a test of functional ability. The Oncologist. 200; 9 (5): 489–496. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-5-489>
22. Bonnetiere J., Buzdar A., Nabholz J.M.A., et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma: Results of two randomized trials designed for combined analysis. Cancer. 2001; 92 (9): 2247–2258. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011101\)92:9<2247::AID-CNCR1570>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2247::AID-CNCR1570>3.0.CO;2-Y)
23. Paridaens R.J., Dirix L.Y., Beex L.V., et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. Journal of Clinical Oncology. 2008; 26 (30): 4883. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.4659>
24. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 2016; 388 (10063): 2997–3005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3)
25. He M, Li JJ, Zuo WJ, et al. Metastatic breast cancer patients with lung or liver metastases should be distinguished before being treated with fulvestrant. Cancer medicine. 2019; 8 (14): 6212–6220. <https://doi.org/10.1002/cam4.2453>
26. Cersosimo RJ. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors for the management of advanced or metastatic breast cancer in women. American Journal of Health-System Pharmacy. 2019; 76 (16): 1183–1202. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz121>
27. Lamb R., Lehn S., Rogerson L. et al. Cell cycle regulators cyclin D1 and CDK4/6 have estrogen receptor-dependent divergent functions in breast cancer migration and stem cell-like activity. Cell cycle. 2013; 12 (15): 2384–2394. <https://doi.org/10.4161/cc.25403>
28. Finn RS, Martin M, Ruqo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. New England Journal of Medicine. 2016; 375 (20): 1925–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>
29. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. New England journal of medicine. 2016; 375 (18): 1738–1748. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>
30. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2017; 35 (32): 3638–3646. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>
31. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. New England Journal of Medicine. 2022; 386 (10): 942–950. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663>
32. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. New England Journal of Medicine. 2019; 381 (4): 307–316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765>

33. Tripathy D., Im S. A., Colleoni M., et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): A randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018; 19 (7): 904–915. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4)
34. Lu Y. S., Im S. A., Colleoni M., et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2– Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial Updated Overall Survival Analysis of the MONALEESA-7 Trial. *Clinical Cancer Research*. 2021; OF1–OF9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3032>
35. Yardley DA, Chan A, Nusch A, et al. Abstract P6–18–07: Ribociclib+ endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: Subgroup analysis of phase III MONALEESA trials. *Cancer Research*. 2019; 79 (4): P6–18–07–P6–18–07. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-07>
36. Bardia A. et al. Tamoxifen (TAM) or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) with ribociclib (RIB) in premenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-7 subgroup analysis. *Annals of Oncology*. 2018; 29: 106–107. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy272.320>
37. Yardley D. A., Nusch A., Yap Y. S., et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML)-3 and-7 trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (15): 1054. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054

38. Yeung C., Hilton J., Clemons M., et al. Estrogen, progesterone, and HER2/neu receptor discordance between primary and metastatic breast tumours – a review. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2016; 35 (3): 427–437. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9631-3>
39. Giuliano M., Schettini F., Rognoni C. et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2- negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network metaanalysis. *The Lancet Oncology*. 2019; 20 (10): 1360–1369. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30420-6)
40. Taylor C. W., Green S., Dalton W. S., et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16 (3): 994–999. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.3.994>
41. Fasching P. A., Bardia A., Nusch A., et al. 276O Pooled analysis of patient (pt)-reported quality of life (QOL) in the MONALEESA (ML)-2, -3, and-7 trials of ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) to treat hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2–) advanced breast cancer (ABC). *Annals of Oncology*. 2020; 31: S350–S351. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.378>
42. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of medicine*. 2020; 382 (6): 514–524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>

Статья поступила / Received 22.08.22
Получена после рецензирования / Revised 09.09.22
Принята в печать / Accepted 16.09.22

Сведения об авторах

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения № 1¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Царева Анастасия Сергеевна, врач-ординатор отделения лекарственных методов лечения № 1¹. E-mail: tsarevaas1997@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0635-9343

Кузнецова Анна Алексеевна, врач-онколог научно-консультативного отделения¹. E-mail: misuenno@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5993-7998

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением лекарственных методов лечения № 1¹, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

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

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

Автор для переписки: Лубенникова Елена Владимировна. E-mail: lubennikova@yandex.ru

Для цитирования: Лубенникова Е. В., Царева А. С., Кузнецова А. А., Артамонова Е. В. Метастатическое поражение печени при эстроген-рецептор-положительном HER2-отрицательном раке молочной железы. Рибосиклиб – терапия, меняющая прогноз. *Медицинский алфавит*. 2022; (26): 13–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-13-19>

About authors

Lubennikova Elena V., PhD Med, senior researcher of Dept of Medicinal Methods of Treatment № 1¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Tsareva Anastasiya S., resident oncologist of Dept of Medicinal Methods of Treatment № 1¹. E-mail: tsarevaas1997@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0635-9343

Kuznetsova Anna A., oncologist at Dept of Scientific Advisory¹. E-mail: misuenno@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5993-7998

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of the Dept of Medicinal Methods of Treatment № 1¹, professor at Dept of Oncology and Radiation², head of the Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

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

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

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

Corresponding author: Lubennikova Elena V. E-mail: lubennikova@yandex.ru

For citation: Lubennikova E. V., Tsareva A. S., Kuznetsova A. A., Artamonova E. V. Liver metastasis in estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer. Ribociclib as prognosis-changing therapy. *Medical alphabet*. 2022; (26): 13–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-13-19>



Иммунофенотипические особенности молекулярных подтипов рака молочной железы

С. В. Чулкова^{1,2}, Е. Н. Шолохова¹, И. В. Поддубная³, Е. В. Артамонова^{1,2}, А. В. Семьянихина⁴,
И. С. Стилиди^{1,2}, Н. Н. Тупицын¹

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

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

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

⁴Институт высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. В современной стратегии лечения рака активно и широко применяются иммунотропные препараты, при этом важное значение уделяется иммунологическим маркерам опухоли, которые ассоциированы с прогнозом заболевания и эффективностью лечения. В связи с чем изучение иммунофенотипа опухоли является одним из ведущих научных направлений. Особый интерес представляет изучение иммунофенотипических характеристик рака молочной железы в зависимости от его биологического подтипа.

Цель. Оценить частоту экспрессии молекул HLA-I, HLA-II, CD71, MUC1, Pgp170 клетками рака молочной железы и определить их взаимосвязь с молекулярно-биологическим подтипом опухоли.

Материалы и методы. В данную работу включены 120 больных раком молочной железы, которые получали лечение в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина. Преобладали II и III стадии опухоли – 56,7 и 33,4 % соответственно. Чаще отмечалась умеренная степень дифференцировки (G2). Люминальный подтип составил 58,3 % (n = 70), нелюминальный – 41,7 % (n = 50) случаев. Иммунофенотипирование первичной опухоли выполнено методом иммунофлуоресценции на криостатных срезах. Оценка реакции проводилась с помощью люминисцентного микроскопа Zeiss (Axioskop; Германия). Изучена частота экспрессии молекул HLA-I, HLA-II, CD71, MUC1, Pgp170 в зависимости от молекулярного подтипа рака молочной железы.

Результаты. Отсутствие молекул главного комплекса гистосовместимости I и II класса на клетках рака молочной железы установлено в 89,6 % образцов. В 23,4 % случаев наблюдалась их мономорфная экспрессия. При люминальном подтипе несколько чаще экспрессировались молекулы HLA II класса: суммарно мозаичный и мономорфный типы реакции наблюдались в 30,5 % (20/65) случаев. При нелюминальном – 20,0 % (10/47) случаев. Частота экспрессии трансферринового рецептора значительно выше при люминальном подтипе, чем при нелюминальном – 85,9 % (n = 5) и 65,2 % (n = 30); p = 0,011. Клетки люминального рака молочной железы экспрессируют рецепторы трансферрина преимущественно мономорфно: 75,4 % (n = 49) против 43,5 % (n = 20) при нелюминальном подтипе; p = 0,003. Процент мономорфно экспрессирующих MUC1 опухолей выше при люминальном раке: 83,3 % (n = 35) против 65 % (n = 26) при нелюминальном подтипе. Мономорфная экспрессия Pgp170 чаще отмечается при люминальном раке молочной железы.

Заключение. Люминальный рак молочной железы характеризуется прогностически неблагоприятными иммунофенотипическими признаками. При люминальном подтипе чаще наблюдается экспрессия CD71, преимущественно мономорфная. При нелюминальном подтипе экспрессия Pgp170 наблюдается реже. Статистически значимых различий между молекулярными подтипами по уровню экспрессии молекул HLA I и II класса не выявлено.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, иммунофенотипирование, иммунофлуоресценция, HLA-I, HLA-DR, MUC1, CD71, Pgp170, криостатные срезы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без финансовой поддержки.

Immunophenotypic features of molecular subtypes of breast cancer

S. V. Chulkova^{1,2}, E. N. Sholokhova¹, I. V. Poddubnaya³, E. V. Artamonova^{1,2}, A. V. Semyanikhina⁴,
I. S. Styliidi^{1,2}, N. N. Tupitsyn¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

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

³Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁴Medical and Genetic Research Centre n.a. academician N. P. Bochkov, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Currently, immunotropic drugs are used in the modern strategy of cancer treatment. Importance is given to immunological markers of the tumor, which may be associated with the prognosis of the disease, the effectiveness of treatment. Therefore, the study of tumor immunophenotype is one of the leading scientific directions. Of particular interest is the study of the immunophenotypic characteristics of breast cancer depending on its biological subtype.

Purpose. To evaluate the frequency of expression of HLA-I, HLA-II, CD71, MUC1, Pgp170 molecules by breast cancer cells and determine their relationship with the molecular biological subtype of the tumor.

Materials and methods. This study included 120 patients with breast cancer who received treatment at the National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin (Moscow, Russia). Tumor stages II and III prevailed: 56.7 % and 33.4 %, respectively. A moderate degree of differentiation (G2) was more often noted. The luminal subtype was 58.3 % (n = 70), non-luminal – in 41.7 % (n = 50). Immunophenotyping of the primary tumor

was performed by immunofluorescence on cryostat sections. The reaction was evaluated using a Zeiss luminescent microscope (Axioskop, Germany). The frequency of expression of HLA-I and class II molecules was studied depending on the clinical and morphological characteristics of breast cancer. The frequency of expression of HLA-I, HLA-II, CD71, MUC1, Pgp170 molecules depending on the molecular subtype of breast cancer was studied.

Results. The absence of molecules of the major histocompatibility complex of class I and II on breast cancer cells was found in 89.6% of the samples. The monomorphic expression was observed in 23.4% of cases. In the luminal subtype, HLA-II class molecules were expressed more often: in total, mosaic and monomorphic types of reactions were observed in 30.5% (20/65) of cases. With non-luminal – 20.0% (10/47) of cases. The frequency of expression of the transferrin receptor is significantly higher in the luminal subtype than in the non-luminal subtype: 85.9% ($n = 5$) and 65.2% ($n = 30$), $p = 0.011$. Luminal breast cancer cells express transferrin receptors predominantly monomorphically: 75.4% ($n = 49$) vs 43.5% ($n = 20$) in the non-luminal subtype, $p = 0.003$. The MUC1 expressing monomorphically tumors is higher in luminal cancer: 83.3% ($n = 35$) versus 65% ($n = 26$) in the non-luminal subtype. Monomorphic expression of Pgp170 is more often observed in luminal breast cancer.

Conclusion. Luminal breast cancer is characterized by unfavorable prognostic immunophenotypic features. In the luminal subtype, expression of CD71 is more often observed, predominantly monomorphic. In the non-luminal subtype, expression of Pgp170 is observed less frequently. No statistically significant differences between the molecular subtypes in terms of the level of expression of HLA-I and class II molecules were found.

KEYWORDS: breast cancer, immunophenotyping, HLA-I, HLA-DR, MUC1, CD71, Pgp170, immunofluorescence, cryostat sections.

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

Funding. This research was done without financial support.

Введение

Рак молочной железы занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Смертность от рака молочной железы продолжает оставаться высокой [1]. По статистическим данным, от этой болезни в мире погибает почти 700 тысяч женщин ежегодно [2]. Течение рака молочной железы разнообразно, часто наблюдаются рецидивы и отдаленные метастазирование даже спустя годы ремиссии [3,4].

В последние десятилетия исследования фундаментальных основ биологии злокачественной опухоли продвинулись далеко вперед. Выявлены биологические особенности рака молочной железы, базируясь на которых, стало возможным проводить более точную диагностику опухоли. Это позволило выделить подтипы рака молочной железы и индивидуализировать подходы к лечению больных. При этом важное значение при выборе вида терапии играют иммунологические маркеры опухоли, обладающие прогностическим и предиктивным значением:

При раке молочной железы широко изучаются такие маркеры, как молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA), трансферриновые рецепторы (CD71), муциновые белки (MUC1), продукт гена множественной лекарственной устойчивости (Pgp170). Молекулы HLA специализируются на распознавании и представлении собственных и чужеродных пептидов [5]. Они экспонируют на клеточной мембране пептидные фрагменты, опосредуя противоопухолевый Т-клеточный ответ [5]. Рецепторы трансферрина обеспечивают транспорт железа через клеточную мембрану, способствуя пролиферативной активности клеток [6]. Муциновые белки участвуют в процессах, которые приводят к увеличению инвазивного клеточного потенциала [7].

В настоящее время все больше появляется интересных данных в отношении клинической значимости указанных маркеров [8–12]. Так, экспрессирующие трансферриновые рецепторы опухолевые клетки обнаружены среди радиорезистентной популяции при некоторых видах злокачественных опухолей (глиома, рак шейки матки) [6, 10]. В исследовании Е. В. Артамоновой выявлена ассоциация экспрессии трансферринового рецептора клетками рака молочной железы с ухудшением показателей выживаемости [11]. Кроме того, автором описана взаимосвязь

экспрессии мономорфных HLA-детерминант с выраженностью внутритуморальных иммунных реакций. Наличие определенных клинко-морфологических взаимосвязей с экспрессией на мембране клеток рака молочной железы различных иммунологических маркеров также отмечено в работе Д. А. Рябчикова [12].

Эти и многие другие исследования демонстрируют, что иммунологическая характеристика рака молочной железы является необходимым этапом для понимания клинического поведения опухоли, особенностей ответа на специфическое лечение. Особый интерес представляет изучение иммунофенотипических характеристик рака молочной железы в зависимости от его биологического подтипа [13], которому и посвящено данное исследование.

Материалы и методы

Всего включено в работу 120 больных раком молочной железы, которые обследованы и получили лечение в условиях НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина. Материалом данного исследования послужили образцы опухолевой ткани больных раком молочной железы. Возраст больных варьировал от 27 до 77 лет, средний возраст составил $54,5 \pm 0,9$ года. Диагноз рака молочной железы установлен на основании клинических, рентгенологических и морфологических данных. Всем пациенткам выполнено хирургическое лечение: в объеме мастэктомии – 61,7% ($n = 74$), резекции молочной железы – 38,3% ($n = 46$). Лекарственную терапию в адъювантном режиме получили 69,2% пациенток ($n = 83$), в неoadъювантном – 25,8% ($n = 31$). Лучевая терапия проведена в 44,2% ($n = 53$) случаев, гормонотерапия – в 56,6% ($n = 68$).

Распространенность опухолевого процесса оценивалась по клинической классификации по международной системе TNM согласно 7-му изданию. По стадиям больные распределились следующим образом: I стадия – 10,0%, IIА стадия – 14,2%, IIВ стадия наблюдалась у 42,5% больных, IIIА выявлена в 12,5% случаев, IIIВ – в 14,2% случаев, IV – 6,7% (табл. 1).

В большинстве случаев размер первичной опухоли соответствовал категории T2 (63,3%; $n = 76$), реже отмечались показатели T1 (18,3%; $n = 22$) и T4 (15,0%; $n = 18$), а T3 стадия выявлена у 3,3% ($n = 4$) больных. Метастатическое поражение лимфоузлов (N+) наблюдалось почти

Таблица 1
Распределение больных в зависимости
от стадии рака молочной железы

Стадия	Абс. число	Процент
I	12	10,0
IIA	17	14,2
IIB	51	42,5
III A	15	12,5
III B	17	14,2
III C	8	6,7
Всего	120	100,0

Таблица 2
Распределение больных в зависимости
от рецепторного статуса рака молочной железы

Рецепторный статус	РЭ		РП	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
Положительный	57	47,5	54	45,0
Отрицательный	63	52,5	66	55,0
Всего	120	100,0	120	100,0

у всех больных, что составило 80 % ($n = 96$): N1 – 55,0 % ($n = 66$), N2 – 18,3 % ($n = 22$), N3 – 6,7 % ($n = 8$). Чаще всего степень дифференцировки опухоли соответствовала G2 (67,5 %; $n = 81$).

В соответствии с данными патоморфологического исследования в большинстве случаев диагностирован инфильтративно-протоковый рак молочной железы – 71 % ($n = 85$) больных. Инфильтративно-дольковый рак отмечен в 18 % случаев ($n = 22$), другие виды – 11 % ($n = 13$) (рис. 1).

Экспрессия опухолевыми клетками рецепторов гормонов эстрогена наблюдалась в 34 % ($n = 28$) случаев, рецепторов гормонов прогестерона – в 35 % ($n = 29$) образцов (табл. 2). Разделение на биологические подтипы рака молочной железы ввиду ретроспективного характера анализа проводилось только на основании экспрессии рецепторов стероидных гормонов. Опухоли, экспрессирующие рецепторы эстрогена и прогестерона, классифицировались как люминальный рак молочной железы. При отсутствии экспрессии таковых опухоли относились к нелюминальному подтипу соответственно.

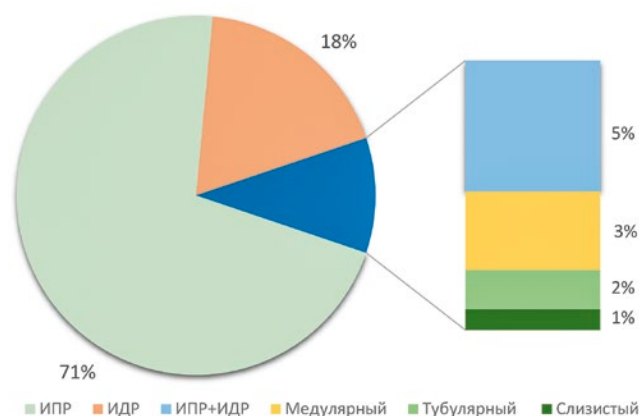


Рисунок 1. Распределение больных в зависимости от гистологического типа рака молочной железы.

Таким образом, люминальный рак молочной железы установлен в 58,3 % ($n = 70$), нелюминальный – в 41,7 % ($n = 50$) случаев.

Иммунофенотипирование опухоли выполнено на криостатных срезах в лаборатории иммунологии гемопозза НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина методом иммунофлуоресценции. Криостатные срезы фиксировали ацетоном на предметных стеклах в течение 10 минут при температуре 4 °С. После фиксации срезы отмывали в среде 199 (рН: 7,2–7,4), наносили моноклональные антитела и инкубировали 30 минут. После отмывания наносили ФИТЦ-меченные F(ab)2 фрагменты антисыворотки. По окончании инкубации препараты отмывали и консервировали 50 %-ным раствором глицерина. Учет реакции выполняли на люминесцентном микроскопе Zeiss (Axioskop, Германия). Изучена экспрессия опухолевыми клетками панцитокератина, молекул главного комплекса гистосовместимости HLA-I, HLA-DR, трансферринового рецептора (CD71), муциноподобного антигена (MUC1), Pgp170. Оценка реакции проводилась полуквантитетным методом. Отрицательная реакция – менее 10 % антигенположительных клеток, мозаичная реакция – антиген экспрессируется частью опухолевых клеток (10–80 %). Мономорфная реакция – экспрессия анализируемого антигена наблюдается в более чем 80 % опухолевых клеток.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета SPSS Statistics 21.0. Осуществляли анализ корреляций по Пирсону или Спирмену, подсчет распределения частот по категориям с непрерывными и дискретными переменными (критерий Фишера и χ^2 по Пирсону). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты анализа экспрессии молекул HLA I класса, HLA-DR, клетками рака молочной железы представлены в таблице 3. В целом по группе в 40 % ($n = 48$) образцов молекулы HLA I класса не экспрессировались. В аналогичном проценте случаев выявлена мономорфная экспрессия анализируемого антигена. В отношении молекулы HLA-DR наблюдалась несколько иная картина. Мономорфная экспрессия HLA-DR наблюдалась в 13 % ($n = 13$) наблюдений. Преимущественно опухоли были HLA-DR антиген-негативные: 68,3 % ($n = 82$) случаев. Мозаичная экспрессия данного антигена опухолевыми клетками установлена в 12,0 % ($n = 9$) образцов. Полученные результаты свидетельствуют о различной частоте экспрессии молекул HLA I и II класса.

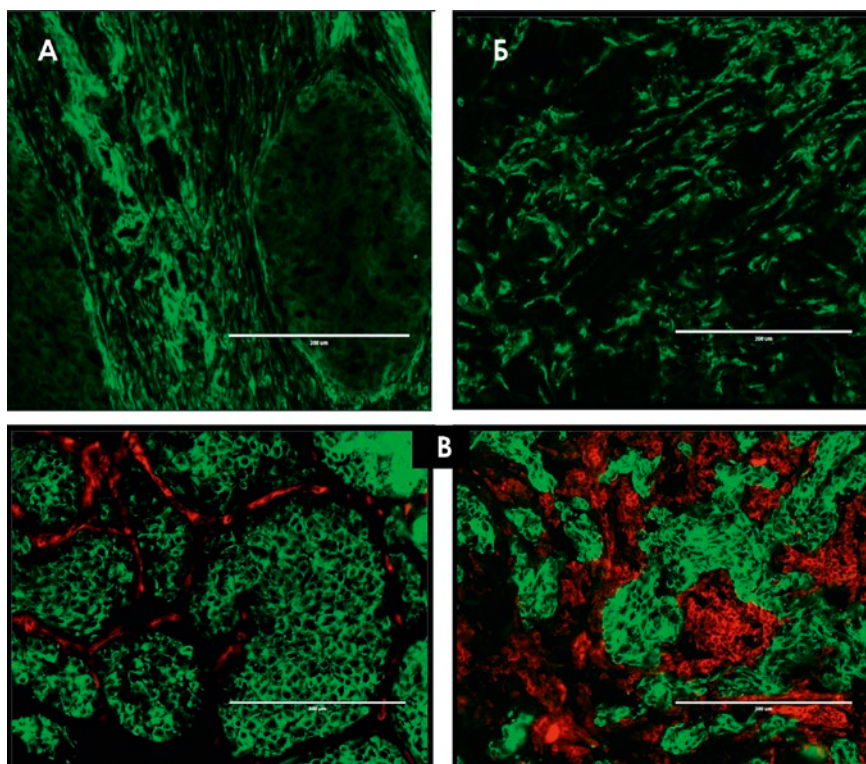
При анализе взаимосвязи экспрессии обеих HLA-детерминант отмечено следующее. Мономорфная экспрессия обеих детерминант отмечена в 23,4 % случаев. Значительно чаще в 89,6 % образцов наблюдалось отсутствие экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I и II класса: HLA-I – негативные опухоли в небольшом проценте случаев (10,4 %) мозаично экспрессировали молекулы HLA II класса. Мозаичная экспрессия антигена HLA-I зачастую сопровождалась отсутствием экспрессии молекул HLA II класса. Среди

опухолей с мономорфной экспрессией HLA I класса 55,3% из них характеризовались отсутствием молекул HLA II класса. Полученные результаты в отношении экспрессии мономорфных детерминант I и II класса согласуются с данными литературы [11, 14, 16, 17].

Пример экспрессии HLA мономорфных детерминант представлен на *рисунке 2*.

Далее нами изучена экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости при двух подтипах рака молочной железы – люминальном и нелюминальном. Данные анализа приведены в *таблице 4*. При люминальном и нелюминальном подтипах рака молочной железы частота экспрессии исследуемого антигена была сопоставима. Аналогичные результаты получены в отношении молекулы HLA-DR. При этом следует отметить, что при люминальном подтипе данный антиген экспрессировался несколько чаще: суммарно мозаичный и мономорфный типы реакции наблюдались в 30,5% случаев. Как видим, разница в экспрессии HLA-DR оказалось несущественной. Возможно, такое небольшое различие обусловлено некоторым преобладанием при нелюминальном подтипе менее дифференцированных опухолей. Известно, что при нарастании степени злокачественности рака молочной железы экспрессия молекул HLA-DR наблюдается реже [14–16].

Несмотря на такое видимое сходство в экспрессии молекул HLA при биологических подтипах рака молочной железы рака, тем не менее их клиническое значение может различаться [16–18]. По результатам исследования Sinn и соавт. обнаружено, что экспрессия молекул HLA класса I связана с лучшим ответом на химиотерапию гормон-позитивного рака молочной железы, тогда как при трижды негативных опухолях такой связи с ответом на лечение не получено [16]. При этом справедливо отметить, что частота экспрессии HLA I класса была выше при трижды негативном раке по сравнению с другими подтипами, а также у пациентов с поражением лимфоузлов и в опухолях с низкой степенью дифференцировки



А) отрицательная реакция: менее 10% опухолевых клеток экспрессируют антиген.
Б) мозаичная реакция: 10–80% опухолевых клеток экспрессируют антиген.
В) мономорфная реакция: более 80% опухолевых клеток экспрессируют антиген.

Рисунок 2. Виды экспрессии молекул HLA клетками рака молочной железы. Ув. 400х.

Таблица 3
Экспрессия опухолевыми клетками молекул HLA-I, HLA-DR

			HLA-DR			Всего
			Отсутствует	Мозаичная	Мономорфная	
HLA-I	Отсутствует	Абс. число	43	5	0	48
		Процент	89,6	10,4	0,0	100,0
	Мозаичная	Абс. число	11	2	2	15
		Процент	73,3	13,3	13,3	100,0
	Мономорфная	Абс. число	26	10	11	47
		Процент	55,3	21,3	23,4	100,0
Всего		Абс. число	80	17	13	110
		Процент	72,7	15,5	11,8	100,0

Таблица 4
Экспрессия опухолевыми клетками молекул HLA-I, HLA-DR в зависимости подтипа рака молочной железы

		HLA-I			
		Отсутствует	Мозаичная	Мономорфная	Всего
ЛРМЖ	Абс. число	29	10	27	66
	Процент	43,9	15,2	40,9	100,0
НЛРМЖ	Абс. число	19	5	21	45
	Процент	42,2	11,1	46,7	100,0
		HLA-DR			
		Отсутствует	Мозаичная	Мономорфная	Всего
ЛРМЖ	Абс. число	45	12	8	65
	Процент	69,2	18,5	12,3	100,0
НЛРМЖ	Абс. число	37	5	5	47
	Процент	78,7	10,6	10,6	100,0

Таблица 5
Взаимосвязь CD71 антигена с подтипом рака молочной железы

		CD71 ⁻	CD71 ⁺	Итого
ЛРМЖ	Абс. число	9	55	64
	Процент	14,1	85,9	100,0
НЛРМЖ	Абс. число	16	30	46
	Процент	34,8	65,2	100,0
Итого	Абс. число	25	85	110
	Процент	22,	77,3	100,0

Примечание: $p = 0,011$.

Таблица 6
Выраженность экспрессии трансферринового рецептора при люминальном и нелюминальном подтипах рака молочной железы

		CD71			
		Отсутствует	Мозаичная	Мономорфная	Всего
ЛРМЖ	Абс. число	10	6	49	65
	Процент	15,4	9,2	75,4	100,0
НЛРМЖ	Абс. число	16	10	20	46
	Процент	34,8	21,7	43,5	100,0
Всего	Абс. число	26	16	69	111
	Процент	23,4	14,4	62,2	100,0

Примечание: $p = 0,003$.

(G3) [16]. Основываясь на этих данных, возможно предположить, что в нашей выборке доля трижды негативного рака среди группы нелюминальных опухолей была немногочисленна. Это обстоятельство может объяснить результаты схожей частоты экспрессии молекул HLA I класса.

Далее выполнен анализ экспрессии трансферринового рецептора. В целом по группе экспрессия трансферринового рецептора наблюдалась в подавляющем количестве анализируемых образцов, что составило 76,6 % ($n = 85$) от всей выборки. При этом в 62,2 % ($n = 69$) случаев опухоли характеризовались мономорфной экспрессией. Мозаичная экспрессия трансферринового рецептора установлена в 14,4 % ($n = 16$) образцов.

Изучение экспрессии трансферринового рецептора в зависимости от подтипа рака молочной железы представлено в таблице 5. Как видим, при люминальном подтипе частота экспрессии изучаемого антигена значительно выше, чем при нелюминальном: 85,9 % ($n = 55$) и 65,2 % ($n = 30$), $p = 0,011$.

При более детальном анализе мы оценили степень экспрессии CD71 при каждом из подтипов. Результаты анализа отражены в таблице 6. Так, клетки люминального рака молочной железы экспрессируют рецепторы трансферрина преимущественно мономорфно, что отмечено в 75,4 % ($n = 49$) случаев. Мозаично экспрессировали антиген CD 71 только 9,2 % образцов. При нелюминальном раке мономорфная экспрессия CD71 выявлена в 43,5 % ($n = 20$) случаев, а мозаично экспрессировался данный антиген в 21,7 % ($n = 10$) наблюдений. Различия достоверны, $p = 0,003$.

В более ранних исследованиях показано, что рецептор трансферрина обеспечивает транспорт железа через клеточную мембрану [19]. Железо необходимо для многих клеточных процессов, в том числе для синтеза ДНК и соответственно для клеточной пролиферации. Из-за высокой пролиферативной активности клеток злокачественной опухоли отмечается повышенная

экспрессия CD71 [19–22]. Результаты нашей работы подтверждают данные литературы: гиперэкспрессия CD71 отмечалась в подавляющем количестве проанализированных опухолей. При этом следует обратить внимание, что люминальный рак молочной железы характеризовался выраженной экспрессией этих рецепторов. По данным исследований, гиперэкспрессия трансферринового рецепторов при люминальном раке ассоциируется с выраженной пролиферативной активностью опухоли, более низкой экспрессией стероидных гормонов, экспрессией HER2/neu, а также с плохим прогнозом [11, 22]. Сопоставляя эти сведения с нашими результатами, нельзя исключить, что в анализируемой нами выборке немалую долю, возможно, составляет В-люминальный рак молочной железы.

Далее был выполнен анализ экспрессии муцинового белка MUC1, который экспрессировался большинством изученных опухолей. Особо следует отметить, что наблюдалась преимущественно его мономорфная экспрессия клетками рака: 74,3 % ($n = 61$). Мозаичный тип реакции установлен в 20,7 % ($n = 17$) случаев. Известно, что муциновый белок участвует в процессах, которые приводят к увеличению инвазивного потенциала клеток [7]. Кроме того, MUC1 действует в качестве регулятора экспрессии, стабильности и активности HIF-1a (фактор, индуцированный гипоксией), который, как известно, регулирует продукцию гликолитических ферментов, необходимых для пролиферирующих клеток [23]. Учитывая это, вполне закономерна выраженная экспрессия данного белка на клетках рака молочной железы, что мы и наблюдали в целом по группе. Не установлено наличие MUC1 на клетках рака лишь в 4,8 % ($n = 4$) наблюдений.

При изучении муцинового белка MUC1 в подтипах рака молочной железы получены следующие результаты. Доля мономорфно экспрессирующих молекулу MUC1 опухолей оказалась выше при люминальном раке, что составило 83,3 % ($n = 35$) против 65,0 % ($n = 26$) при нелюминальном.

Хотя статистически значимых различий не достигнуто, данный факт обращает на себя внимание и требует дальнейшего изучения по мере накопления данных.

Анализ экспрессии продукта гена множественной лекарственной резистентности Pgp170 установил следующее. В 63,0% ($n = 32$) случаев Pgp170 полностью отсутствовал на клетках рака молочной железы. У 10% больных ($n = 5$) отмечен мозаичный тип реакции. В 27,5% случаев ($n = 14$) большинство раковых клеток мономорфно экспрессировали молекулы Pgp170. При сопоставлении экспрессии изучаемого антигена при люминальном и нелюминальном подтипах рака молочной железы мы обратили внимание, что выраженность его экспрессии отличалась. Так, при люминальном раке в 41,7% опухолей отмечен мономорфный тип реакции. Напротив, при нелюминальном раке опухоли мономорфно экспрессировали Pgp170 в меньшем количестве образцов: 14,8% случаев. Различия близки к достоверным, $p = 0,06$.

Гиперэкспрессия продукта гена множественной лекарственной резистентности Pgp170 показана при многих видах злокачественных опухолей, и установлено, что он играет важную роль в ответе на химиотерапию [24]. Активность Pgp170 определяет резистентность клеток к таким противоопухолевым агентам, как антрациклины, таксаны и другим, применяемым в терапии рака молочной железы. Принимая во внимание результаты нашего исследования, можно заключить, что больные люминальным раком молочной железы с экспрессией Pgp170, получающие антрациклинсодержащие схемы, будут иметь худший прогноз. Ассоциация гиперэкспрессии Pgp170 с прогрессированием рака молочной железы установлена в работе Д. А. Енгай и соавт., а также ряда других исследователей [12, 13, 24–26].

Заключение

В результате исследования молекул главного комплекса гистосовместимости I класса установлено,

Таблица 7
Экспрессия опухолевыми клетками антигена MUC1 в зависимости подтипа рака молочной железы

		MUC1			
		Отсутствует	Мозаичная	Мономорфная	Всего
ЛРМЖ	Абс. число	2	5	35	42
	Процент	4,8	11,9	83,3	100,0
НЛРМЖ	Абс. число	2	12	26	40
	Процент	5,0	30,0	65,0	100,0
Всего	Абс. число	4	17	61	82
	Процент	4,9	20,7	74,4	100,0

Примечание: $p = 0,11$.

Таблица 8
Экспрессия опухолевыми клетками антигена Pgp170 в зависимости подтипа рака молочной железы

		Pgp170			
		Отсутствует	Мозаичная	Мономорфная	Всего
ЛРМЖ	Абс. число	13	1	10	24
	Процент	54,2	4,2	41,7	100,0
НЛРМЖ	Абс. число	19	4	4	27
	Процент	70,4	14,8	14,8	100,0
Всего	Абс. число	32	5	14	51
	Процент	62,7	9,8	27,5	100,0

Примечание: $p = 0,11$.

что на клетках рака молочной железы довольно часто наблюдалось их отсутствие. Сохранялась экспрессия молекулы HLA I класса значительно реже: мономорфный тип реакции наблюдался в 23,4% случаев. В 27,2% случаев опухолевые клетки экспрессировали молекулы HLA II класса, при этом в половине образцов – мономорфно. Анализ иммунофенотипов рака молочной железы установил некоторые различия в зависимости от молекулярного подтипа рака молочной железы. При люминальном подтипе несколько чаще экспрессировались молекулы HLA II класса: суммарно мозаичный и мономорфный типы реакции наблюдались в 30,5% случаев. Экспрессия трансферринового рецептора аналогично наблюдалась достоверно чаще при люминальном раке, причем преимущественно мономорфная. Мономорфная экспрессия Pgp170 чаще отмечается при люминальном раке молочной железы. Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют, что рак молочной железы, в частности люминальный подтип, характеризуется прогностически неблагоприятными иммунофенотипическими признаками.

Список литературы / References

- Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Freddie Bray. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin* 2021; 71: 209–249.
- McCormack V, McKenzie F, Foerster M, Zietsman A, Galukande M, Adisa C, et al. Breast cancer survival and survival gap apportionment in sub-Saharan Africa (ABC-DO): a prospective cohort study. *The Lancet Global Health*. 2020; 8 (9): e1203–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32827482>
- Ginsburg O, Yip CH, Brooks A, Cabanes A, Caleffi M, Dunstan Yataco JA, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer*. 2020; 126. Suppl. 10: 237993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348566>
- Mutebi M, Anderson BO, Duggan C, Adebamowo C, Agarwal G, Ali Z, et al. Breast cancer treatment: A phased approach to implementation. *Cancer*. 2020; 126. Suppl. 10: 236578. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348571>

5. Blum J.S., Wearsch P.A., Cresswell P. Pathways of antigen processing. *Annu. Rev. Immunol.* 2013; 31, 443–473.
6. Leung TH, Tang HW, Siu MK, Chan DW, Chan KK, Cheung AN, Ngan HY. CD71+ Population Enriched by HPV-E6 Protein Promotes Cancer Aggressiveness and Radioresistance in Cervical Cancer Cells. *Mol Cancer Res.* 2019; 17 (9): 1867–1880. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0068. PMID: 31235657.
7. Chen JQ, Russo J. Dysregulation of glucose transport, glycolysis, TCA cycle and glutaminolysis by oncogenes and tumor suppressors in cancer cells. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1826 (2): 370–384. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.06.004.
8. Shukla A, Cloutier M, Santharam A.M. et al. The MHC Class-I Transactivator NLRC5: Implications to Cancer Immunology and Potential Applications to Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 17; 22 (4): 1964. DOI: 10.3390/ijms22041964. PMID: 33671123.
9. Sabbatino F., Liguori L., Polcaro G et al. Role of Human Leukocyte Antigen System as A Predictive Biomarker for Checkpoint-Based Immunotherapy in Cancer Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 7295. DOI: 10.3390/ijms21197295.
10. Kang MK, Hur BI, Ko MH, Kim CH, Cha SH, Kang SK. Potential identity of multi-potential cancer stem-like subpopulation after radiation of cultured brain glioma. *BMC Neurosci* 2008; 9: 15.
11. Артамонова Е.В. Роль иммунофенотипирования в диагностике и прогнозе рака молочной железы. *Иммунология гемопоза.* 2009; 1 (9): 8–52. Artamonova E. V. The role of immunophenotyping in the diagnosis and prognosis of breast cancer. *Immunology of Hematopoiesis.* 2009; 1 (9): 8–52.
12. Енгай Д.А., Поддубная И.В., Тупицын Н.Н., Мечетнер Е.Б. Клинико-иммунологическое значение MDR1/PGP170 при раке молочной железы. *Опухоли репродуктивной системы.* 2008; 3: 41–43. Engai D. A., Poddubnaya I. V., Tupitsyn N. N., Mechetner E. B. Clinical and immunological significance of MDR1/PGP170 in breast cancer. *Tumors of the Reproductive System.* 2008. 3: 41–43.
13. Рябчиков Д.А. Люминальный рак молочной железы: клинические, молекулярно-биологические, генетические особенности и прогноз. *Дисс. докт. мед. наук.* М. 2017. 262 с. Ryabchikov D. A. Luminal breast cancer: clinical, molecular biological, genetic features and prognosis. *Diss. Doc. Med. Sciences.* M. 2017. 262 p.
14. Буров Д.А., Безнос О.А., Воронников И.К., Сельчук В.Ю., Тупицын Н.Н. Клиническое значение экспрессии молекулы гистосовместимости на клетках рака молочной железы. *Иммунология гемопоза.* 2016, 2 (14): 33–53. Burov D. A., Beznos O. A., Vorotnikov I. K., Selchuk V. Yu., Tupitsyn N. N. Clinical significance of the expression of histocompatibility molecules on breast cancer cells. *Immunology of Hematopoiesis.* 2016, 2 (14): 33–53.
15. Беришвили А.И., Тупицын Н.Н., Лактионов К.П. Иммунофенотипическая характеристика отчетливо инфильтративной формы рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2009. 3–4: 15–19. Berishvili A. I., Tupitsyn N. N., Laktionov K. P. Immunophenotypic characteristics of the edematous-infiltrative form of breast cancer. *Tumors of the female reproductive system.* 2009. 3–4: 15–19.
16. Sinn B. V., Weber K. E., Schmitt W. D. et al. Human leucocyte antigen class I in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: association with response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res.* 2011, 142, 2019. DOI: 10.1186/s13058-019-1231-z.
17. Martin H.P., Brian L.H., Hans Ch.B. et al. Downregulation of antigen presentation-associated pathway proteins is linked to poor outcome in triple-negative breast cancer patient tumors. *Oncol Immunology.* 2017; 6: 5, e1305531. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1305531.
18. Рябчиков Д.А., Безнос О.А., Дудина И.А., Воронников И.К., Денчик Д.А., Чулкова С.В., Талипов О.А., Тупицын Н.Н. Диссеминированные опухолевые клетки у пациентов с люминальным раком молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал.* 2018; 17 (1): 53–57. Ryabchikov D. A., Beznos O. A., Dudina I. A., Vorotnikov I. K., Denchik D. A., Chulkova S. V., Talipov O. A., Tupitsyn N. N. Disseminated tumor cells in patients with luminal breast cancer. *Russian Biotherapeutic Journal.* 2018; 17 (1): 53–57 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57.
19. Daniels TR, Delgado T, Rodriguez JA, Helguera G, Penichet ML. The transferrin receptor part I: biology and targeting with cytotoxic antibodies for the treatment of cancer. *Clin Immunol.* (2006) 121: 144–58. DOI: 10.1016/j.clim.2006.06.010.
20. Shen Y, Li X, Dong D, Zhang B, Xue Y, Shang P. Transferrin receptor 1 in cancer: a new sight for cancer therapy. *Am J Cancer Res.* (2018) 8: 916–31.
21. Basuli D, Tesfay L, Deng Z, Paul B, Yamamoto Y, Ning G, et al. Iron addiction: a novel therapeutic target in ovarian cancer. *Oncogene.* (2017) 36: 4089–99. DOI: 10.1038/ncr.2017.11.
22. Habashy H.O., Powe D.G., Staka C. M. et al. Transferrin receptor (CD71) is a marker of poor prognosis in breast cancer and can predict response to tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 119, 283 (2010). <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0345-x>
23. Riganti C, Gazzano E, Polimeni M, et al. The pentose phosphate pathway: an antioxidant defense and a crossroad in tumor cell fate. *Free Radic Biol Med.* 2012; 53 (3): 421–436. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.006.
24. Барышников А.А., Барышников А.Ю., Афанасьева Д.А. Молекулярные механизмы преодоления множественной лекарственной устойчивости липосомальными противоопухолевыми препаратами. *Российский биотерапевтический журнал.* 2015; 14 (1): 3–10. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2015-14-1-3-10>
25. Anna M. Badowska-Kozakiewicz, Maria Sobol, and Janusz Patera Expression of multidrug resistance protein P-glycoprotein in correlation with markers of hypoxia (HIF-1α, EPO, EPO-R) in invasive breast cancer with metastasis to lymph nodes. *Arch Med Sci.* 13 (6): 1303–1314. DOI: 10.5114/aoms.2016.62723. PMID: PMC5701689. PMID: 29181060.
26. Yomna S. Abd El-Aziz, Andrew J. Spillane, Patric J. Jansson. Role of ABCB1 in mediating chemoresistance of triple-negative breast cancers. *Bioscience Reports* (2021) 41: 1–10. BSR20204092. <https://doi.org/10.1042/BSR20204092>

Статья поступила / Received 13.07.22
Получена после рецензирования / Revised 14.09.22
Принята в печать / Accepted 19.09.22

Сведения об авторах

Чулкова Светлана Васильевна, к.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории иммунологии гемопоза НИИ клинической онкологии¹, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии². ORCID: 0000-0003-4412-5019

Шолохова Елена Николаевна, к.м.н., вед.н.с. лаборатории иммунологии гемопоза НИИ клинической онкологии¹

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., проф., акад. РАН, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины³

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии². E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Семьянихина Александра Владимировна, к.м.н., доцент, н.с. лаборатории иммунологии гемопоза НИИ клинической онкологии¹, ассистент кафедры онкогенетики ИВ и ДПО⁴. ORCID: 0000-0001-8783-8874

Стилиди Иван Сократович, д.м.н., проф., акад. РАН, директор¹, зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии². ORCID: 0000-0002-0493-1166

Тупицын Николай Николаевич, д.м.н., проф., рук. лаборатории иммунологии гемопоза НИИ клинической онкологии¹. ORCID: 0000-0003-3966-128X

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

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

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

⁴Институт высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва

Автор для переписки: Чулкова Светлана Васильевна. E-mail: chulkova@mail.ru

Для цитирования: Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Поддубная И.В., Артамонова Е.В., Семьянихина А.В., Стилиди И.С., Тупицын Н.Н. Иммунофенотипические особенности молекулярных подтипов рака молочной железы. *Медицинский алфавит.* 2022; (26): 20–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-20-26>.

About authors

Chulkova Svetlana V., PhD Med, associate professor, senior researcher at Laboratory of Haematopoiesis Immunology¹, associate professor at Dept of Oncology and Radiotherapy of Medical Faculty². ORCID: 0000-0003-4412-5019

Sholokhova Elena N., PhD Med, leading researcher at Laboratory of Haematopoiesis Immunology¹

Poddubnaya Irina V., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, vice-rector for Clinical Work and International Cooperation, head of Dept of Oncology and Palliative Medicine³

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy No. 1¹, professor at Dept of Oncology and Radiotherapy of Medical Faculty². E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Semyanikhina Alexandra V., PhD Med, associate professor, research scientist at Laboratory of Haematopoiesis Immunology¹, assistant at Dept of Oncogenetics of Institute of Higher and Additional Professional Education⁴. ORCID: 0000-0001-8783-8874

Stilidi Ivan S., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, director¹, head of Dept of Oncology and Radiotherapy of Medical Faculty². ORCID: 0000-0002-0493-1166

Tupitsyn Nikolai N., DM Sci (habil.), professor, head of Laboratory of Haematopoiesis Immunology¹. ORCID: 0000-0003-3966-128X

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

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

³Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁴Medical and Genetic Research Centre n.a. academician N.P. Bochkov, Moscow, Russia

Corresponding author: Chulkova Svetlana V. E-mail: chulkova@mail.ru

For citation: Chulkova S.V., Sholokhova E.N., Poddubnaya I.V., Artamonova E.V., Semyanikhina A.V., Stilidi I.S., Tupitsyn N.N. Immunophenotypic features of molecular subtypes of breast cancer. *Medical alphabet.* 2022; (26): 20–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-20-26>.



Новый виток эволюции лекарственного лечения мезотелиомы плевры

Т. Д. Барболина^{1,2}, С. Г. Багрова¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Долгое время цитостатическая терапия оставалась единственным методом лечения неоперабельной мезотелиомы плевры и добавление таргетной антиангиогенной терапии не позволяло увеличить продолжительность жизни более чем до 18 мес. В статье представлены обзор последних достижений лекарственного лечения мезотелиомы плевры и результаты исследования CheckMate-743, которые стали переломным моментом в эволюции лекарственного лечения злокачественной неоперабельной мезотелиомы плевры.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мезотелиома плевры, двойная иммунотерапия, блокаторы иммунных контрольных точек, лекарственное лечение злокачественной мезотелиомы, злокачественная мезотелиома.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

New stage in evolution of drug treatment of pleural mesothelioma

T. D. Barbolina^{1,2}, S. G. Bagrova¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

SUMMARY

For a long time, cytostatic therapy practically does not increase life expectancy than up to 18 months. The article describes the latest advances in the development of drug treatment of pleural mesothelioma and the results of the CheckMate-743 trial, which are a turning point in the development of drug treatment for malignant unresectable pleural mesothelioma.

KEYWORDS: pleural mesothelioma, dual immunotherapy, checkpoint inhibitors, drug treatment of malignant mesothelioma, malignant mesothelioma.

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

Funding. The study had no sponsorship.

На протяжении последних двух десятилетий в лечении злокачественной мезотелиомы плевры (МП) единственным активным режимом лечения оставалась комбинация цитостатиков пеметрекседа и цисплатина. Данная схема была одобрена на основании исследования III фазы EMPHACIS, опубликованного Vogelzang и соавт. в 2003 году. Она продемонстрировала увеличение частоты объективного ответа (ЧОО) с 16,7 % в группе монотерапии цисплатином до 41,3 % в группе комбинированного режима ($p < 0,0001$); времени до прогрессирования (ВВП) с 3,9 до 5,7 мес соответственно ($p = 0,0010$) и общей выживаемости (ОВ) с 9,3 до 12,1 мес соответственно ($p = 0,0200$) [1].

Программа расширенного доступа и три нерандомизированных исследования II фазы в последующем показали сопоставимость показателей эффективности при замене цисплатина на карбоплатин, что стало обоснованным решением для лечения ослабленных пациентов с целью снижения потенциальной токсичности [2–4]. Оптимальный период лечения исторически зафиксировался на от-

метке шести курсов химиотерапии, а дальнейшая поддерживающая терапия пеметрекседом, как при лечении рака легкого, не показала преимуществ [5].

Гемцитабин в сочетании с производными платины изучался в нескольких исследованиях фазы II [6–9]. Частота объективного ответа при использовании этих комбинаций варьировала от 12 до 50 % с приемлемым уровнем токсичности. Однако, несмотря на сопоставимую эффективность, в качестве химиотерапии первой линии широкое применение получила комбинация пеметрекседа с соединениями платины, а гемцитабин являлся альтернативным вариантом.

Долгое время значимых прорывов в лечении этого заболевания не отмечалось. И в течение 19 лет пеметрексед, гемцитабин и цисплатин оставались единственными цитостатиками, одобренными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и входящими в клинические рекомендации NCCN, ESMO, RUSSCO.

С целью улучшения результатов лечения проводились различные исследования по добавлению третьего актив-

ного агента в схему стандартного лечения. В 2015 году при исследовании триплетов цисплатина/пеметрекседа с бевацизумабом и нинтеданибом получены первые данные о целесообразности поддерживающей терапии анти-VEGF – агентом. В обоих исследованиях поддерживающая анти-VEGF – терапия продолжалась до прогрессирования заболевания после первых 4–6 циклов комбинированной химио-таргетной терапии [10, 11].

К сожалению, в ходе исследования LUME-Meso III фазы нинтеданиб не смог улучшить общую выживаемость. Добавление бевацизумаба к химиотерапии (ХТ) пеметрексед + цисплатин в исследовании MAPS улучшило как ВБП (9,2 против 7,3 месяца; ОР = 0,61; 95 % ДИ: 0,50–0,75), так и ОВ (18,8 против 16,1 месяца; ОР = 0,77; 95 % ДИ: 0,62–0,95), хотя и привело к некоторому увеличению токсичности. Комбинация с бевацизумабом для лечения мезотелиомы сегодня входит в рекомендации NCCN в качестве терапии первой линии, а также в рекомендации Российского общества клинической онкологии и Ассоциации онкологов России.

Попытка добавления бевацизумаба к альтернативному режиму химиотерапии с гемцитабином у пациентов с МП не привело к значимому улучшению эффективности: так, в исследовании II фазы Kindler и соавт. ЧОО составила 24,5 против 21,8%; а МОВ – 15,6 против 14,7 месяца [12].

Несмотря на положительный вклад таргетной терапии, прогноз при МП остается неблагоприятным с медианой ОВ 12–18 месяцев, и преодолеть эту отметку долгое время не удавалось.

Основываясь на успехах иммунотерапии в онкологии, начат поиск молекулярно-биологических характеристик данной опухоли. Знания об экспрессии PD-L1 в клетках МП и отсутствие стандартов лечения II линии послужили началом изучения иммуноонкологических препаратов при этой нозологии [13–17].

В исследованиях Ib–II фазы MAPS 2, MERIT и NivoMes изучалась эффективность ниволумаба во второй и третьей линиях лечения после прогрессирования болезни на фоне ХТ. Исследования KEYNOTE-028, KEYNOTE-158 и PROMIS были посвящены пембролизумабу [18–23]. Вышеуказанные исследования проводились одним иммуноонкологическим агентом у предлеченных пациентов, тем не менее показали обнадеживающие результаты. Это были первые шаги в анти-PDL – иммунотерапии этой редкой опухоли.

В исследовании DETERMINE анти-CTLA4 – ингибитор тремелиумаб во II линии не увеличил ОВ по сравнению с плацебо (7,7 месяца, ДИ: 6,8–8,9 в группе с тремелиумабом и 7,3 месяца, ДИ: 5,9–8,7 в группе с плацебо [ОР = 0,92; 95 % ДИ: 0,76–1,12]; $p = 0,41$) [24].

Изучение комбинации двух ингибиторов иммунных контрольных точек при некоторых солидных опухолях не могло не остаться незамеченным и в отношении лечения МП. Первые исследования комбинаций анти-PD 1- и анти-CTLA4 – препаратов при прогрессировании на стандартной терапии все более уверенно открывали двери в изучении новых подходов лечения МП. Так, исследование NIBIT-MESO (тремелиумаб + дурвалумаб)

показало ЧОО у 11 (28 %) из 40 пациентов, мВБП – 5,7 месяца (ДИ: 1,7–9,7), и МОВ – 16,6 месяца (ДИ: 13,1–20,1). А исследование INITIATE (ниволумаб + ипилимумаб) продемонстрировало ЧОО у 10 (29 %) пациентов и контроль роста опухоли в 23 случаях из 34 (68%; 95 % ДИ: 50–83) [25, 26].

Рандомизированное исследование CheckMate-743 стало переломным моментом в лечении МП [27]. Впервые два иммунных препарата ниволумаб и ипилимумаб сравнивались со стандартной ХТ у пациентов, ранее не получавших лечения при неоперабельной МП. В исследование включались пациенты как с благоприятным эпителиоидным типом опухоли, так и наиболее злокачественным саркоматоидным типом. Двойная иммунотерапия (ИТ) улучшила ОВ при обоих гистологических подтипах по сравнению со стандартной химиотерапией (18,1 против 14,1 месяца соответственно). Также улучшены отдаленные результаты: 2-летняя ОВ в группе с иммунотерапией составила 40,8 % против 27,0 % в группе с ХТ.

Ошеломительным результатом оказалось увеличение более чем в 2 раза МОВ у пациентов с неэпителиоидным гистотипом, получивших иммунотерапию (18,1 против 8,8 месяца в группе с ХТ), что, безусловно, не оставило никаких сомнений в том, что ипилимумаб и ниволумаб являются явно лучшим вариантом при саркоматоидном и смешанном вариантах опухоли.

У пациентов с PD-L1-позитивными (более 1 %) опухолями иммунотерапия также имела значимое преимущество в показателях выживаемости (18,0 месяца при иммунотерапии против 13,3 месяца при ХТ), что, в свою очередь, дает повод для более индивидуализированного подхода к отбору пациентов для иммунотерапии.

Менее ясна тактика лекарственного лечения для пациентов с эпителиоидным гистологическим подтипом опухоли. Медиана ОВ при проведении ИТ составила 18,7 против 16,5 месяца в группе с ХТ. Не получено достоверной разницы между двумя лечебными подходами при PD-L1-негативном варианте (МОВ при ИТ составила 17,3 против 16,5 месяца при ХТ). Эти пациенты не получили явного преимущества от комбинированной иммунотерапии, и, таким образом, химиотерапия пеметрекседом с препаратами платины, возможно, с добавлением бевацизумаба, пока остается разумным вариантом первой линии лечения у них.

Как бы то ни было, исследование CheckMate-743 продемонстрировало важность иммунотерапии в лечении МП как нового метода и нового пути поиска терапевтических возможностей для увеличения продолжительности жизни пациентов с этим неизлечимым заболеванием.

Продолжаются научные поиски более перспективных комбинаций препаратов с включением именно иммунных агентов. Так, исследования DREAM3R и PrE 0506 изучают режим «пеметрексед/цисплатин ± дурвалумаб» в первой линии лечения неоперабельной МП. А исследование BEAT-meso на примере четырехкомпонентного лечения рака легкого предполагает усилить комбинацию препаратов платины с пеметрек-

Клинические исследования по изучению ингибиторов контрольных точек иммунитета при злокачественной мезотелиоме плевры в неоадьювантном режиме

Препарат	Фаза	Исследование	Число пациентов	Дизайн исследования
Ниволумаб + ипилиумаб	II/III	NCT03918252	30	ИТ-операция
Атезолизумаб	I	NCT03228537	28	ИТ + ХТ-операция – АТ-ИТ
Пембролизумаб	I	NCT02707666	15	ИТ-операция – аХТ*-ИТ

Примечание: *аХТ – адьювантная химиотерапия.

седом и бевацизумабом иммунным компонентом атезолизумабом в первой линии. Протоколы клинических исследований МК-3475-A17 и CCTG I227 посвящены изучению пембролизумаба со стандартной ХТ также в первой линии лечения.

Не менее интересными являются исследования по комбинации иммунотерапии с хирургическим методом лечения. Так, в исследовании NICITA оценивают роль добавления иммунотерапии ниволумабом к адьювантной ХТ, а в исследовании AtezoMeso пациенты после операции получают атезолизумаб по сравнению с плацебо. В исследовании NCT02592551 пациенты после операции получают либо тремелиумаб, либо комбинацию тремелиумаб + дурвалумаб по сравнению с группой контроля, в которой пациенты не будут получать адьювантного лечения с целью оценки внутриопухолевого соотношения клеток CD⁺/Treg; процент индуцируемого Т-клеточного ко-стимулятора (ICOS) + CD4-Т-клеток и уровни опухолевой экспрессии PD-L1. С нетерпением ждем результатов.

Различные исследования посвящены изучению иммунотерапевтических агентов в неоадьювантном режиме. (см. табл.).

Поскольку оперативный подход при МП не подразумевает микроскопически полной радикальности, пациенты с хирургически резектабельным заболеванием должны получать агрессивную мультимодальную терапию, оптимальный вариант которой еще четко не определен. Поэтому предоперационная неоадьювантная иммунотерапия представляется выгодным и перспективным направлением [28–31]. Также запущены исследования по сочетанию ИТ с лучевой терапией: NCT02959463 (пембролизумаб) после ЛТ на весь пораженный гемоторакс [31].

Первые успехи ИТ при МП можно назвать обнадеживающими, они фундаментально изменили отношение к этой редкой опухоли. В настоящее время разрабатываются новые молекулярно-генетические диагностические платформы, включая секвенирование нового поколения (NGS), что позволит определить точки приложения для будущей клеточной прецизионной терапии, направленной на BAP1, NF2 и CDKN2A, мезотелин, BRAF V600E и другие мишени.

В любом случае можно смело говорить, что период застоя в лечении МП закончился и в ближайшие 10 лет нас ждут новые открытия с новыми вопросами и новыми испытаниями.

Список литературы / References

- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636–2644.
- Kindler HL, Ismaila N, Armato SG III, et al: Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1343–1373.
- Santoro A, O'Brien ME, Stahl RA, et al: Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 756–63.
- Castagne B, Botta M, Aitini E, et al: Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 2008; 19: 370–3.
- Dudek AZ, Wang X, Gu L, et al: Randomized phase 2 study of maintenance pemetrexed versus observation for patients with malignant pleural mesothelioma without progression after first line chemotherapy: Cancer and Leukemia Group B30901 (Alliance). *Clin Lung Cancer* 2020; 21: 553–561.
- Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al: Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 25–30.
- Favaretto AG, Aversa SM, Paccagnella A, et al: Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. *Cancer* 2003; 97: 2791–7.
- Castagne B, Zai S, Dongiovanni D, et al: Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 223–6.
- van Hoorst JM, Baas P, Manegold CH, et al: Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2002; 86: 342–5.
- Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al: Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 1405–14.
- Grosso F, Steele N, Novello S, et al: Nintedanib Plus Pemetrexed/Cisplatin in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Phase II Results from the Randomized, Placebo-Controlled LUME-Meso Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3591–600.
- de Gooijer C.J., Baas P., Burgers J. A. Current chemotherapy strategies in malignant pleural mesothelioma. *Transl. Lung Cancer Res.* 2018, Oct. Vol. 7, N.5. P. 574–583.
- Карпенко Т.Д. и др. Анализ экспрессии белка PD-L1 в клетках злокачественной мезотелиомы плевры. *Российский онкологический журнал*. 2018. Т. 23, № 1. С. 4–9.
- Карпенко Т.Д., Козлов Н.А., Лубченко Л.Н., Ротобельская Л.Е., Багрова С.Г. et al. Analysis of protein expression of PD-L1 in malignant pleural mesothelioma. *Russian J. of Oncol* 2018; 23 (1): 4–9 (In Russ).
- Ettlinger DS, Wood DE, Aiser DL, et al. NCCN Guidelines Insights: Malignant Pleural Mesothelioma, Version 1. 2021. National Comprehensive Cancer Network. Accessed January 15, 2021.
- Lievens L.A., Stermen D.H., Cornelissen R., Aerts J.G. Checkpoint blockade in lung cancer and mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196: 274–282.
- Zhang F., Gong W. Prognostic and clinicopathological utility of programmed death-ligand 1 in malignant pleural mesothelioma: A meta-analysis. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 83: 106481.
- Cedr s S., Ponce-Aix S., Zugazagoitia J., Sansano I., Enguita A., Navarro-Mendivil A., Martínez-Martí A., Martínez P., Felipe E. Analysis of Expression of Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). *PLoS ONE*. 2015; 10: e0121071.
- Arnaud Scherpereel, Julien Mazieres, Laurent Greillier, Sylvie Lantuejoul, Pascal D  et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (3): e132.
- Morihiro Okada, Takashi Kijima, Keisuke Aoe, Terufumi Kato, Nobukazu Fujimoto et al. Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT). *Clin Cancer Res* 2019; 25 (18): 5485–5492.
- Josine Quispel-Janssen, Vincent van der Noort, Jeltje F. de Vries, Sjaak Burgers, Wieneke Bulkhuizen et al. Programmed Death 1 Blockade with Nivolumab in Patients with Recurrent Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13 (10): 1569–1576.
- Evan W Alley, Juanita Lopez, Armando Santoro, Anne Morosky, Sanatan Saraf et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (5): 623–630.
- Timothy A Yap, Kazuhiko Nakagawa, Nobukazu Fujimoto, Kozo Kuribayashi, Tormod Kyrre Guren et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced mesothelioma in the open-label, single-arm, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (6): 613–621.

23. Popat S., Curioni-Fontecedro A., Dafni U., Shah R., O'Brien M. et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol.* 2020; 31 (12): 1734–1745.
24. Maio M., Scherpereel A., Calabrò L., Aerts J., Cedres S. et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (9): 1261–1273.
25. Calabrò L., Rossi G., Morra A., Rosati C., Cutaia O. et al. Tremelimumab plus durvalumab retreatment and 4-year outcomes in patients with mesothelioma: a follow-up of the open label, non-randomised, phase 2 NIBIT-MESO-1 study. *Lancet Respir Med* 2021; 9 (9): 969–976.
26. Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, Monkhorst K, de Vries JF, van der Noort V, Harms E, Burgers S, Baas P. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7 (3): 260–270.
27. Baas P., Scherpereel A., Nowak A, Fujimoto N, Peters S. et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397 (10272): 375–386.
28. Abdel-Rahman O., Elsayed Z., Mohamed H., Eltobgy M. Radical multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 1 (1): CD012605.
29. Friedberg JS, Culligan MJ, Tsao AS, et al. A Proposed System Toward Standardizing Surgical-Based Treatments for Malignant Pleural Mesothelioma, From the Joint National Cancer Institute-International Association for the Study of Lung Cancer-Mesothelioma Applied Research Foundation Taskforce. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 1343–53.
30. Gomez DR, Rimmer A, Simone CB II, et al. The Use of Radiation Therapy for the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: Expert Opinion from the National Cancer Institute Thoracic Malignancy Steering Committee, International Association for the Study of Lung Cancer, and Mesothelioma Applied Research Foundation. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 1172–83.
31. Steven G. Gray, Mutti L. Immunotherapy for mesothelioma: a critical review of current clinical trials and future perspectives. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9 (Suppl 1): S 100–119.

Статья поступила / Received 12.09.22
Получена после рецензирования / Revised 23.09.22
Принята в печать / Accepted 27.09.22

Сведения об авторах

Барболина Татьяна Дмитриевна, к.м.н., врач-онколог, н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 17¹, ассистент кафедры онкологии факультета постдипломного дополнительного образования². E-mail: katan4ik@list.ru. ORCID: 0000-0002-4548-1026

Багрова Светлана Геннадьевна, к.м.н., врач-онколог, н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 17¹. E-mail: s.bagrova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2981-7666

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

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

Автор для переписки: Барболина Татьяна Дмитриевна. E-mail: katan4ik@list.ru

Для цитирования: Барболина Т.Д., Багрова С.Г. Новый виток эволюции лекарственного лечения мезотелиомы плевры. *Медицинский алфавит.* 2022; (26): 27–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-27-30>.

About authors

Barbolina Tatyana D., PhD Med, oncologist, research associate at Oncology Dept of Medicinal Methods of Treatment (chemotherapeutic) No. 17¹, assistant at Department of Oncology of Faculty of Postgraduate Additional Education². E-mail: katan4ik@list.ru. ORCID: 0000-0002-4548-1026

Bagrova Svetlana G., PhD Med, oncologist, research associate at Oncology Dept of Medicinal Methods of Treatment (chemotherapeutic) No. 17¹. E-mail: s.bagrova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2981-7666

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Barbolina Tatyana D. E-mail: katan4ik@list.ru

For citation: Barbolina T.D., Bagrova S.G. New stage in evolution of drug treatment of pleural mesothelioma. *Medical alphabet.* 2022; (26): 27–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-27-30>.



Минимальная остаточная болезнь при В-линейном остром лимфобластном лейкозе: клиническое значение на постиндукционном этапе лечения

М. А. Шервашидзе¹, Т. Т. Валиев^{1,2}, А. Д. Палладина¹, К. И. Киргизов¹, Н. Н. Тупицын¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Оценка уровня минимальной остаточной болезни (МОБ) при остром лимфобластном лейкозе стала неотъемлемой частью комплексного определения эффективности проводимой противоопухолевой терапии. Нет сомнений в необходимости определения МОБ на этапе индукции ремиссии и перед проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, тогда как прогностическое значение МОБ на постиндукционном этапе лечения продолжает активно изучаться.

Цель исследования. Оценить прогностическое значение МОБ на постиндукционном этапе лечения при ОЛЛ у детей.

Материалы и методы. С октября 2010 по сентябрь 2022 года в исследование включены 142 пациента детского возраста с впервые установленным диагнозом «В-линейный ОЛЛ». Лечение проводилось по протоколу ALL-IC BFM 2009.

Результаты. Шестилетняя общая выживаемость (ОВ) для пациентов с МОБ-положительным статусом на постиндукционном этапе лечения (78-й день) составила $90,8 \pm 4,0\%$, с МОБ-негативным – $91,1 \pm 3,9\%$ ($p = 0,8$). БРВ при МОБ-положительном статусе – $67,4 \pm 11,6\%$, МОБ-негативном – $88,9 \pm 4,3\%$ ($p = 0,03$). БСВ при сохранении МОБ-положительного статуса на 78-й день терапии составила $67,4 \pm 11,6\%$, МОБ-негативного – $87,5 \pm 4,5\%$ ($p = 0,06$).

Заключение. Показатели МОБ на этапе индукции ремиссии являются важным риск-стратифицирующим критерием при ОЛЛ у детей, тогда как прогностическое значение МОБ в постиндукционном периоде нуждается в дальнейшем изучении. Представленные нами данные позволили констатировать повышение частоты рецидивов на 21,5% в группе больных с МОБ-положительным статусом на 78-й день терапии. Показатели ОВ больных не различались в зависимости от уровня МОБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый лимфобластный лейкоз, минимальная остаточная болезнь, лечение, дети.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Minimal residual disease in B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Clinical significance on post-induction treatment

М. А. Shervashidze¹, Т. Т. Valiev^{1,2}, А. Д. Palladina¹, К. И. Kirgizov¹, Н. Н. Tupitsyn¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Minimal residual disease (MRD) assessment in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) became an integral part of total evaluation of chemotherapy efficacy. No doubt, that it is necessary to evaluate MRD at remission induction and before allogenic stem cell transplantation, but MRD prognostic role at post-induction treatment is on-study.

Aim. To evaluate a prognostic significance of MRD at post-induction treatment in pediatric patients with ALL.

Materials and methods. From October 2010 to September 2022, there were 142 pediatric patients with primary diagnosed B-precursor ALL enrolled the study. All the patients were treated by ALL-IC BFM 2009 protocol.

Results. 6-year overall survival (OS) for patients with MRD-positive status at post-induction treatment (78th day of therapy) was $90.8 \pm 4.0\%$, with MRD-negative – $91.1 \pm 3.9\%$ ($p = 0.8$). Relapse-free survival (RFS) for MRD-positive – $67.4 \pm 11.6\%$, MRD-negative – $88.9 \pm 4.3\%$ ($p = 0.03$). Event-free survival for MRD-positive – $67.4 \pm 11.6\%$, MRD-negative – $87.5 \pm 4.5\%$ ($p = 0.06$).

Conclusion. MRD level at induction remission treatment is an important risk-stratified factor in pediatric patients with ALL, but prognostic significance of MRD at post-induction therapy is under investigation. Presented our data showed increased relapse incidence on 21.5% in patients with MRD-positive status at 78th day of therapy. OS was the same and not depended on post-induction MRD-level.

KEYWORDS: acute lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, treatment, children.

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

Введение

Современные протоколы терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей предполагают дифференцированный подход в лечении с учетом прогностических факторов заболевания. Возраст больного (до 1 года и старше 6 лет), инициальный гиперлейкоцитоз, наличие транслокаций t(4; 11) и t(9; 22), число бластных клеток в крови на 8-й день терапии преднизолоном более 1000/мкл, а также недостаточный (более 5% бластных клеток при цитологическом

исследовании костного мозга) ответ по костному мозгу на 15-й и 33-й дни терапии являются факторами, ассоциированными с более низкими показателями выживаемости на протоколе ALL-IC BFM 2002.

По мере появления более чувствительных методов обнаружения остаточной популяции бластных клеток (полимеразная цепная реакция, проточная цитофлуориметрия) сформировалось понятие «минимальной остаточной болезни» как количества бластных клеток с aberrантным имму-

нофенотипом, находящимся за пределами чувствительности светооптического уровня диагностики. С 1990-х годов минимальная остаточная болезнь (МОБ) становится доказанным прогностическим критерием, достоверно влияющим на выживаемость больных ОЛЛ. В настоящее время установлены достоверные иммунологические критерии aberrантного иммунофенотипа для наиболее частого подварианта ОЛЛ – В-линейного ОЛЛ (В-ОЛЛ). Использование уровня МОБ, как инструмента стратификации и оптимизации процесса лечения, стало основой современных программ терапии ОЛЛ [1]. Так, в исследовании группы UKALL 97/99 было показано, что уровень МОБ выше 0,01 % в конце индукции ремиссии ($p = 0,2070$), в начале консолидации ($p = 0,0190$) и к началу интенсификации ($p = 0,0104$) был ассоциирован с рецидивом заболевания. Кроме того, выявлено, что у пациентов с МОБ выше 0,1 % на этапе начала поддерживающей терапии ($p = 0,0010$) также достоверно чаще отмечены рецидивы [2]. По данным группы COG, уровень МОБ $\geq 0,01$ % на 12-й неделе лечения (этап консолидации) был достоверно связан с плохим ответом на терапию – пациенты с МОБ-положительным статусом имели 5-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) 39 ± 7 % по сравнению с 79 ± 5 % при МОБ-негативном статусе ($p < 0,0001$) [3].

Существует несколько этапов программного лечения ОЛЛ у детей, на которых изучение МОБ наиболее важно: этап индукции ремиссии и предтранспланта-

ционная оценка МОБ. Значения МОБ на этапе после индукционной терапии и влияние МОБ-статуса на выживаемость пациентов требуют более тщательного изучения. В ряде работ были представлены данные о взаимосвязи уровня МОБ на постиндукционном этапе и частоте рецидивов у пациентов с ОЛЛ. Так, при Т-ОЛЛ у больных при сохранении МОБ-положительного статуса на 42-й день терапии было обнаружено статистически достоверное повышение частоты развития рецидива заболевания в течение последующих 4,5 месяца, тогда как у пациентов с МОБ-негативным статусом в течение более 20 месяцев случаев рецидива отмечено не было [4].

Современные представления о значении уровня МОБ на постиндукционном этапе терапии свидетельствуют о необходимости комплексной оценки этого показателя в сочетании с известными прогностическими факторами.

Цель исследования: оценить прогностическое значение МОБ на постиндукционном этапе лечения при ОЛЛ у детей.

Материалы и методы

С октября 2010 по сентябрь 2022 года в исследование включены 142 пациента с впервые установленным диагнозом «В-линейный ОЛЛ». Средний возраст пациентов составил 5,6 года (от 1 до 17 лет). Мальчиков было 64 (45,1 %), девочек – 78 (54,9 %).

Включение в исследование больных В-линейным ОЛЛ обусловлено наличием оптимальных иммунологических панелей и отработанной модели для определения МОБ.

Все больные получили индукционный курс терапии по протоколу ALL-IC BFM 2009. Оценка МОБ проводилась на 15-й, 33-й и 78-й дни лечения. МОБ-статус считался положительным при выявлении остаточной популяции лейкоэмических клеток в количестве $\geq 0,01$ % среди миелокариоцитов; негативным – менее 0,01 %.

Стратификация пациентов на прогностические группы риска с учетом МОБ-статуса соответствовала критериями протокола ALL-IC BFM 2009 и разделяла пациентов на группы стандартного, среднего и высокого риска.

Статистическая оценка полученных параметрических данных про-

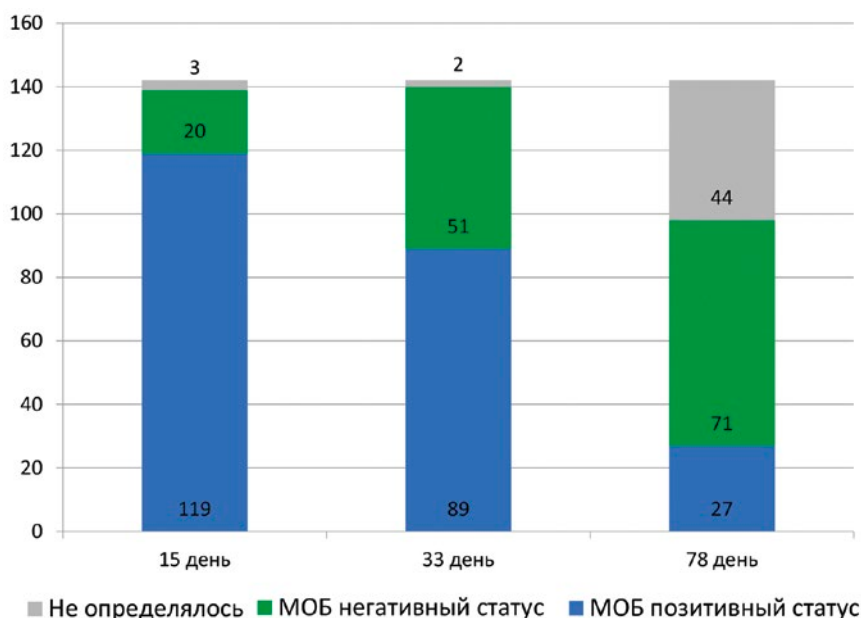


Рисунок 1. Распределение больных ОЛЛ по МОБ-статусу на 15-й, 33-й и 78-й дни терапии.

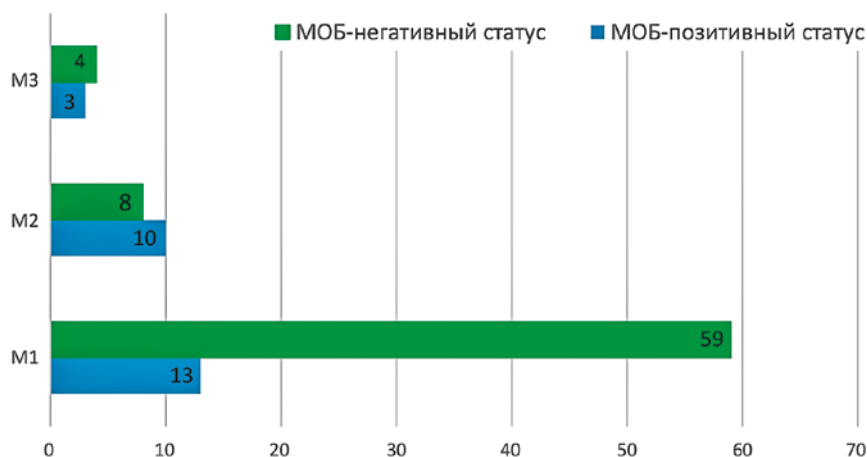


Рисунок 2. Корреляция между цитологическим ответом по костному мозгу на 15-й день и МОБ-статусом на 78-й день терапии.

водилась посредством сравнения средних величин с использованием коэффициента Стьюдента. Непараметрические данные сравнивались при помощи построения таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера для сравнения групп с малыми выборками. Разница в группах считалась достоверной при $p < 0,05$. Оценка выживаемости выполнялась при помощи построения кривых по методу Каплана – Мейера. В данном исследовании проводилась оценка безрецидивной (БРВ), бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ). При сравнении кривых выживаемости использовался метод long-rank. Разница между кривыми считалась достоверной при $p < 0,05$. БРВ рассчитывалась от момента достижения ремиссии до момента возникновения рецидива, БСВ – от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от причины (к событиям были отнесены случаи прогрессирования, рецидива и смерти) и ОВ – от начала лечения до смерти больного. Оценка выживаемости проведена по состоянию на 01.09.2022.

Результаты

При оценке уровня МОБ в динамике на 15-й, 33-й и 78-й день терапии было отмечено постепенное его уменьшение. Так, если на 15-й день только 14 % пациентов достигли МОБ-негативного статуса, то на 78-й день их число составило уже 50 % ($n = 71$) (рис. 1).

Всем больным на 33-й день терапии проводилась оценка достижения ими цитологической ремиссии. По результатам анализа, 136 (95,8 %) больных вышли в ремиссию (количество бластных клеток в костном мозге менее 5 %), а 5 (3,5 %) пациентов ее не достигли. Смерть в индукции составила 1,4 %. Все больные, не вышедшие в ремиссию на 33-й день, имели МОБ-положительный статус.

При анализе корреляции между статусом МОБ на 78-й день терапии и уровнем инициального лейкоцитоза не было выявлено достоверных взаимосвязей. Кроме того, уровень МОБ на 78-й день лечения не коррелировал с количеством бластных клеток на 8-й день. Однако цитологический ответ по костному мозгу на 15-й день коррелировал

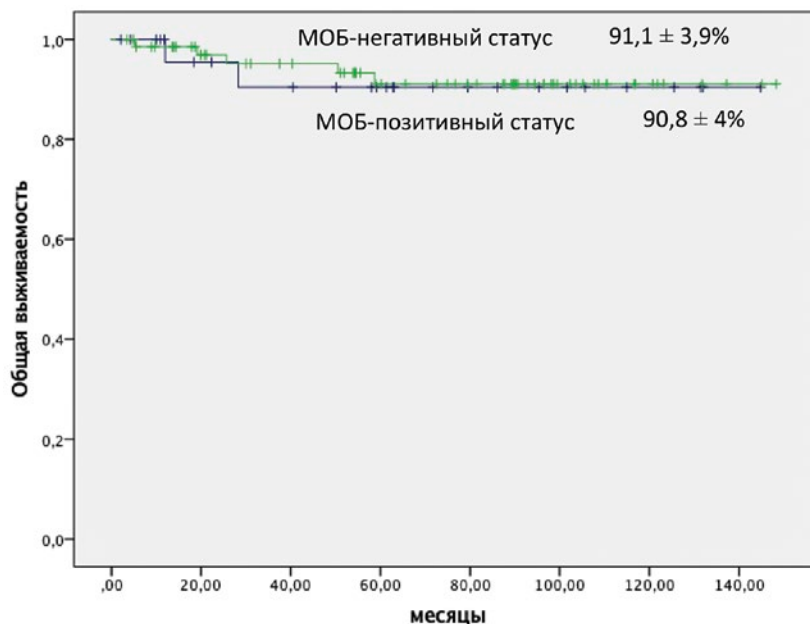


Рисунок 3. ОВ больных ОЛЛ, в зависимости от уровня МОБ, на 78-й день терапии.

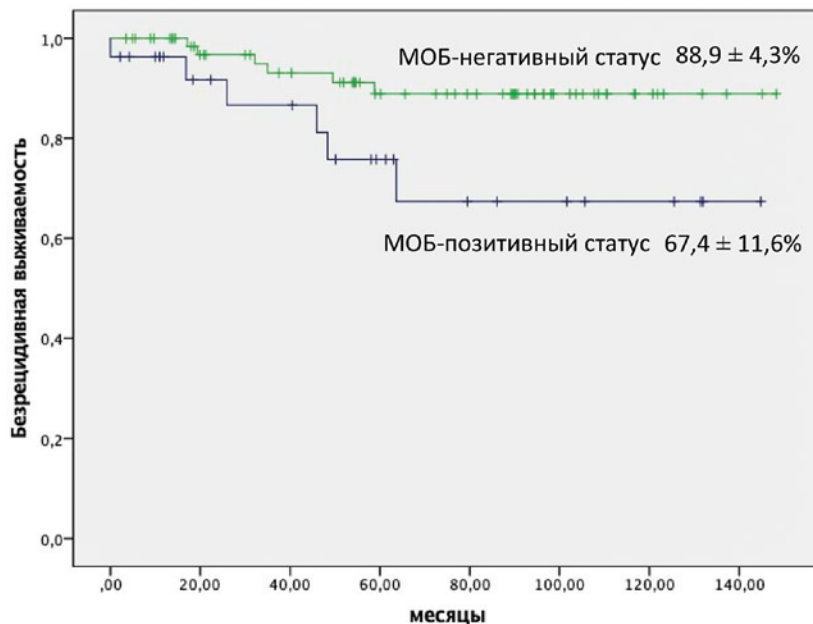


Рисунок 4. БРВ больных ОЛЛ, в зависимости от уровня МОБ, на 78-й день терапии.

с уровнем МОБ на 78-й день. Так, при достижении ответа М1 (менее 5 % бластных клеток в костном мозге) на 15-й день индукции 81,9 % больных достигли МОБ-негативного статуса на начало консолидации, тогда как из групп с ответами М2 (5–25 % бластных клеток) и М3 (≥ 25 % бластных клеток) отрицательный уровень МОБ был у 44,4 и 57,1 % пациентов соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

При анализе выживаемости больных независимо от прогностической группы риска, а только с учетом МОБ-статуса на 78-й день терапии, 6-летняя ОВ для пациентов с МОБ-положительным статусом была $90,8 \pm 4,0\%$, с МОБ-негативным – $91,1 \pm 3,9\%$ ($p = 0,8$). БРВ при МОБ-положительном статусе – $67,4 \pm 11,6\%$, МОБ-негативном – $88,9 \pm 4,3\%$ ($p = 0,03$). БСВ при сохранении МОБ-положительного статуса на 78-й день терапии составила $67,4 \pm 11,6\%$, МОБ-негативного – $87,5 \pm 4,5\%$ ($p = 0,06$) (рис. 3, 4, 5).

Таким образом, показатели ОВ больных не зависели от МОБ-статуса на 78-й день терапии благодаря эффективности противорецидивных протоколов лечения, применению трансплантационных технологий, но частота

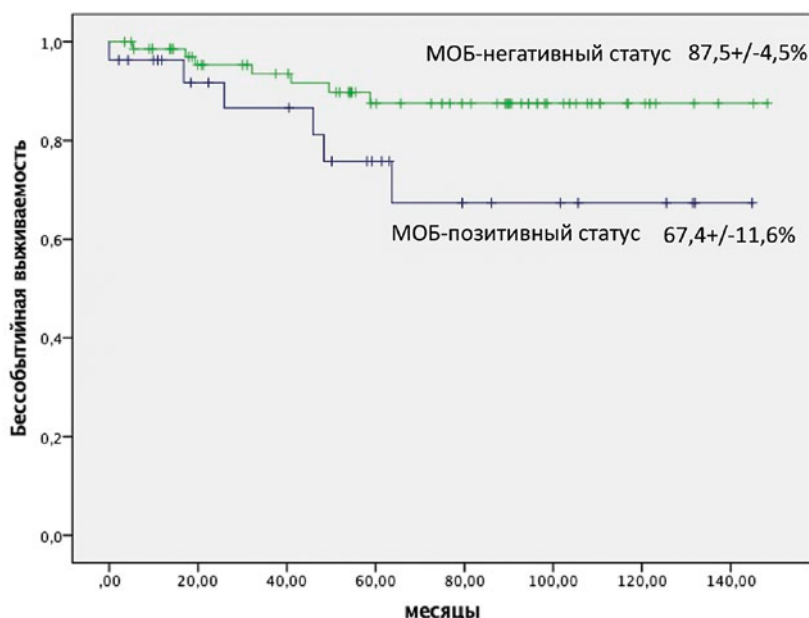


Рисунок 5. БСВ больных ОЛЛ, в зависимости от уровня МОБ, на 78-й день терапии.

рецидивов оказалась на 21,5% выше в группе больных с МОБ-положительным статусом к 78-му дню лечения. БРВ при МОБ-положительном статусе оказалась $67,4 \pm 11,6\%$, тогда как при МОБ-негативном – $88,9 \pm 4,3\%$ ($p = 0,03$).

Закключение

Определение МОБ на этапе индукции ремиссии и перед проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток является стандартом оценки эффективности проведенной терапии при ОЛЛ, тогда как персистенция МОБ в постиндукционном периоде нуждается в дополнительном изучении. В результате нашего исследования отмечена достоверно более низкая БРВ в группе больных с персистенцией МОБ к 78-му дню терапии – $67,4 \pm 11,6\%$, тогда как при МОБ-негативном статусе БРВ оказалась $88,9 \pm 4,3\%$ ($p = 0,03$), что диктует необходимость привлечения дополнительных (таргетных) опций в комплексную программу терапии ОЛЛ у больных с повышенным риском развития рецидива.

Дальнейшее изучение прогностического влияния МОБ на частоту рецидивов и показатели выживаемости позволит дополнить существующие критерии групп риска и своевременно оптимизировать программную терапию:

интенсифицировать лечение за счет применения «блоковой» программы, включить таргетные препараты (блинатумоаб) и определить дополнительные показания к проведению алло-ТГСК с учетом прогностического значения МОБ на постиндукционном этапе лечения [5, 6].

Список литературы / References

- Campana D, Pui CH. Minimal residual disease-guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017; 129 (14): 1913–1918. DOI: 10.1182/blood-2016-12-725804.
- Ryan, Jacqueline & Quinn, Fiona & Meunier, Armelle & Boublikova, Ludmila & Crampe, Mireille & Tewari, Perna & O'Marcaigh, Aengus & Stallings, Raymond & Neat, Michael & O'Meara, Ann & Breatnach, Fin & McCann, Shaun & Browne, Paul & Smith, Owen & Lawler, Mark. (2008). Minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia patients at multiple time-points reveals high levels of concordance between molecular and immunophenotypic approaches. *British Journal of Haematology*. 144. 107–115. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07429.x.
- Borowitz M. J., Wood B. L., Devidas M., Loh M. L., Raetz E. A., Salzer W. L., Nachman J. B., Carroll A. J., Heerema N. A., Gastier-Foster J. M., Willman C. L., Dai Y., Winick N. J., Hunger S. P., Carroll W. L., & Larsen E. (2015). Prognostic significance of minimal residual disease in high-risk B-ALL: A report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood*, 126 (8), 964–971. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-633685>
- Kandeel E, Madney Y, Amin R, Kamel A (2019) Role of Minimal Residual Disease in the Clinical Course of T cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Pediatric Patients. *J Leuk 7*: 256. <https://doi.org/10.35248/2329-6917.19.07.256>
- Maloney KW, Devidas M, Wang C, Mattano LA, Friedmann AM, Buckley P, Borowitz MJ, Carroll AJ, Gastier-Foster JM, Heerema NA, Kadan-Lottick N, Loh ML, Matloub YH, Marshall DT, Stork LC, Raetz EA, Wood B, Hunger SP, Carroll WL, Winick NJ. Outcome in Children with Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0331. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 20; 38 (6): 602–612. DOI: 10.1200/JCO.19.01086. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31825704; PMCID: PMC7030893.
- Meraf F., Jabbar N., Nadeem K., Taimoor M., & Mansoor N. (2020). Minimal residual disease in childhood B Lymphoblastic Leukemia and its correlation with other risk factors. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 36 (1), S20–S26. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.ICON-Suppl.1721>

Статья поступила / Received 06.09.22

Получена после рецензирования / Revised 12.09.22

Принята в печать / Accepted 19.09.22

Сведения об авторах

Шервашидзе Мери Алексеевна, н.с. отделения химиотерапии гемобластозов № 1 НИИ детской онкологии и гематологии¹. ORCID: 000-0002-8350-4153

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., зав. отделением химиотерапии гемобластозов № 1 НИИ детской онкологии и гематологии¹, проф. кафедры онкологии². ORCID: 0000-0002-1469-2365

Паладина Александра Дмитриевна, врач лаборатории иммунологии гемопоэза централизованного клинико-лабораторного отдела¹. ORCID: 0000-0002-9400-7347

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., зам. директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии¹. ORCID: 0000-0002-2945-284X

Тупицын Николай Николаевич, д.м.н., проф., зав. лабораторией иммунологии гемопоэза централизованного клинико-лабораторного отдела¹. ORCID: 0000-0003-3966-128X

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Шервашидзе Мери Алексеевна.
E-mail: shervashidze85@gmail.com

About authors

Shervashidze Meri Al., research officer at Dept of Hemoblastoses Chemotherapy No. 1 of Pediatric Oncology and Hematology Research Institute¹. ORCID: 000-0002-8350-4153

Valiev Timur T., DM Sci (habil.), head of Dept of Hemoblastoses Chemotherapy No. 1 of Pediatric Oncology and Hematology Research Institute¹. ORCID: 0000-0002-1469-2365

Palladina Alexandra D., doctor at Haematopoiesis Immunology Laboratory of Centralized Clinical and Laboratory Dept¹. ORCID: 0000-0002-9400-7347

Kirgizov Kirill I., PhD Med, deputy director for science of Pediatric Oncology and Hematology Research Institute¹. ORCID: 0000-0002-2945-284X

Tupitsyn Nikolai N., DM Sci (habil.), professor, head of Haematopoiesis Immunology Laboratory of Centralized Clinical and Laboratory Dept¹. ORCID: 0000-0003-3966-128X

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Shervashidze Meri Al. E-mail: shervashidze85@gmail.com

Для цитирования: Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Паладина А.Д., Киргизов К.И., Тупицын Н.Н. Минимальная остаточная болезнь при В-линейном остром лимфобластном лейкозе: клиническое значение на постиндукционном этапе лечения. *Медицинский алфавит*. 2022; (26):31–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-31-34>.

For citation: Shervashidze M. A., Valiev T. T., Palladina A. D., Kirgizov K. I., Tupitsyn N. N. Minimal residual disease in B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Clinical significance on post-induction treatment. *Medical alphabet*. 2022; (26): 31–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-31-34>.

Современные аспекты иммунотерапии ингибиторами контрольных точек при меланоме

Л. Ю. Владимирова¹, М. А. Теплякова¹, И. Л. Попова¹, Н. А. Абрамова¹, Н. М. Тихановская¹,
А. А. Лянова¹, А. Э. Сторожакова¹, Л. А. Рядинская¹, С. Н. Кабанов¹, Е. А. Калабанова¹,
И. А. Удаленкова¹, Д. Трифанов²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

²Больница Christiana Care, г. Ньюарк, штат Делавэр, США

РЕЗЮМЕ

Хотя меланома является одной из наиболее иммуногенных опухолей, она обладает способностью уклоняться от противоопухолевого иммунного ответа, используя механизмы толерантности. В этой связи наиболее широко изученными контрольными точками являются белок-4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), и белок-1 запрограммированной гибели клеток (PD-1), ставшие мишенями в терапии этого заболевания. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) стали широко применяться для лечения меланомы в последнее десятилетие. Пациенты, ответившие на лечение ИКТ, могут иметь длительную ремиссию или контроль заболевания. Однако не все больные отвечают на эту терапию или со временем прогрессируют, что свидетельствует о развитии механизмов резистентности. Среди них – особенности опухоли, дисфункция эффекторных клеток и образование иммуносупрессивного опухолевого микроокружения (TME). Обсуждаются достижения в лечении меланомы ИКТ, причины неэффективности и перспективные подходы для преодоления резистентности, такие как комбинации различных ИКТ друг с другом, стратегии нейтрализации иммуносупрессивного TME и сочетание ИКТ с другими противоопухолевыми методами лечения – лучевой, онколитической вирусной или таргетной терапией. Также обсуждаются новые терапевтические подходы, нацеленные на другие молекулы иммунных контрольных точек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: меланома, иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, иммуносупрессия, микроокружение опухоли.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern aspects of immunotherapy with checkpoint inhibitors in melanoma

L. Yu. Vladimirova¹, M. A. Teplyakova¹, I. L. Popova¹, N. A. Abramova¹, N. M. Tikhonovskaya¹,
A. A. Lianova¹, A. E. Storozhakova¹, L. A. Ryadinskaya¹, S. N. Kabanov¹, E. A. Kalabanova¹,
I. A. Udalenkova¹, D. Trifanov²

¹National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

²Christiana Care Hospital, Newark, DE, USA

SUMMARY

Although melanoma is one of the most immunogenic tumors, it has an ability to evade anti-tumor immune responses by exploiting tolerance mechanisms. The most extensively studied checkpoints represent cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4) and programmed cell death protein-1 (PD-1). Immune checkpoint inhibitors (ICI), which were broadly applied for melanoma treatment in the past decade, can unleash anti-tumor immune responses and result in melanoma regression. Patients responding to the ICI treatment showed long-lasting remission or disease control status. However, a large group of patients failed to respond to this therapy, indicating the development of resistance mechanisms. Among them are intrinsic tumor properties, the dysfunction of effector cells, and the generation of immunosuppressive tumor microenvironment (TME). This review discusses achievements of ICI treatment in melanoma, reasons for its failure, and promising approaches for overcoming the resistance. These methods include combinations of different ICI with each other, strategies for neutralizing the immunosuppressive TME and combining ICI with other anti-cancer therapies such as radiation, oncolytic viral, or targeted therapy. New therapeutic approaches targeting other immune checkpoint molecules are also discussed.

KEYWORDS: melanoma, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, immunosuppression, tumor microenvironment.

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

Введение

Концепция противоопухолевого иммунитета основана на том, что опухолевые клетки могут распознаваться и уничтожаться иммунной системой [1, 2]. Иммуногенность злокачественной меланомы основана на высокой мутационной нагрузке, причиной которой является ультрафиолет [3]. Это приводит к гиперэкспрессии опухолеспецифических антигенов, что способствует формированию антигенспецифического иммунного ответа [4]. Однако развитие агрессивной метастатической меланомы показывает, что отдельные резистентные варианты могут ускользать от иммунного

контроля [5]. Поэтому с целью активизации противоопухолевого иммунного ответа и улучшения выживаемости пациентов с меланомой на поздних стадиях было применено несколько иммунных терапевтических подходов, таких как вакцинация [6], адаптивные переносы клеток опухоли [7] и блокада иммунных контрольных точек [8, 9].

Наиболее изученными молекулами иммунных контрольных точек и широко признанными мишенями для иммунотерапии являются цитотоксический белок-4, ассоциированный с Т-лимфоцитами (CTLA-4), и белок за-

программированной гибели клеток-1 (PD-1). CTLA-4 активируется на поверхности Т-клеток на ранней стадии активации в лимфатических узлах, связывается с CD80/CD86, уменьшая костимуляцию через CD28, и функционирует как отрицательная нисходящая петля для передачи сигналов Т-клеточного рецептора (TCR) [10]. Взаимодействие PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 ингибирует функции эффекторных Т-клеток в периферических тканях [11]. Эти контрольные точки могут использоваться опухолями для уклонения от иммунных ответов. Следовательно, ингибирование таких взаимодействий может реактивировать противоопухолевые иммунные реакции [12].

Было продемонстрировано, что комбинация анти-CTLA-4 и анти-PD-1 антител работает синергетически, увеличивая количество активированных эффекторных CD8 Т-клеток [13]. Аналогично может оказать действие и другой подход, который включает комбинацию гетеродимеризации PD-L1-CD80 и подавления оси CTLA-4/CD80 [14]. В настоящее время используемыми антителами к CTLA-4 являются ипилимумаб и тремелиумаб, к PD-1 – ниволумаб, пембролизумаб, цемипламаб, а к PD-L1 – атезолизумаб и авелумаб [12, 15]. В этом обзоре основное внимание будет уделено текущим достижениям в терапии меланомы ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ).

Эффекты ингибиторов иммунных контрольных точек

В последних клинических рекомендациях по лечению меланомы блокада иммунных контрольных точек (анти-PD-1 отдельно или в сочетании с анти-CTLA4) рассматривается как вариант лечения первой линии для пациентов с нерезектабельной меланомой стадии III и IV [16]. При операбельной меланоме в качестве адъювантной терапии также назначают анти-PD-1 препараты [17]. Эта опция в настоящее время изучается как неоадъювантное лечение [18]. Поскольку ответы опухолей на иммунотерапию и химиотерапию различны, были разработаны критерии иммунного ответа и критерии оценки иммунного ответа при солидных опухолях [19]. Эти критерии рассматривают дополнительные варианты ответа на иммунотерапию, такие как псевдопрогрессирование. Достигнутый в настоящее время ответ на лечение пациентов с меланомой ИКТ достиг 52 % для пембролизумаба и 58 % – для комбинации ниволумаба и ипилимумаба [20, 21]. Сообщалось, что 5-летняя выживаемость в двух исследованиях составила 41 и 52 % соответственно. Однако терапевтические достижения были связаны с высокой токсичностью до 59 % нежелательных явлений III и IV степени у пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба [20]. В другом исследовании изучалась комбинация ипилимумаба с пембролизумабом, которая еще не зарегистрирована. Объективный ответ был достигнут у 61 % пациентов, 1-летняя общая выживаемость (ОВ) – 89 %, 1-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания – у 69 %. Нежелательные явления III и IV степени тяжести наблюдались у 27 % пациентов [22]. Эти данные свидетельствуют о благоприятном эффекте таких комбинаций и менее выраженных побочных эффектах.

Однако многие пациенты оставались резистентными к ИКТ-терапии, поскольку опухолевые клетки могли вырабатывать устойчивость к противоопухолевым иммунным реакциям или индуцировать глубокую иммуносупрессию в микроокружении опухоли [23].

Уклонение опухолевых клеток от иммунного ответа

Характерный геномный профиль был описан для клеток меланомы, устойчивых к ИКТ. Он включает репрессию генов, которые контролируют презентацию антигена и передачу сигналов интерферона (IFN)- γ , а также индукцию генов, регулирующих эпителиально-мезенхимальный переход, ремоделирование внеклеточного матрикса, клеточную адгезию и ангиогенез [24]. Интересно, что подавление экспрессии белка главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I было связано с устойчивостью к анти-CTLA-4, но не к анти-PD-1 терапии [25]. В той же работе было показано, что экспрессия МНС класса II в более 1 % клеток меланомы предсказывает ответ на анти-PD-1, но не на анти-CTLA-4 – терапию. Это свидетельствует о том, что опухолевые клетки нарушают презентацию антигена, ограничивая эффективный противоопухолевый ответ. Действительно, блокада анти-PD-1 перед антигенным праймированием Т-клеток приводит к накоплению дисфункциональных клеток PD-1⁺CD38^{hi}CD8⁺, отменяя эффекты терапии [26]. Более того, опухолевые клетки могут препятствовать формированию противоопухолевой Т-клеточной памяти в дренирующем лимфатическом узле за счет секретирования внеклеточных везикул (EV), несущих PD-L1 и способствуя резистентности к антителам против PD-1 [27].

Иммуносупрессивное микроокружение опухоли как важный фактор неэффективности лечения

Более глубокое исследование иммуносупрессии в опухолевом микроокружении может помочь понять ограничения лечения ИКТ и разработать стратегии повышения эффективности лечения. Иммуносупрессия в опухолевом микроокружении опосредована различными клетками, такими как клетки-супрессоры миелоидного происхождения, нейтрофилы, опухоль-ассоциированные фибробласты, и растворимыми факторами, о которых говорится далее.

Клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSC) представляют собой гетерогенную популяцию иммуносупрессивных миелоидных клеток, образующихся в условиях хронического воспаления и рака и накапливающихся в опухолевом микроокружении [28]. У человека описано три подтипа MDSC: CD11^{b+}CD14⁺HLA-DR^{low/-}CD15⁻Lin⁻ моноцитарные (M-MDSC), CD14⁻CD11^{b+}CD15⁺HLA-DR^{low/-}Lin⁻ полиморфноядерные (PMN) MDSC и HLA-DR^{low/-}CD33^{dim}CD66^{b+}Lin⁻ MDSC ранней стадии (e-MDSC) [29]. MDSC могут ингибировать противоопухолевые функции Т-клеток и естественных киллеров (NK) с помощью различных механизмов. Они могут экспрессировать PD-L1 и FasL и вызывать анергию и апоптоз Т-клеток [30]. Индукция фактора, запускаемого

гипоксией-1 α (HIF-1 α) через трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и гипоксические условия, приводит к усилению эктоферментов CD39 и CD73, продуцирующих иммуносупрессивный аденозин во внеклеточном пространстве [30, 31]. Активные формы кислорода (АФК) и оксид азота (NO), продуцируемые MDSC, индуцируют апоптоз Т-клеток и подавляют экспрессию ζ -цепи TCR [31]. Кроме того, MDSC может стимулировать активность регуляторных Т-клеток (Treg) [32].

Исследования, проведенные ранее, показали, что высокая частота MDSC в периферической крови пациентов с распространенной меланомой коррелирует с прогрессированием заболевания, снижением общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а также снижением эффективности иммунотерапии, что делает их перспективной терапевтической мишенью [33, 34]. Существуют различные способы подавления иммуносупрессивной активности MDSC [35]. Нормализации миелопоэза и истощения иммуносупрессивных MDSC можно достичь с помощью полностью трансретиноевой кислоты (ATRA) [36], ингибиторов тирозинкиназы [37] или некоторых химиотерапевтических агентов, таких как гемцитабин или паклитаксел [38].

Другой подход, направленный на MDSC, представляет собой ингибирование их иммуносупрессивной активности. На основании доклинических данных, показывающих, что ингибитор фосфодиэстеразы (ФДЭ)-5 силденафил может подавлять активность MDSC, повышать функциональность Т-клеток и продлевать выживаемость мышей с меланомой [39], другой ингибитор ФДЭ-5, тадалафил, применялся на поздних стадиях терапии у пациентов с резистентной меланомой. Терапия хорошо переносилась, и у 25 % пролеченных пациентов наблюдалась стабилизация заболевания с выживаемостью без прогрессирования (ВБП) 4,6 месяца [40]. Более того, у пациентов со стабилизацией наблюдалась повышенная инфильтрация активированными CD8⁺ Т-клетками в метастазах по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение.

Поскольку основное иммунодепрессивное действие MDSC наблюдается в опухолевом микроокружении, были протестированы ингибиторы их рекрутирования в опухоль. Было показано, что низкомолекулярный ингибитор хемкинового рецептора с мотивом C-X-C (CXCR) 1 и CXCR2 SX-682 подавляет миграцию и активность PMN-MDSC и повышает эффективность терапии ИКТ при карциноме ротовой полости мыши и модели карциномы легких Льюиса [41]. У человека SX-682 применяли у пациентов с прогрессирующей меланомой в монотерапии или в комбинации с пембролизумабом.

Если говорить о нейтрофилах, то под воздействием высокого количества TGF- β , гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) и IFN- β опухолинфильтрующие нейтрофилы (ОН) теряют свои противоопухолевые функции и начинают поддерживать прогрессирование опухоли [42]. Было описано, что ОН усиливает ангиогенез опухоли и способствует метастазированию [43]. Высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (≥ 4) на исходном уровне считается про-

гностическим фактором, связанным со снижением ВБП и ОВ у пациентов с меланомой, получавших ингибиторы иммунных контрольных точек [44].

Опухоль-ассоциированные фибробласты (ОАФ) являются основным компонентом стромы опухоли [45]. Они продуцируют различные цитокины, такие как TGF- β , фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые приводят к прогрессированию опухоли [46]. Кроме того, описано, что накопление ОАФ коррелирует с низкой эффективностью анти-PD-1-терапии [47]. ОАФ секретирует белок активации фибробластов (FAP), который подавляет функцию и рекрутирование Т-клеток [48]. Отмечается, что FAP является отрицательным прогностическим маркером при отсутствии иммунотерапии, но положительным показателем маркером у пациентов с меланомой, получавших ИКТ, с положительным влиянием на ВБП и ОВ [47]. На модели мышинной меланомы было показано, что матричная металлопротеиназа-9 стромальных фибробластов опосредует поверхностное расщепление PD-L1, что приводит к резистентности к терапии против PD-1 [49]. В настоящее время проводится исследование (NCT03875079) по изучению активности агента RO6874281, нацеленного на FAP, в комбинации с пембролизумабом.

Теперь остановимся на опухолюассоциированных макрофагах (ОАМ). Известно, что ОАМ продуцируют интерлейкин (IL)-1 β , циклооксигеназу-2, ангиотензин, IFN- γ , способствуя онкогенезу [50]. Эти клетки могут рекрутировать регуляторные Т-клетки (Treg) и ингибировать эффекторные Т-клетки, секретируя IL-10 и экспрессируя PD-L1 [51]. Было описано, что CD68⁺ ОАМ в гнездах опухолевых клеток связаны с негативным прогнозом и рецидивом меланомы кожи [51]. Кроме того, было показано, что отношение CD8⁺-Т-клеток к CD68⁺-макрофагам предсказывает специфическую выживаемость при меланоме [52]. Сообщалось, что макрофаги CD 163⁺ накапливаются в опухолевом микроокружении пациентов с меланомой, резистентных к терапии ИКТ, и играют роль в поддержании иммуносупрессии. Истощение макрофагов CD163⁺ приводило к инвазии активированных Т-клеток и воспалительных моноцитов в опухоль, что приводило к регрессии опухоли [53].

Если говорить о регуляторных Т-клетках (Treg), то они представляют собой еще одну важную часть опухолевого микроокружения. Было показано, что в периферической крови пациентов с меланомой повышается количество FOXP3⁺ Treg, положительных по отношению к белку forkhead box P3 [54]. Кроме того, частота циркулирующих FOXP3⁺ Treg связана с неблагоприятным прогнозом при меланоме [55]. Опухоль, инфильтрированная Treg, была описана как преобладающий кластер клеток с высокой экспрессией CTLA-4 [56]. Было обнаружено, что терапия обычными антителами к CTLA-4 (ипилимумаб) не приводит к истощению Treg в опухоли [57], однако Fc-engineered – антитела к CTLA-4 могут специфически истощать FOXP3⁺ Treg и способствовать экспансии CD8⁺-Т-клеток, что свидетельствует об их бо-

лее высокой клинической эффективности, чем у широко используемого ипилимумаба, не созданного с помощью Fc [56]. В другом исследовании сообщалось, что присутствие макрофагов, экспрессирующих рецептор Fcγ, в микроокружении опухоли имеет решающее значение для истощения инфильтрирующих опухоль Treg [58]. Было показано, что применение NKTR-214, сконструированного цитокина со смещенным связыванием рецептора IL-2, избирательно стимулирует CD8⁺-Т-клетки и истощает Treg у пациентов с прогрессирующими или метастатическими солидными опухолями [59].

Прогнозирование ответа на терапию ИКТ

Поскольку частота ответа на лечение ИКТ все еще ограничена [20–22, 60], поиск маркеров ответа до или вскоре после начала терапии является одной из самых больших проблем в иммуноонкологии. Современные подходы к прогнозированию ответа на ИКТ при меланоме основаны на рентгеновизуализации, биопсии опухоли и жидкостной биопсии [61].

Радиологическая визуализация (компьютерная томография [КТ], магнитно-резонансная томография головы [МРТ]) используется для оценки ответа на лечение ИКТ у пациентов с меланомой и обычно проводится через 3 месяца после начала лечения. Прогнозирование ответа в более ранние сроки возможно с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, где критерии ответа были разработаны с использованием сканов, сделанных через 21–28 дней после начала лечения [62]. Было также показано, что этот подход необходим для прогнозирования отдаленных результатов и определения тактики по отмене ИКТ [63].

Считалось, что как часть оси PD-1/PD-L1 степень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках является отличным прогностическим маркером ответа на терапию. Хотя опухоли со сверхэкспрессией PD-L1 показали связь с более высоким ответом на ИКТ, ответы на терапию также можно было наблюдать в PD-L1-отрицательных опухолях [64]. Следовательно, необходимы дополнительные подходы для улучшения прогностического значения PD-L1, включая динамический мониторинг экспрессии PD-L1 или секвенирование РНК PD-L1 [63].

Интерес вызывает измерение PD-L1 (растворимого и экспрессируемого во внеклеточных везикулах, EV) в жидких биоптатах. Растворимый PD-L1 представляет собой вариант сплайсинга без трансмембранного домена, способный непосредственно ингибировать пролиферацию Т-клеток и продукцию IFN-γ [64]. Повышенный базальный уровень растворимого PD-L1 в плазме больных меланомой был связан с прогрессированием заболевания [65]. Кроме того, измерение PD-L1 в EV может помочь предсказать ответ на ИКТ, демонстрируя преимущество обнаружения в EV по сравнению с биопсией опухоли [66]. Пациентов с меланомой, ответивших на терапию пембролизумабом, можно было отличить от пациентов, не ответивших на лечение, по повышенному уровню PD-L1 во внеклеточных везикулах через 3–6 недель после начала терапии [67]. В другом исследовании было показано, что уровни экзосомальной

мРНК PD-L1 снижались при лечении ниволумабом или пембролизумабом пациентов с меланомой с полным или частичным ответом, в то время как у пациентов с прогрессирующим заболеванием экспрессия PD-L1 в EV увеличивалась [68].

Сообщалось, что, помимо PD-L1, растворимый CD163 и связанные с макрофагами хемокины (например, хемокиновый лиганд с мотивом C-X-C [CXCL] 5, 10) предсказывают эффективность ИКТ [61]. Снижение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови через 2–4 недели после начала лечения ИКТ было связано с ответом у пациентов даже с изначальной псевдопрогрессией [69]. Было описано, что индукция лигандов CXCR3 в мышинной модели меланомы увеличивает ответ на терапию антителами против PD-1, повышенные уровни CXCR3 наблюдались в плазме реагирующих пациентов с меланомой [70].

Другим прогностическим маркером может быть количество инфильтрирующих опухоль Т-клеток. Показано, что в метастатической ткани меланомы человека среди других иммунных клеток доминировали Т-клетки. [71]. Сообщалось, что исходно высокая Т-клеточная инфильтрация, сигнатуры экспрессии генов, связанных с IFN-γ, в опухоли и высокий уровень IFN-γ в сыворотке связаны с хорошим клиническим прогнозом и предсказывают положительный ответ на терапию анти-PD-1 у больных меланомой [71–73]. Отмечено, что 98 % опухолей PD-L1+ были связаны с высоким числом TIL, а клетки меланомы PD-L1+ находились рядом с TIL [74].

Выводы

Несмотря на иммуногенность меланомы, эта опухоль развивает механизмы ускользания от иммунного ответа, которые стимулируют ее быстрое прогрессирование. Такие механизмы включают нарушение презентации антигена опухолевыми клетками, накопление дисфункциональных эффекторных Т-клеток и образование иммуносупрессивного опухолевого микроокружения, представленных MDSC, ОАФ и Treg. Поэтому были разработаны многочисленные подходы для активизации противоопухолевого иммунного ответа. Одобренная в последнее время иммунотерапия с использованием ИКТ (антитела против PD-1, анти-PD-L1 и анти-CTLA-4) произвела революцию в лечении меланомы. Это лечение значительно увеличило выживаемость больных меланомой и обеспечило длительный контроль заболевания [20, 21]. Однако частота ответов на ИКТ по-прежнему ограничена. Таким образом, необходимы дальнейшие усилия, чтобы увеличить по максимуму эффективность лечения ИКТ. Эта цель может быть достигнута за счет улучшения отбора пациентов, которым терапия ИКТ может принести пользу, путем исследования прогностических маркеров из опухоли и жидкостной биопсии.

Список литературы / References

1. Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J., Schreiber R.D. Cancer immunoediting: From immunosurveillance to tumor escape. *Nat. Immunol.* 2002; 3: 991–998. DOI: 10.1038/ni1102–991.
2. Ribatti D. The concept of immune surveillance against tumors. The first theories. *Oncotarget.* 2017; 8: 7175–7180. DOI: 10.18632/oncotarget.12739.

3. Chalmers Z.R., Connelly C.F., Fabrizio D., Gay L., Ali S.M., Ennis R., Schrock A., Campbell B., Shlien A., Chmielecki J., et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med.* 2017; 9: 34. DOI: 10.1186/s13073-017-0424-2.
4. Pitcovski J., Shahar E., Aizenshtein E., Gorodetsky R. Melanoma antigens and related immunological markers. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2017; 115: 36–49. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.05.001.
5. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoeediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011; 331: 1565–1570. DOI: 10.1126/science.1203486.
6. Ott P.A., Hu Z., Keskin D.B., Shukla S.A., Sun J., Bozym D.J., Zhang W., Luoma A., Giobbie-Hurder A., Peter L., et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature.* 2017; 547: 217–221. DOI: 10.1038/nature22991.
7. Rohaan M.W., Van Den Berg J.H., Kvistborg P., Haanen J.B.A.G. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: A viable treatment option. *J. Immunother.* 2018; 6: 102. DOI: 10.1186/s40425-018-0391-1.
8. Ottaviano M., De Placido S., Ascierto P.A. Recent success and limitations of immune checkpoint inhibitors for cancer: A lesson from melanoma. *Virchows Arch.* 2019; 474: 421–432. DOI: 10.1007/s00428-019-02538-4.
9. Luke J.J., Flaherty K.T., Ribas A., Long G.V. Targeted agents and immunotherapies: Optimizing outcomes in melanoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017; 14: 463–482. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.43.
10. Sansom D.M. CD28, CTLA-4 and their ligands: Who does what and to whom? *Immunology.* 2000; 101: 169–177. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2000.00121.x.
11. Alsaab H.O., Sau S., Alzhrani R., Tatiparti K., Bhise K., Kashaw S.K., Iyer A.K. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome. *Front. Pharmacol.* 2017; 8: 561. DOI: 10.3389/fphar.2017.00561.
12. Gellrich F.F., Schmitz M., Beisert S., Meier F. Meier Anti-PD-1 and Novel Combinations in the Treatment of Melanoma – An Update. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 223. DOI: 10.3390/jcm9010223.
13. Gide T.N., Quek C., Menzies A.M., Tasker A.T., Shang P., Holst J., Madore J., Lim S.Y., Velickovic R., Wongchenko M., et al. Distinct Immune Cell Populations Define Response to Anti-PD-1 Monotherapy and Anti-PD-1/Anti-CTLA-4 Combined Therapy. *Cancer Cell.* 2019; 35: 238–255. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.01.003.
14. Zhao Y., Lee C.K., Lin C.H., Gassen R.B., Xu X., Huang Z., Xiao C., Bonorino C., Lu L.F., Bui J.D., et al. PD-L1: CD80 Cis-Heterodimer Triggers the Co-stimulatory Receptor CD28 While Repressing the Inhibitory PD-1 and CTLA-4 Pathways. *Immunity.* 2019; 51: 1059–1073. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.11.003.
15. Wessely A., Steeb T., Erdmann M., Heinzeling L., Vera J., Schlaak M., Berking C., Hepp M.V. Wessely; Steeb; Erdmann; Heinzeling; Vera; Schlaak; Berking; Hepp The Role of Immune Checkpoint Blockade in Uveal Melanoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 879. DOI: 10.3390/ijms21030879.
16. Michielin O., van Akkooi A., Ascierto P., Dummer R., Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2019; 30: 1884–1901. DOI: 10.1093/annonc/mdz411.
17. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., Gogas H.J., Arance A.M., Cowey C.L., Dalle S., Schenker M., Chiarion-Sileni V., Marquez-Rodas I., et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1824–1835. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030.
18. Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A., Davies M.A., Ross M.I., Glitza I.C., Cormier J.N., Lewis C., Hwu W.J., Hanna E., et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat. Med.* 2018; 24: 1649–1654. DOI: 10.1038/s41591-018-0197-1.
19. Seymour L., Bogaerts J., Perrone A., Ford R., Schwartz L.H., Mandrekas S., Lin N.U., Litière S., Dancy J., Chen A., et al. IRECI: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017; 18: e143–e152. DOI: 10.1016/S1473-2045(17)30074-8.
20. Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Wagstaff J., Dummer R., et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 1480–1492. DOI: 10.1016/S1473-2045(18)30700-9.
21. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Lao C.D., Cowey C.L., Schadendorf D., Wagstaff J., Dummer R., et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1535–1546. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836.
22. Long G.V., Atkinson V., Cebon J.S., Jameson M.B., Fitzharris B.M., McNeil C.M., Hill A.G., Ribas A., Atkins M.B., Thompson J.A., et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): An open-label, phase 1b trial. *Lancet. Oncol.* 2017; 18: 1202–1210. DOI: 10.1016/S1473-2045(17)30428-X.
23. Somasundaram R., Herlyn M., Wagner S.N. The role of tumor microenvironment in melanoma therapy resistance. *Melanoma Manag.* 2016; 3: 23–32. DOI: 10.2217/mmt.15.37.
24. Seliger B. Basis of PD-1/PD-L1 Therapies. *J. Clin. Med.* 2019; 8: 2168. DOI: 10.3390/jcm8122168.
25. Rodig S.J., Gusenleitner D., Jackson D.G., Gjini E., Giobbie-Hurder A., Jin C., Chang H., Lovitch S.B., Horak C., Weber J.S., et al. MHC proteins confer differential sensitivity to CTLA-4 and PD-1 blockade in untreated metastatic melanoma. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10: eaar3342. DOI: 10.1126/scitranslmed.aar3342.
26. Verma V., Shrimali R.K., Ahmad S., Dai W., Wang H., Lu S., Nandre R., Gaur P., Lopez J., Sade-Feldman M., et al. PD-1 blockade in subprimed CD8 cells induces dysfunctional PD-1+CD38hi cells and anti-PD-1 resistance. *Nat. Immunol.* 2019; 20: 1231–1243. DOI: 10.1038/s41590-019-0441-y.
27. Poggio M., Hu T., Pai C.C., Chu B., Belair C.D., Chang A., Montabana E., Lang U.E., Fu Q., Fong L., et al. Suppression of Exosomal PD-L1 Induces Systemic Anti-Tumor Immunity and Memory. *Cell.* 2019; 177: 414–427. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.016.
28. Veglia F., Perego M., Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age review-article. *Nat. Immunol.* 2018; 19: 108–119. DOI: 10.1038/s41590-017-0022-x.
29. Bronte V., Brandau S., Chen S.H., Colombo M.P., Frey A.B., Grefen T.F., Mandruzzato S., Murray P.J., Ochoa A., Ostrand-Rosenberg S., et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat. Commun.* 2016; 7: 12150. DOI: 10.1038/ncomms12150.
30. Noman M.Z., Desantis G., Janji B., Hasmim M., Karray S., Dessen P., Bronte V., Chouaib S. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced: MDSC-mediated T cell activation. *J. Exp. Med.* 2014; 211: 781–790. DOI: 10.1084/jem.20131916.
31. Groth C., Hu X., Weber R., Fleming V., Altevogt P., Utikal J., Umansky V. Immunosuppression mediated by myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) during tumour progression. *Br. J. Cancer.* 2019; 120: 16–25. DOI: 10.1038/s41416-018-0333-1.
32. Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9: 162–174. DOI: 10.1038/nri2506.
33. Jiang H., Gebhardt C., Umansky L., Beckhove P., Schulze T.J., Utikal J., Umansky V. Elevated chronic inflammatory factors and myeloid-derived suppressor cells indicate poor prognosis in advanced melanoma patients. *Int. J. Cancer.* 2015; 136: 2352–2360. DOI: 10.1002/ijc.29297.
34. Weber J., Gibney G., Kudchadkar R., Yu B., Cheng P., Martinez A.J., Kroeger J., Richards A., McCormick L., Moberg V., et al. Phase I/II study of metastatic melanoma patients treated with nivolumab who had progressed after ipilimumab. *Cancer Immunol. Res.* 2016; 4: 345–353. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0193.
35. Fleming V., Hu X., Weber R., Nagib N., Groth C., Altevogt P., Utikal J., Umansky V. Targeting myeloid-derived suppressor cells to bypass tumor-induced immunosuppression. *Front. Immunol.* 2018; 9: 398. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00398.
36. Icloaz C., Antonia S., Chiappori A., Chen D.T., Gabrilovich D. Therapeutic regulation of myeloid-derived suppressor cells and immune response to cancer vaccine in patients with extensive stage small cell lung cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2013; 62: 909–918. DOI: 10.1007/s00262-013-1396-8.
37. Ko J.S., Zea A.H., Rini B.I., Ireland J.L., Elson P., Cohen P., Golshayan A., Rayman P.A., Wood L., Garcia J., et al. Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 2148–2157. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1332.
38. Zhang Y., Bush X., Yan B., Chen J.A. Gemcitabine nanoparticles promote antitumor immunity against melanoma. *Biomaterials.* 2019; 189: 48–59. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.10.022.
39. Meyer C., Sevko A., Ramacher M., Bazhin A.V., Falk C.S., Osen W., Borrello I., Kato M., Schadendorf D., Baniyash M., et al. Chronic inflammation promotes myeloid-derived suppressor cell activation blocking antitumor immunity in transgenic mouse melanoma model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108: 17111–17116. DOI: 10.1073/pnas.1108121108.
40. Hassel J.C., Jiang H., Bender C., Winkler J., Sevko A., Shevchenko I., Halama N., Dimitrakopoulou-Strauss A., Haefell W.E., Jäger D., et al. Tadalafil has biologic activity in human melanoma. Results of a pilot trial with Tadalafil in patients with metastatic Melanoma (TaMe) Oncoimmunology. 2017; 6: e1326440. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1326440.
41. Sun L., Clavijo P.E., Robbins Y., Patel P., Friedman J., Greene S., Das R., Silvén C., Van Waes C., Horn L.A., et al. Inhibiting myeloid-derived suppressor cell trafficking enhances T cell immunotherapy. *JCI Insight.* 2019; 4: 1–12. DOI: 10.1172/jci.insight.126853.
42. Coffelt S.B., Wellenstein M.D., De Visser K.E. Neutrophils in cancer: Neutral no more. *Nat. Rev. Cancer.* 2016; 16: 431–446. DOI: 10.1038/nrc.2016.52.
43. Moses K., Brandau S. Human neutrophils: Their role in cancer and relation to myeloid-derived suppressor cells. *Semin. Immunol.* 2016; 28: 187–196. DOI: 10.1016/j.smim.2016.03.018.
44. Zaragoza J., Caille A., Beneton N., Bens G., Christiann F., Maillard H., Machet L. High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma. *Br. J. Dermatol.* 2016; 174: 146–151. DOI: 10.1111/bjd.14155.
45. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2016; 16: 582–598. DOI: 10.1038/nrc.2016.73.
46. Parrisio K.H.T., Smalley K.S.M. Fibroblast-mediated drug resistance in cancer. *Biochem. Pharmacol.* 2013; 85: 1033–1041. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.01.018.
47. Wong P.F., Wei W., Gupta S., Smithy J.W., Zelterman D., Kluger H.M., Rimm D.L. Multiplex quantitative analysis of cancer-associated fibroblasts and immunotherapy outcome in metastatic melanoma. *J. Immunother. Cancer.* 2019; 7: 194. DOI: 10.1186/s40425-019-0675-0.
48. Denton A.E., Roberts E.W., Fearon D.T. Stromal Cells in the Tumor Microenvironment. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1060: 99–114.
49. Zhao F., Evans K., Xiao C., DeVito N., Theivanthiran B., Holtzhausen A., Siska P.J., Blobe G.C., Hanks B.A. Stromal Fibroblasts Mediate Anti-PD-1 Resistance via MMP-9 and Dictate TGF β Inhibitor Sequencing in Melanoma. *Cancer Immunol. Res.* 2018; 6: 1459–1471. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0086.
50. Wang H., Yang L., Wang D., Zhang Q., Zhang L. Pro-tumor activities of macrophages in the progression of melanoma. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2017; 13: 1556–1562. DOI: 10.1080/21645515.2017.1312043.
51. Salmi S., Siiskonen H., Sironen R., Tynnelä-Korhonen K., Hirschovits-Gerz B., Valkonen M., Auvinen P., Pasonen-Seppänen S. The number and localization of CD68+ and CD163+ macrophages in different stages of cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2019; 29: 237–247. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000522.
52. Gartrell-Corrado R.D., Chen A.X., Rizk E.M., Marks D.K., Bogardus M.H., Hart T.D., Silverman A.M., Bayan C.-A.Y., Finkel G.G., Barker L.W., et al. Linking transcriptomic and imaging data defines features of a favorable tumor immune microenvironment and identifies a combination biomarker for primary melanoma. *Cancer Res.* 2020; 80: 1078–1087. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2039.
53. Han N., Baghadi M., Ishikawa K., Endo H., Kobayashi T., Wada H., Imafuku K., Hata H., Seino K. Enhanced IL-34 expression in Nivolumab-resistant metastatic melanoma. *Inflamm. Regen.* 2018; 38: 3. DOI: 10.1186/s41232-018-0060-2.
54. Baumgartner J., Wilson C., Palmer B., Richter D., Banerjee A., McCarter M. Melanoma induces Immunosuppression by Up-Regulating FOXP3+ Regulatory T Cells. *J. Surg. Res.* 2007; 141: 72–77. DOI: 10.1016/j.jss.2007.03.053.

55. Ward-Hartstonge K.A., Kemp R.A. Regulatory T-cell heterogeneity and the cancer immune response. *Clin. Transl. Immunol.* 2017; 6: e154. DOI: 10.1038/cti.2017.43.
56. Ha D., Tanaka A., Kibayashi T., Tanemura A., Sugiyama D., Wing J.B., Lim E.L., Teng K.W.W., Adeegbe D., Newell E.W., et al. Differential control of human Treg and effector T cells in tumor immunity by Fc-engineered anti-CTLA-4 antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019; 116:609–618. DOI: 10.1073/pnas.1812186116.
57. Sharma A., Subudhi S.K., Blando J., Scutti J., Vence L., Wargo J., Allison J.P., Ribas A., Sharma P. Anti-CTLA-4 immunotherapy does not deplete Foxp3⁺ regulatory T cells (Tregs) in human cancers. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25: 1233–1238. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0762.
58. Simpson T.R., Li F., Montalvo-Ortiz W., Sepulveda M.A., Bergerhoff K., Arce F., Roddie C., Henry J.Y., Yagita H., Wolchok J.D., et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J. Exp. Med.* 2013; 210: 1695–1710. DOI: 10.1084/jem.20130579.
59. Benteibibel S.E., Hurwitz M.E., Bernatchez C., Haymaker C., Hudgens C.W., Kluger H.M., Tezlaff M.T., Tagliaferri M.A., Zalevsky J., Hoch U., et al. A first-in-human study and biomarker analysis of NKTR-214, a novel IL2Rβy-biased cytokine, in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Cancer Discov.* 2019; 9: 711–721. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1495.
60. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L., Daud A., Carlino M.S., McNeil C., Lotem M., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2521–2532. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093.
61. Kambayashi Y., Fujimura T., Hidaka T., Aiba S. Biomarkers for Predicting Efficacies of Anti-PD-1 Antibodies. *Front. Med.* 2019; 6: 174. DOI: 10.3389/fmed.2019.00174.
62. Cho S.Y., Lipson E.J., Im H.J., Rowe S.P., Gonzalez E.M., Blackford A., Chirindel A., Pardoll D.M., Topalian S.L., Wahl R.L. Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using early-time-point 18F-FDG PET/CT imaging in patients with advanced melanoma. *J. Nucl. Med.* 2017; 58: 1421–1428. DOI: 10.2967/jnumed.116.188839.
63. Tan A.C., Emmett L., Lo S., Liu V., Kapoor R., Carlino M.S., Guminski A.D., Long G.V., Menzies A.M. FDG-PET response and outcome from anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Ann. Oncol.* 2018; 29: 2115–2120. DOI: 10.1093/annonc/mdy330.
64. Kythreotou A., Siddique A., Mauri F.A., Bower M., Pinato D.J. PD-L1. *J. Clin. Pathol.* 2018; 71: 189–194. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204853.
65. Zhou J., Mahoney K.M., Giobbie-Hurder A., Zhao F., Lee S., Liao X., Rodig S., Li J., Wu X., Butterfield L.H., et al. Soluble PD-L1 as a biomarker in malignant melanoma treated with checkpoint blockade. *Cancer Immunol. Res.* 2017; 5: 480–492. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0329.
66. Cordonnier M., Nardin C., Chanteloup G., Derangere V., Algrois M.P., Arnould L., Garrido C., Aubin F., Gobbo J. Tracking the evolution of circulating exosomal-PD-L1 to monitor melanoma patients. *J. Extracell. Vesicles.* 2020; 9: 1710899. DOI: 10.1080/20013078.2019.1710899.
67. Chen G., Huang A.C., Zhang W., Zhang G., Wu M., Xu W., Yu Z., Yang J., Wang B., Sun H., et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response. *Nature.* 2018; 560: 382–386. DOI: 10.1038/s41586-018-0392-8.
68. Del Re M., Marconcini R., Pasquini G., Rofi E., Vivaldi C., Blaise F., Restante G., Arrigoni E., Caparello C., Bianco M.G., et al. PD-L1 mRNA expression in plasma-derived exosomes is associated with response to anti-PD-1 antibodies in melanoma and NSCLC. *Br. J. Cancer.* 2018; 118: 820–824. DOI: 10.1038/bjc.2018.9.
69. Sanmamed M.F., Perez-Gracia J.L., Schalper K.A., Fusco J.P., Gonzalez A., Rodriguez-Ruiz M.E., Oñate C., Perez G., Alfaro C., Martín-Algarra S., et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann. Oncol.* 2017; 28: 1988–1995. DOI: 10.1093/annonc/mdx190.
70. Chow M.T., Ozga A.J., Servis R.L., Frederick D.T., Lo J.A., Fisher D.E., Freeman G.J., Boland G.M., Luster A.D. Intratumoral Activity of the CXCR3 Chemokine System Is Required for the Efficacy of Anti-PD-1 Therapy. *Immunity.* 2019; 50: 1498–1512. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.04.010.
71. Erdag G., Schaefer J.T., Smolkin M.E., Deacon D.H., Shea S.M., Dengel L.T., Patterson J.W., Slingluff C.L. Immunotype and immunohistologic characteristics of tumor-infiltrating immune cells are associated with clinical outcome in metastatic melanoma. *Cancer Res.* 2012; 72: 1070–1080.
72. Fridman W.H., Pagès F., Sautès-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: Impact on clinical outcome. *Nat. Rev. Cancer.* 2012; 12: 298–306. DOI: 10.1038/nrc3245.
73. Antohe M., Nedelcu R.I., Nichita L., Popp C.G., Cioplea M., Brinzea A., Hodoroaga A., Calinescu A., Balaban M., Ion D.A., et al. Tumor infiltrating lymphocytes: The regulator of melanoma evolution [Review]. *Oncol. Lett.* 2019; 17: 4155–4161. DOI: 10.3892/ol.2019.9940.
74. Taube J.M., Anders R.A., Young G.D., Xu H., Sharma R., McMiller T.L., Chen S., Klein A.P., Pardoll D.M., Topalian S.L., et al. Colocalization of inflammatory response with B7-H1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4: 127ra37. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003689.

Статья поступила / Received 18.08.22
Получена после рецензирования / Revised 31.08.22
Принята в печать / Accepted 05.09.22

Сведения об авторах

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей¹. E-mail: lubovuriyevna@gmail.com. Scopus: 7004401163. Researcher ID: U-8132-2019. eLibrary SPIN: 4857-6202. ORCID: 0000-0002-4822-5044

Теплякова Мария Андреевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: teplyakova0308@gmail.com. eLibrary SPIN: 5495-5264. Scopus: 57221995718. Researcher ID: GPP-0725-2022. ORCID: 0000-0002-1957-4931

Попова Ирина Леонидовна, к.м.н., с.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей¹. E-mail: sofira09@rambler.ru. Scopus: 37038306900. Researcher ID: U-6397-2019. eLibrary SPIN: 4542-1937. ORCID: 0000-0003-4865-8832

Абрамова Наталья Александровна, к.м.н., с.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей¹. E-mail: pylulkin@mail.ru. eLibrary SPIN: 1784-8819. Scopus: 57215521055. ORCID: 0000-0001-7793-9794

Тихановская Наталья Михайловна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: ntihanovskaya@mail.ru. eLibrary SPIN: 9000-4877. Scopus: 57195472204. ORCID: 0000-0001-5139-2639

Лянова Аза Ахметовна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: blackswan-11@mail.ru. Scopus: 57215860396. eLibrary SPIN: 5292-6017. Researcher ID: U-7313-2019. ORCID: 0000-0001-8723-5897

Сторожакова Анна Эдуардовна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: maymur@list.ru. eLibrary SPIN: 2804-7474. Researcher ID: U-6202-2019. Scopus: 57045921800. ORCID: 0000-0003-0965-0264

Рядинская Людмила Алексеевна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: riadinskaya10@mail.ru. eLibrary SPIN: 6146-2396. Scopus: 57192878236. ORCID: 0000-0002-5964-2513

Кабанов Сергей Николаевич, к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: introitus@mail.ru. eLibrary SPIN: 6369-0824. Researcher ID: V-3023-2019. Scopus: 57045732600. ORCID: 0000-0001-8628-4240

Калабанова Елена Александровна, к.м.н., с.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей¹. E-mail: alenakalabanova@mail.ru. eLibrary SPIN: 9090-3007. Researcher ID: V-2943-2019. Scopus: 57046062200. ORCID: 0000-0003-0158-3757

Удаленкова Ирина Александровна, к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: fortum10@rambler.ru. eLibrary SPIN: 2175-4570. ORCID: 0000-0003-0075-6935

Трифанов Дмитрий, к.м.н.². E-mail: trifanov@yandex.ru. Scopus: 56768112100. ORCID: 0000-0002-6937-0590

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
²Больница Christiana Care, г. Ньюарк, штат Делавэр, США

Автор для переписки: Теплякова Мария Андреевна.
E-mail: teplyakova0308@gmail.com

About authors

Vladimirova Lyubov Yu., DM Sci, professor, head of Dept of Drug Treatment of Tumors¹. E-mail: lubovuriyevna@gmail.com. Scopus: 7004401163. Researcher ID: U-8132-2019. eLibrary SPIN: 4857-6202. ORCID: 0000-0002-4822-5044

Teplyakova Maria A., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: teplyakova0308@gmail.com. eLibrary SPIN: 5495-5264. Scopus: 57221995718. Researcher ID: GPP-0725-2022. ORCID: 0000-0002-1957-4931

Popova Irina L., PhD Med, senior researcher at Dept of Drug Treatment of Tumors¹. E-mail: sofira09@rambler.ru. Scopus: 37038306900. Researcher ID: U-6397-2019. eLibrary SPIN: 4542-1937. ORCID: 0000-0003-4865-8832

Abramova Natalia A., PhD Med, senior researcher at Dept of Drug Treatment of Tumors¹. E-mail: pylulkin@mail.ru. eLibrary SPIN: 1784-8819. Scopus: 57215521055. ORCID: 0000-0001-7793-9794

Tikhanovskaya Natalia M., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: ntihanovskaya@mail.ru. eLibrary SPIN: 9000-4877. Scopus: 57195472204. ORCID: 0000-0001-5139-2639

Lianova Aza A., PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: blackswan-11@mail.ru. Scopus: 57215860396. eLibrary SPIN: 5292-6017. Researcher ID: U-7313-2019. ORCID: 0000-0001-8723-5897

Storozhakova Anna E., PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: maymur@list.ru. eLibrary SPIN: 2804-7474. Researcher ID: U-6202-2019. Scopus: 57045921800. ORCID: 0000-0003-0965-0264

Ryadinskaya Lyudmila A., PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: riadinskaya10@mail.ru. eLibrary SPIN: 6146-2396. Scopus: 57192878236. ORCID: 0000-0002-5964-2513

Kabanov Sergey N., PhD Med, physician at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: introitus@mail.ru. eLibrary SPIN: 6369-0824. Researcher ID: V-3023-2019. Scopus: 57045732600. ORCID: 0000-0001-8628-4240

Kalabanova Elena A., PhD Med, senior researcher of the Dept of Drug Treatment of Tumors². E-mail: alenakalabanova@mail.ru. eLibrary SPIN: 9090-3007. Researcher ID: V-2943-2019. Scopus: 57046062200. ORCID: 0000-0003-0158-3757

Udalenkova Irina A., PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: fortum10@rambler.ru. eLibrary SPIN: 2175-4570. ORCID: 0000-0003-0075-6935

Trifanov Dmitry, MD, PhD Med, E-mail: trifanov@yandex.ru. Scopus: 56768112100. ORCID: 0000-0002-6937-0590

¹National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
²Christiana Care Hospital, Newark, DE, USA

Corresponding author: Teplyakova Maria A. E-mail: teplyakova0308@gmail.com

Для цитирования: Владимирова Л.Ю., Теплякова М.А., Попова И.Л., Абрамова Н.А., Тихановская Н.М., Лянова А.А., Сторожакова А.Э., Рядинская Л.А., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А., Удаленкова И.А., Трифанов Д. Современные аспекты иммунотерапии ингибиторами контрольных точек при меланоме. *Медицинский алфавит*. 2022; (26): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-35-40>.

For citation: Vladimirova L. Yu., Teplyakova M. A., Popova I. L., Abramova N. A., Tikhanovskaya N. M., Lianova A. A., Storozhakova A. E., Ryadinskaya L. A., Kabanov S. N., Kalabanova E. A., Udalenkova I. A., Trifanov D. Modern aspects of immunotherapy with checkpoint inhibitors in melanoma. *Medical alphabet*. 2022; (26): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-35-40>.



Влияние прогностических факторов на общую выживаемость пациентов с прогрессированием первичных медуллобластом головного мозга у взрослых

М. М. Сарычева^{1,2}, А. В. Важенин¹, Р. Ю. Карабут²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

²ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Целью данной работы была оценка влияния прогностических факторов на результаты лечения больных с прогрессированием первичных медуллобластом головного мозга у взрослых. В исследование вошло 10 пациентов с рецидивами медуллобластом головного мозга, которым с 2016 по 2021 год на базе ГАУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» было проведено лечение. Средний возраст пациентов с рецидивом медуллобластомы головного мозга составил $27,14 \pm 4,30$ года (от 23 до 35 лет). Преобладали лица мужского пола ($n = 9$), и в одном случае рецидив зафиксирован у женщины. Среднее время возникновения рецидива составило 56 месяцев (от 12 до 144 месяцев). По методу лечения рецидива в трех случаях по поводу рецидива была выполнена повторная стереотаксическая лучевая терапия на аппарате «КиберНож» с РОД = 7 Гр за три фракции до СОД = 24 Гр, остальным семи больным проведена химиотерапия по схеме PCV. Медиана общей выживаемости составила 130 месяцев (ДИ: 59,6–200,3), показатели 1-летней общей выживаемости – 100%; 5-летней – 76,7%; 7-летней – 53,7%. При анализе взаимосвязи размера остаточной опухоли и показателей выживаемости нами было установлено, что при размере остаточной опухоли более 1,5 см 5-летняя общая выживаемость была значительно ниже в сравнении с малой остаточной опухолью: 54 и 77% соответственно ($p = 0,005$). Наилучшие показатели метод-специфической выживаемости были отмечены при проведении полихимиотерапии: 27 месяцев в сравнении с 21 месяцем при выполнении стереотаксической лучевой терапии ($p = 0,782$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медуллобластома, стереотаксическая лучевая терапия, рецидив.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of patients with progression of cerebral medulloblastoma in adults

M. M. Sarycheva^{1,2}, A. V. Vazhenin¹, R. Yu. Karabut²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

SUMMARY

The aim of this work was to evaluate the results of treatment of patients with progression of primary cerebral medulloblastomas in adults. The study included 10 patients with progression of brain medulloblastomas, who had been treated since 2016 to 2021 treatment was carried out on the basis of the Chelyabinsk Regional Centre for Oncology and Nuclear Medicine. The mean age of patients with relapse of brain medulloblastoma was 27.14 ± 4.30 years (from 23 to 35 years). Males predominated ($n = 9$) and in one case a relapse was recorded in a woman. The median time to relapse was 56 months (12 to 144 months). According to the method of recurrence treatment, in 3 cases, for recurrence, repeated stereotactic radiation therapy was performed using the CyberKnife device with ROD = 7 Gy in three fractions up to SOD = 24 Gy, the remaining 7 patients underwent chemotherapy according to the PCV scheme. The median overall survival was 130 months (CI: 59.6–200.3), 1-year overall survival rates were 100%; 5-year-old – 76.7%; 7-year-old – 53.7%. When analyzing the relationship between the size of the residual tumor and survival rates, we found that with a residual tumor size of more than 1.5 cm, the 5-year overall survival rate was significantly lower compared to a small residual tumor – 54% and 77% respectively ($p = 0.005$). The best indicators of method-specific survival were observed during polychemotherapy: 27 months compared to 21 months when performing stereotactic radiation therapy ($p = 0.782$).

KEYWORDS: medulloblastoma, stereotactic radiation therapy, relapse.

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

Введение

Медуллобластома – злокачественная опухоль, которая развивается из эмбриональных клеток. Первичный узел новообразования располагается в задней черепной ямке в области средней линии мозжечка. Медуллобластомы встречаются преимущественно у детей и составляют у них около 20% всех первичных опухолей центральной нервной системы, в то время как у взрос-

лых встречаются очень редко с частотой 0,6 на миллион в год и в основном поражают молодых людей в возрасте до 40 лет [1].

В настоящее время в классификации ВОЗ опухолей ЦНС медуллобластомы классифицируют на четыре отдельные молекулярные подгруппы (SHH, WNT, группа 3 и группа 4) с различными демографическими данными

ми, ответом на проводимую терапию и прогнозом [2]. Так, у взрослых пациентов с подтипом Wnt отмечены показатели 5-летней общей выживаемости, достигающие 75–80% [3]. Однако не только молекулярный профиль имеет значение для определения прогноза, существует стратификация пациентов по группам риска – к группе стандартного риска относятся пациенты с тотально и субтотально удаленной опухолью, отсутствием метастазов и опухолевых клеток в ликворе. К группе высокого риска относятся пациенты с остаточной опухолью более 1,5 см, наличием опухолевых клеток в ликворе и (или) наличием метастазов в ЦНС, а также пациенты с крупноклеточной и анапластической медуллобластомой [4].

Кроме гистологической и молекулярной характеристики, для оценки распространенности опухоли и стадирования медуллобластом используют классификацию по Chang [5], где T – характеристика размера и инвазии первичной опухоли в соседние структуры, а именно мозжечок, IV желудочек и ствол мозга, а M – наличие или отсутствие метастазов в ЦНС.

Современные протоколы лечения медуллобластом взрослых пациентов включают хирургическое лечение, лучевую терапию и полихимиотерапию [6], что способствует увеличению общей и безрецидивной выживаемости [7]. Но, несмотря на благоприятный прогноз и удовлетворительные показатели результатов лечения, примерно у 30% всех взрослых пациентов развивается рецидив [8]. Многочисленные исследования, проведенные за последнее десятилетие, подтвердили, что время рецидива заболевания зависит от молекулярной группы. Учеными было отмечено, что медуллобластомы группы 4 характеризуются более длительным временем до развития рецидива. И наоборот, пациенты с медуллобластомами группы 3 имеют быстрое время до рецидива с крайне неблагоприятным исходом [9]. Однако на сегодняшний день стандартная стратегия лечения рецидивирующей медуллобластомы еще не определена. Могут быть рассмотрены различные варианты: максимально безопасная резекция, если это возможно; лучевая (химиолучевая) терапия или высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток [10].

Роль повторного хирургического вмешательства в лечении рецидива невелика, литературные данные показали, что хирургическое лечение увеличивает общую выживаемость только при местном рецидиве с локализацией в заднечерепной ямке с учетом подтвержденного M0 – статуса пациента [11]. В исследовании, проведенном Sabel с соавт., хирургическое вмешательство у пациентов с изолированными рецидивами также в значительной степени ассоциировалось с увеличением выживаемости в сравнении с больными с диссеминацией опухолевого процесса [12].

Повторное облучение позволяет замедлить прогрессирование опухоли, уменьшить симптомы и в некоторых случаях обеспечить долгосрочный контроль заболевания, но велик риск развития кумулятивной токсичности, в частности некроза головного мозга. В настоящее время появляются исследования и публикации, сообщающие о низкой частоте развития радионекроза при примене-

нии современных техник лучевой терапии (IMRT, VMAT, радиохирurgia) в сравнении с проведением стандартного курса повторной лучевой терапии [13, 14, 15].

Потенциальное преимущество стереотаксической лучевой терапии заключается в возможности улучшить показатели местного контроля у пациентов с небольшими опухолями, обеспечивая более точное подведение дозы с минимальным облучением близлежащих здоровых структур [16]. Использование стереотаксической радиотерапии у взрослых пациентов с рецидивами медуллобластом описано Napieralska с соавт. в серии из 14 пациентов с подведением средней суммарной дозы 15 Гр за одну или три фракции с многообещающими результатами, с точки зрения клинических исходов, и отсутствием признаков радионекроза головного мозга [17]. При этом добавление химиотерапии в схему лечения, напротив, показало менее удовлетворительные результаты. В исследовании Abe и соавт. из 12 взрослых, получавших стереотаксическую лучевую терапию в сочетании с химиотерапией по поводу рецидива медуллобластомы головного мозга, авторами были зафиксированы случаи отека ствола мозга, развитие полиорганной недостаточности и бульбарный паралич, связанные, по их мнению, с проведением химиотерапии [18]. Однако при проведении адъювантной химиотерапии, включающей высокодозную химиотерапию, показатели выживаемости были значительно выше, чем при проведении химиолучевой терапии. Так, медиана безрецидивной общей выживаемости в среднем составляет 43,8 месяца, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 27% [19, 20].

Таким образом, целью нашего исследования стала попытка определения наиболее значимых прогностических факторов, влияющих на результаты лечения и эффективной тактики лечения взрослых пациентов с рецидивами медуллобластом.

Материалы и методы

В результате ретроспективного анализа нами были отобраны 20 взрослых пациентов с диагнозом «медуллобластома головного мозга», которым с 2016 по 2021 год было проведено комплексное лечение на базе ГАУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины». В результате динамического наблюдения у 10 пациентов отмечен продолженный рост после ранее проведенного лечения, подтвержденный данными МРТ и МРТ – перфузионного исследования. Средний возраст всех пациентов с рецидивом медуллобластомы головного мозга составил $27,14 \pm 4,30$ года (от 23 до 35 лет). Преобладали лица мужского пола ($n = 9$), и в одном случае рецидив зафиксирован у женщины. Согласно классификации Chang, распределение процесса по стадиям у больных с первичным диагнозом «медуллобластома» было следующим: критерий T – практически у всех пациентов была диагностирована первичная опухоль не более 2 см (T2); критерий M – лишь в одном случае имелись подверженные, по данным МРТ-исследования, очаги в спинном мозге (M1). Лечение первичной опухоли проводилось согласно общепринятым стандартам и включало проведение хирургического лечения с по-

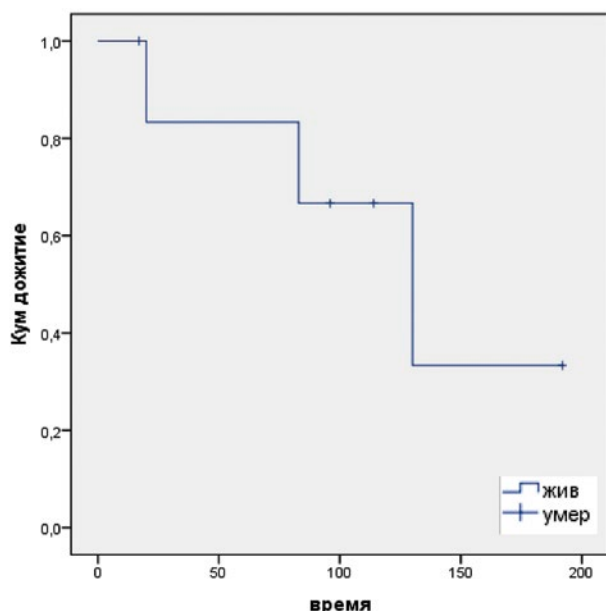


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов с рецидивами медуллобластом головного мозга, мес.

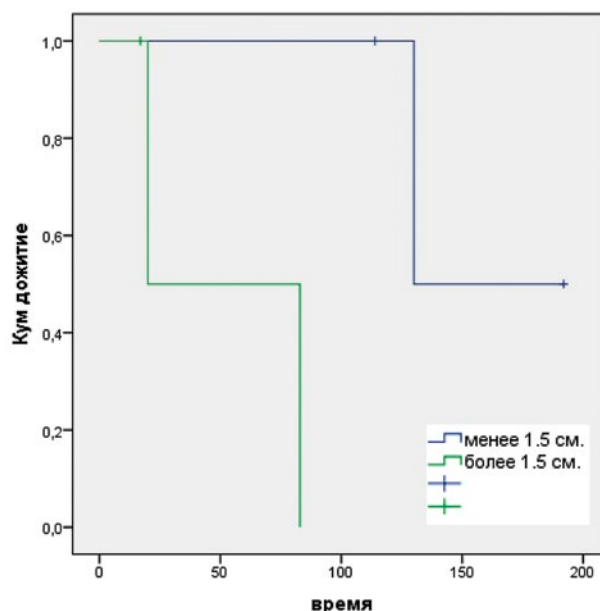


Рисунок 2. Общая выживаемость пациентов с рецидивами медуллобластом головного мозга с учетом размера остаточной опухоли.

следующим проведением краниоспинального облучения. Двум больным после завершения лучевого лечения была проведена адъювантная химиотерапия.

После проведенного лечения пациенты находились на динамическом наблюдении с обязательным выполнением в рекомендованные сроки МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением. Срок возникновения рецидива составил в среднем 56 месяцев (от 12 до 144 месяцев).

Метод лечения рецидивной опухоли выбирался на мультидисциплинарном консилиуме с участием нейрохирургов, химиотерапевтов и радиотерапевтов: в трех случаях по поводу рецидива была выполнена повторная стереотаксическая лучевая терапия на аппарате «КиберНож» с РОД = 7 Гр за три фракции до СОД = 24 Гр, остальным семи больным проведено четыре цикла химиотерапии по схеме PCV (ломустин 100 мг/м² – день 1-й; винкристин 1,5 мг/м² – дни 1-й, 8-й; прокарбазин 70 мг/м² – дни 8–21-й). В подгруппе больных с проведением СТЛТ ($n = 3$) средний возраст составил 29 лет, все пациенты входили в группу среднего риска прогрессирования по Chang. Длительность безрецидивного периода была в среднем 120 месяцев. Подгруппа больных с назначением химиотерапевтического лечения ($n = 7$) включала шесть пациентов с первоначально установленным средним риском прогрессирования, и у одного больного был диагностирован высокий риск развития прогрессирования. Средний возраст был практически идентичен подгруппе больных с проведением СТЛТ (26 лет). Однако время от первоначального диагноза до развития рецидива было значительно меньше, чем в первой подгруппе, и составляло в среднем 30 месяцев.

В данной работе при оценке результатов лечения мы руководствовались наиболее значимым параметром, определяющим эффективность лечения – показателем общей выживаемости. Нами проанализирована и метод-специфическая общая выживаемость или выживаемость без прогрессирования. На наш взгляд, она также свидетельствует

об эффективности проводимого лечения при рецидиве медуллобластом. Анализ результатов лечения выполнен при помощи программы IMB SPSS Statistics 20.0.

Результаты

Медиана общей выживаемости от момента установления первичного диагноза для всех 10 пациентов с продолженным ростом медуллобластом головного мозга после проведенного лечения составила 130 месяцев (ДИ: 59,6–200,3), показатели 1-летней общей выживаемости составили 100%; 5-летней – 76,7%; 7-летней – 53,7% (рис. 1).

Медиана общей выживаемости после лечения рецидива для всех пациентов составила 27 месяца (ДИ: 24,1–72,4).

При анализе взаимосвязи размера остаточной опухоли и показателей выживаемости нами было установлено, что среднее время до возникновения рецидива в группе пациентов с размерами остаточной опухоли более 1,5 см ($n = 5$) составляет 21,8 месяца, в то время как в группе с наименьшими размерами остаточной опухоли ($n = 5$) среднее время возникновения рецидива 48,4 месяца, что, в свою очередь, опосредованно влияло на показатели выживаемости – в группе остаточной опухоли более 1,5 см 5-летняя общая выживаемость составила 50%, в то время как в группе с малой остаточной опухолью – 90% ($p = 0,005$) (рис. 2).

Анализируя результаты лечения пациентов в зависимости от метода лечения, нами были получены следующие данные: наилучшие показатели метод-специфической выживаемости (выживаемость после специального проведенного лечения рецидивной опухоли) были отмечены при проведении полихимиотерапии – 27 месяцев в сравнении с 21 месяцем при выполнении стереотаксической лучевой терапии. Однако ввиду малого количества пациентов с рецидивами медуллобластом у взрослых, полученные нами данные имеют весьма частный характер, без статистической значимости ($p = 0,782$) (рис. 3).

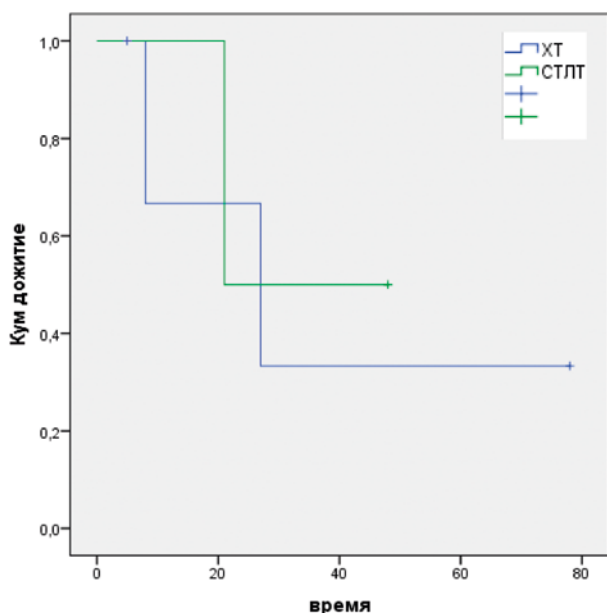


Рисунок 3. Показатели метод специфической выживаемости пациентов с рецидивами медуллобластом головного мозга в зависимости от метода лечения рецидива.

Оценивая токсические осложнения после химиотерапевтического лечения, нами была отмечена гематологическая токсичность, проявляемая в виде нейтропении II–III степени. А также тошнота и рвота I–II степени, купируемая назначением антиэметической терапии. Постлучевых некрозов, когнитивных нарушений после проведения повторного курса лучевой терапии нами зафиксировано не было.

В неврологическом статусе больных до начала специального лечения по поводу рецидива из очаговых симптомов ведущее место занимали двигательные нарушения ($n = 3$) и явления моторной афазии ($n = 2$). После завершения специального лечения рецидива регресс двигательного дефицита отмечен у одного больного, регресса афатических расстройств отмечено не было.

Выводы

Таким образом, одним из факторов, влияющих на показатели выживаемости у взрослых пациентов с рецидивами медуллобластом головного мозга, является размер остаточной опухоли. Для выбора оптимальной тактики лечения пациентов с рецидивами медуллобластом головного мозга необходимы дальнейшие исследования.

Сведения об авторах

Сарычева Марина Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии¹, врач-радиотерапевт². SPIN: 6116–6776. ORCID: 0000-0002-0284-275X

Важенин Андрей Владимирович, д.м.н., проф., акад. РАН, и.о. ректора, зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии¹. ORCID: 0000-0002-7912-9039

Карабут Радмила Юрьевна, врач-радиотерапевт². ORCID: 0000-0002-6651-8115

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

²ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск

Автор для переписки: Сарычева Марина Михайловна. E-mail: pimenovamm@mail.ru

Для цитирования: Сарычева М.М., Важенин А.В., Карабут Р.Ю. Влияние прогностических факторов на общую выживаемость пациентов с прогрессированием первичных медуллобластом головного мозга у взрослых. Медицинский алфавит. 2022; (26): 41–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-41-44>.

Список литературы / References

- Franchino F, Morra I, Forni M, et al. Medulloblastoma in adults: an analysis of clinico-pathological, molecular and treatment factors. *J Neurosurg Sci*. 2021. DOI: 10.23736/S0390-5616.21.05548-X.
- Coltin H, Sundaresan L, Smith K, et al. Subgroup and subtype-specific outcomes in adult medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 2021; 142 (5): 859–871. DOI: 10.1007/s00401-021-02358-4.
- Rebecca M, Sabine L, Beate Timmermann, et al. Relapsed Medulloblastoma in Pre-Irradiated Patients: Current Practice for Diagnostics and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2021; 14 (1): 126. DOI: 10.3390/cancers14010126.
- Remke M, Hielscher T, Northcott P A. Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants. *J. Clin. Oncol* 29 (19): 2717–2723. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.9373>
- Majd N, Penas-Prado M. Updates on Management of Adult Medulloblastoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019. 20 (8): 64. DOI: 10.1007/s11864-019-0663-0.
- Franceschi E, Minichillo S, Mura A, et al. Adjuvant chemotherapy in average-risk adult medulloblastoma patients improves survival: a long term study. *BMC Cancer*. 2020; 20 (1): 755. DOI: 10.1186/s12885-020-07237-x.
- Kann B, Lester-Coll N, Park H, et al. *Neuro Oncol*. 2017 Feb 1; 19 (2): 259–269. DOI: 10.1093/neuonc/now150.
- Richardson S, Hill R, Kui C, et al. Emergence and maintenance of actionable genetic drivers at medulloblastoma relapse. *Neuro-Oncology* 2021. noab178.
- Hill R, Richardson S, Schwalbe E, Hicks D, et al. Time, pattern, and outcome of medulloblastoma relapse and their association with tumour biology at diagnosis and therapy: a multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Dec; 4 (12): 865–874. DOI: 10.1016/S2352-4642 (20)30246.
- Cuccia F, Mortellaro G, Ognibene L, Craparo G, Lo Casto A, Ferrera G. Cuccia F, et al. Salvage Re-irradiation Options in Adult Medulloblastoma: A Case Report and Review of the Literature. *In Vivo*. 2020 May-Jun; 34 (3): 1283–1288. DOI: 10.21873/invivo.11903.
- Sabel M. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: A report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *Journal of Neuro-Oncology* v. 129, p. 515–524 (2016).
- Sabel M, Fleischhack G, Tippelt S, Gustafsson G, et al. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: A report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J. Neuro-Oncol*. 2016, 129, 515–524.
- Wetmore C., Herington D., Lin T., Onar-Thomas A., Gajjar A. Merchant T.E. Re-irradiation of recurrent medulloblastoma: Does clinical benefit outweigh risk for toxicity? *Cancer* 2014, 120, 3731–3737.
- Paul S, Sesikeran B, Patro K, Bhattacharya K, Palkonda V. Re-irradiation in central nervous system tumors. *J. Curr. Oncol*. 2018, 1, 40–42.
- Gupta T, Maitre M, Sastri GJ, et al. Outcomes of salvage re-irradiation in recurrent medulloblastoma correlate with age at initial diagnosis, primary risk-stratification, and molecular subgrouping. *J Neurooncol* 2019. 144 (2): 283–291. DOI: 10.1007/s11060-019-03225-9.
- Cuccia F, Mortellaro G, Ognibene L, Craparo G, Lo Casto A, Ferrera G. Cuccia F, et al. Salvage Re-irradiation Options in Adult Medulloblastoma: A Case Report and Review of the Literature. *In Vivo*. 2020 May-Jun; 34 (3): 1283–1288. DOI: 10.21873/invivo.11903.
- Napieralska A, Brąclik I, Radwan M, et al. Radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy after craniospinal irradiation in children and adults with medulloblastoma and ependymoma. *Childs Nerv Syst*. 2019; 35 (2): 267–275. DOI: 10.1007/s00381-018-4010.
- Abe M, Tokumaru S, Tabuchi K. Stereotactic radiation therapy with chemotherapy in the management of recurrent medulloblastomas. *Pediatr Neurosurg* 2006. 42 (2): 81–88. DOI: 10.1159/000090460.
- Alba A, Brandes, Franceschi E., Tosoni A., et al. Long-term results of a prospective study on the treatment of medulloblastoma in adults. October 2007. <https://doi.org/10.1002/cncr.23003>.
- Aykan M, Erturk I, Acar R, et al. High-dose Chemotherapy Response in Adults with Relapsed/Refractory Small Round Cell Tumours. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022 Jan; 32 (1): 51–56. DOI: 10.29271/jcpsp.2022.01.51.

Статья поступила / Received 12.09.22
Получена после рецензирования / Revised 22.09.22
Принята в печать / Accepted 29.09.22

About authors

Sarycheva Marina M., PhD Med, assistant at Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy1, radiotherapist2. SPIN: 6116–6776. E-mail: pimenovamm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0284-275X

Vazhenin Andrey V., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, acting rector, head of Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy1. ORCID: 0000-0002-7912-9039

Karabut Radmila Yu., radiotherapist2. ORCID: 0000-0002-6651-8115

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author: Corresponding author: Sarycheva Marina M. E-mail: pimenovamm@mail.ru

For citation: Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Karabut R. Yu. Treatment of patients with progression of cerebral medulloblastoma in adults. *Medical alphabet*. 2022; (26): 41–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-41-44>.



Оценка эффективности терапии деносумабом гигантоклеточной опухоли кости по данным РКТ и МРТ (собственные результаты и обзор литературы)

А. В. Федорова¹, О. Г. Спирина¹, А. А. Тарарыкова¹, Е. А. Сушенцов¹, Н. В. Кочергина^{1,2}, А. Б. Блудов¹, Я. А. Щипахина¹, Г. С. Батырова¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Гигантоклеточная опухоль кости наиболее часто встречается у лиц трудоспособного возраста, что обуславливает высокую социальную значимость успешного лечения данной категории пациентов. Основным методом лечения – хирургический. В настоящий момент появился таргетный препарат деносумаб, критерии оценки эффективности терапии которым по данным лучевых методов четко не определены.

Цель. Проанализировать и сравнить возможности РКТ и МРТ в оценке эффективности терапии деносумабом гигантоклеточной опухоли. **Материалы и методы.** Проанализированы данные РКТ и МРТ 19 пациентов с гигантоклеточной опухолью трубчатых костей на фоне терапии деносумабом.

Результаты. До лечения внекостный компонент определялся в 57,9% ($n = 11$), после – 31,6% ($n = 6$). Уменьшение произошло в 100%, исчезновение – в 45% ($n = 11$) случаев. Толщина внекостного компонента до лечения составляла от 4 до 43 мм ($Me = 15$ мм), после – от 0 до 30 мм ($Me = 8$ мм). Уменьшение произошло в пределах от 4 до 14 мм ($M \pm SD = 7 \pm 4$ мм). В 100% случаев появился склеротический ободок, толщина которого после лечения составляла от 1 до 5 мм ($Me = 3$ мм). В структуре опухоли фибрирование произошло в 95% ($n = 18$), уменьшение кистозного компонента произошло в 82% ($n = 9$) случаев. В 100% случаев уменьшились перифокальные изменения. В 100% – выросла средняя плотность опухоли. Средняя плотность опухоли до лечения составила от 27 до 65 HU ($M \pm SD = 42 \pm 11$ HU), после – от 69 до 500 HU ($Me = 150$ HU). Нарастание плотности произошло в пределах от 41 до 454 HU ($Me = 101$ HU). Все различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Выводы. Оценка эффективности с определением количественных и качественных показателей возможна по данным и РКТ, и МРТ; при РКТ изменения регистрируются дольше, а также определяется больше доступных количественному измерению показателей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лучевая диагностика костно-мышечной системы, гигантоклеточная опухоль кости, оценка эффективности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на обработку своих данных.

Assessment of denosumab treatment efficiency in patients with giant cell tumor of bone using CT and MRI (own results and literature review)

A. V. Fedorova¹, O. G. Spirina¹, A. A. Tararykova¹, E. A. Sushentsov¹, N. V. Kochergina^{1,2}, A. B. Bludov¹, Ya. A. Shchipakhina¹, G. S. Batyrova¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Giant cell tumor of the bone is most common in people of working age, which determines the high social significance of successful treatment of this category of patients. The main method of treatment is surgical. Currently, the targeted drug denosumab has appeared, the criteria for evaluating the effectiveness of therapy for which, according to the data of radiation methods, are not clearly defined.

Target. To analyze and compare the possibilities of CT and MRI in evaluating the effectiveness of denosumab therapy for giant cell tumors.

Materials and methods. The data of CT and MRI of 19 patients with giant cell tumor of tubular bones on the background of denosumab therapy were analyzed.

Results. Before treatment, the extraosseous component was determined in 57.9% ($n = 11$), after – 31.6% ($n = 6$). The decrease occurred in 100%, the disappearance – in 45% ($n = 11$) of cases. The thickness of the extraosseous component before treatment ranged from 4 to 43 mm ($Me = 15$ mm), after treatment it ranged from 0 to 30 mm ($Me = 8$ mm). The decrease occurred in the range from 4 to 14 mm ($M \pm SD = 7 \pm 4$ mm). In 100% of cases, a sclerotic rim appeared, the thickness of which after treatment ranged from 1 to 5 mm ($Me = 3$ mm). In the structure of the tumor, fibrosis occurred in 95% ($n = 18$), a decrease in the cystic component occurred in 82% ($n = 9$) of cases. Perifocal changes decreased in 100% of cases. In 100%, the average tumor density increased. The mean tumor density before treatment ranged from 27 to 65 HU ($M \pm SD = 42 \pm 11$ HU), after treatment it ranged from 69 to 500 HU ($Me = 150$ HU). The increase in density occurred in the range from 41 to 454 HU ($Me = 101$ HU). All differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusions. Evaluation of effectiveness with the definition of quantitative and qualitative indicators is possible according to the data of both CT and MRI; with CT, changes are recorded longer, and more indicators available for quantitative measurement are determined.

KEYWORDS: musculoskeletal radiology, giant cell tumor of bone, treatment efficiency.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Respect for patients' rights. Patients signed an informed consent to the processing of their data.

Введение и обзор литературы

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) является опухолью промежуточной степени злокачественности за счет местно агрессивного роста и редкого метастазирования в легкие, составляет 4–5 % всех первичных опухолей костей и 20 % доброкачественных опухолей костей. Злокачественный вариант гигантоклеточной опухоли составляет менее 10 % всех случаев возникновения. Пик заболеваемости приходится на возраст от 20 до 45 лет, при этом примерно 10 % случаев приходится на второе десятилетие жизни, что обуславливает чрезвычайно высокую социальную значимость успешного лечения данной молодой и трудоспособной категории населения. Отмечается незначительное преобладание данного заболевания у женщин [1].

ГКО обычно поражает эпиметадиафизы трубчатых костей (чаще всего данные опухоли возникают в дистальном отделе бедренной кости, проксимальном отделе большеберцовой кости, дистальном отделе лучевой кости и проксимальном отделе бедренной кости). ГКО в осевом скелете возникают чаще всего в крестце и телах позвонков. Поражение плоских костей встречается редко, но наиболее часто – в костях таза. Небольшое количество случаев ГКО возникают в трубчатых костях кистей и стоп [1].

При ГКО полное излечение возможно только при хирургическом вмешательстве, проведенном в радикальном объеме, и операция до недавнего времени была единственным возможным вариантом лечения. Однако в связи с определенной локализацией и (или) распространенностью опухоли операция не всегда выполнима или может привести к неудовлетворительным функциональным результатам. В настоящее время в случае операбельной ГКО предпочтение отдается комбинированному подходу, предполагающему проведение предоперационной терапии таргетным препаратом деносумабом с последующим хирургическим лечением [2].

Лучевая диагностика

По данным рентгенографии и рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), при ГКО выявляют литический тип костной деструкции с отсутствием минерализации в структуре, эксцентрическое расположение с централизацией в процессе роста, распространение на эпифиз трубчатой кости. В структуре опухоли отмечается трабекулярность, по данным РКТ, возможно дифференцировать кистозный компонент. Контур опухоли четкий, неровный. Кортикальный слой может быть подрыв и истончен, в процессе роста опухоли появляется «вздутие» коркового слоя и формирование «периостальной скорлупы», далее – разрушение с формированием внекостного компонента. Для ГКО характерен симптом «писчего пера» по краю опухоли (резкий обрыв коркового слоя, уходящий в толщу края опухоли). При ГКО возможны патологический перелом (до 30 % пациентов [3]) и функциональный остеопороз.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), отмечают кистозно-солидную структуру опухоли в различном соотношении компонентов. Солидный компонент представлен «серой» тканью с преобладанием низкого

МР-сигнала во всех режимах исследования. Кисты могут быть серозными (с однородным жидкостным содержанием) и геморрагическими (с уровнями разности сред). При контрастировании в опухоли выявляется диффузное накопление контрастного вещества, в солидном компоненте преимущественно по периферии, а также по перегородкам.

При остеосцинтиграфии (ОСГ) чаще всего отмечается накопление радиофармпрепарата (РФП) по периферии очага, с отсутствием фиксации РФП в центре [1].

Классификация Кампаначчи (Campanacci) была разработана для оценки стадии ГКО на обычных рентгенограммах [4]. Поражения I стадии определяются внутри кости, имеют четко очерченные края без повреждения коркового слоя. Стадии II соответствует опухоли с относительно четкими краями. Кортикальный слой истончен и умеренно «вздут». При поражениях III стадии наблюдаются агрессивные признаки, такие как нечеткие границы, деструкция коркового слоя и внекостный компонент. В настоящее время для определения стадии принимают во внимание также данные РКТ и МРТ. Классификация по Кампаначчи полезна для хирургического планирования, но ее не следует интерпретировать как прогностический фактор, поскольку корреляции между стадией опухолевого процесса по Кампаначчи и риском развития местного рецидива или появления метастазов не выявлено [3].

Патоморфологическое исследование

Макроскопически ткань ГКО кости представлена участками геморрагических изменений (поля красного цвета), ксантоматозными включениями (поля желтого цвета) и фиброзной тканью (участки белого цвета), кистами. На разрезе обычно видны поля некроза и пространства, заполненные кровью. Опухоль распространяется до субхондрального коркового слоя, но для нее нехарактерна инвазия суставного хряща.

Микроскопически ГКО – это высококлеточная опухоль, состоящая из двух типов опухолевых клеток. Преобладающее большинство клеточных элементов составляют веретенообразные одноядерные клетки, подобные фибробластам и остеобластам. Другим клеточным компонентом являются многоядерные гигантские клетки. Эти клетки имеют множество общих признаков с типичными остеокластами. Реактивный остеогенез выявляется при патологических переломах [1].

Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B / Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand / Osteoprotegerin).

Костное ремоделирование – непрерывный и хорошо скоординированный процесс, который помогает устранять микроповреждения в костном матриксе, возникающие в течение жизни, сохранять костную архитектуру и поддерживать прочность костей. Изначально ремоделирование костной ткани является гомеостатическим, то есть резорбция костей компенсируется образованием новой костной ткани. Оба процесса тесно взаимосвязаны и являются результатом клеточного взаимодействия остеобластов и остеокластов.

Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG – ключевое звено гомеостаза костной ткани, непосредственно регулирующее дифференцировку остеокластов и остеолитиз. Дисбаланс костного гомеостаза, связанный с нарушениями в системе RANK/RANKL/OPG, лежит в основе онкологических процессов, таких как разрушение костей при ГКО, литических метастазах, остеосаркоме, хондросаркоме, саркоме Юинга. При этом происходит усиление остеокластогенеза и разрушение костной ткани в результате активности сигнального пути RANK/RANKL. ГКО – пограничная опухоль костей, характеризующаяся интенсивным остеолитизом и высокой остеокластной активностью. Гигантские клетки, представляющие собой реактивные макрофаги, приобретшие остеокластную активность в результате стимуляции стромальными клетками в костном микроокружении, экспрессируют RANK, который активируется RANKL, секретлируемым гигантскими клетками. Данное свойство ГКО в последние годы успешно используется при лечении антагонистами RANKL [5].

Деносумаб (МНН) является ингибитором RANK/RANKL-взаимодействия, в настоящее время является единственным препаратом, рекомендованным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) (2013) и Европейским медицинским агентством (European Medical Agency, EMA) для лечения ГКО [6]. Деносумаб успешно используется при лечении неоперабельных форм этой костной патологии. Также после лечения данным препаратом возможно понижение степени распространенности ГКО по критериям Кампаначчи и планирование менее обширных операций. Лечение ГКО деносумабом, как правило, в течение нескольких месяцев приводит к значительному костеобразованию в опухоли, связанному с истощением остеокластоподобных гигантских клеток, однако некоторое количество таких клеток может сохраняться. При прекращении лечения ГКО деносумабом процесс формирования кости может быть обратим.

Время от времени появляются сообщения о злокачественной трансформации опухоли, возникающей после лечения деносумабом ГКО [3]. Не получено достоверных данных о влиянии деносумаба на озлокачествление гигантоклеточной опухоли. В случае отрицательной динамики опухоли в процессе лекарственного лечения целесообразно рассмотреть вопрос о возможном наличии гигантоклеточной формы остеосаркомы, а при отсутствии динамики – исключить бурную опухоль при гиперпаратиреоидной остеодистрофии.

Изменения гигантоклеточной опухоли в процессе лечения деносумабом

Если соблюдены сроки обследования и ГКО имеет классическое строение, при лечении деносумабом всегда отмечается положительная динамика либо как минимум стабилизация опухоли. Выявляют стабилизацию внутрикостных размеров опухоли, сокращение внескостного компонента, в структуре опухоли нарастает образование фиброзного компонента, выявляют участки костной струк-

туры, соотношение кистозного и солидного компонентов изменяется. Плотность опухоли, измеряемая при РКТ по шкале Хаунсфилда, возрастает, край опухоли становится более четким, отмечается нарастание склеротического ободка, в том числе в области суставной поверхности, а также уменьшение или исчезновение перифокальных изменений. Образование участков уплотнения в области литической опухолевой деструкции на обычных рентгенограммах выявляется уже через 2 недели [7] после начала лечения деносумабом с последующим нарастанием пластического компонента с увеличением продолжительности лечения [3, 8]. Авторы описывают полное заживление патологических переломов при лечении деносумабом [9]. При РКТ появляется возможность изменения в процессе лечения наибольших диаметров опухоли и количественной оценки плотности опухоли в единицах Хаунсфилда (HU) в качестве маркера степени склероза, указывающего на ответ во время лечения деносумабом [10].

Преимуществом метода МРТ является более точная, по сравнению с данными РКТ, оценка уменьшения размера внескостного компонента ГКО, что может свидетельствовать о положительном ответе на лечение деносумабом. Oguro *et al.* показали, что максимальный диаметр опухоли, оцененный на T2-взвешенных изображениях, уменьшился в среднем на 15% после 19 месяцев лечения, что соответствует стабилизации по критериям RECIST [11]. Оценка изменения структуры опухоли с нарастанием гетерогенности при анализе интенсивности МР-сигнала является еще одним преимуществом метода МРТ для оценки ответа на лечение при ГКО. По данным Langevelde *et al.* [3], при терапии деносумабом интенсивность сигнала в режимах T1 и T2 снижается в процессе формирования областей уплотнения (фиброза или остеосклероза) в опухоли и восстановления коркового слоя. Снижение интенсивности МР-сигнала, вероятно, отражает гистологический ответ на лечение деносумабом с замещением как многоядерных гигантских клеток, так и мононуклеарных клеток фибробластоподобными веретенообразными клетками, плотной фиброзно-костной тканью и (или) костной тканью [3, 11]. В более ранних работах было описано снижение интенсивности МР-сигнала в режиме T2 через 7 недель [3, 7] после начала лечения деносумабом. Oguro *et al.* [11] также обнаружили, что кистозный компонент ГКО значительно уменьшился в размере у 4/5 пациентов после лечения, что, как полагают, связано с блокирующим эффектом деносумаба на RANKL с последующим подавлением остеокластов. Nakozaki *et al.* [8] и Oguro *et al.* [11] обычно не использовали внутривенное контрастирование с введением гадолиния для оценки ответа на деносумаб. Авторы обнаружили, что солидная часть ГКО интенсивно и сопоставимо контрастируется как до, так и после лечения деносумабом. Oguro *et al.* пришли к выводу, что как уменьшение кистозного компонента опухоли, так и снижение интенсивности сигнала T2 (фиброзирование и костеобразование) являются более полезными маркерами для оценки ответа на лечение. Контрастное усиление и методика диффузионно-взвешенной МРТ с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (Diffusion-Weighted

Imaging / Apparent Diffusion Coefficient, DWI/ADC) не были признаны особенно полезными в оценке ответа на лечение, однако в исследование было включено лишь небольшое число пациентов ($n = 12$) [11]. Динамическое контрастное усиление (кривые средней интенсивности во времени) может дать больше информации. Предварительные результаты динамической МРТ с контрастным усилением позволяют предположить, что более позднее усиление с последующим более медленным вымыванием свидетельствует об ответе на лечение [12]. Динамическая МРТ с контрастным усилением также может быть полезна для дифференциации рецидива ГКО (быстрое усиление и кривая вымывания) от послеоперационных изменений или материала костного трансплантата (медленный и низкий относительный процент усиления с течением времени) [13].

По результатам единичных исследований, по данным позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в сочетании с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ с ФДГ), снижение накопления РФП представляет собой ранний высокочувствительный признак ответа на лечение деносумабом [3].

Выбор метода визуализации для оценки ответа ГКО при лечении деносумабом представляет собой нерешенную проблему, так как на сегодняшний день не существует единых общепринятых критериев, разработанных для лучевых методов диагностики гигантоклеточной опухоли.

Чтобы решить эту проблему, исследователи объединяют критерии оценки методами визуализации (рентгенография, РКТ, МРТ, ОСТ, ПЭТ-КТ) с критериями широко используемых трех систем оценки ответа при различных типах опухолей. К ним относятся критерии оценки ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST 1.1), система оценки Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC; именуемые критериями ПЭТ-сканирования) и критерии Choi (обратная плотность / размер, Inverse Choi Density / Size, ICDS). Авторы модифицируют системы оценки для адаптации конкретно к уникальным свойствам ГКО [14].

Исследование Engellau *et al.* [14] включало 303 пациента, сравнение с данными морфологического исследования не проводилось, так как пациенты с анатомически сложными для оперативного лечения областями составляли значительную часть группы. Модифицированные критерии ПЭТ-сканирования (ответ до 96%) и критерии ICDS с оценкой увеличения плотности опухоли в единицах Хаунсфилда (ответ до 76%) выявили признаки ответа опухоли на лечение у большинства пациентов. Оценка уменьшения размеров опухоли RECIST (то есть только максимальный размер опухоли) выявили ответ только в 25–35% случаев. Утолщение коркового слоя, обычно интерпретируемое как положительный ответ на деносумаб, может даже увеличить размер опухоли, что еще раз подтверждает, что размер сам по себе не является надежным показателем для оценки ответа на лечение. Также по критериям ПЭТ-сканирования и ICDS выявляли более раннее появление признаков ответа опухоли на лечение, чем при использовании RECIST.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить подходящее сочетание методов визуализации, хотя многие практикующие врачи предпочитают комбинацию стандартных рентгенограмм и РКТ [15].

Наиболее крупный систематический обзор Gonzalo Luengo-Alonso (Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: A systematic review of the literature) включал 19 статей и 1095 пациентов [16]. Авторы отмечали уменьшение размеров опухоли, сокращение внекостного компонента (66–100%), нарастание плотности и появление периферического склероза, консолидацию патологического перелома, снижение standardized uptake value – стандартизированный уровень захвата РФП (SUV_{max}) при ПЭТ/КТ с ФДГ. Исследователи оценивают ПЭТ/КТ с ФДГ как высокочувствительный метод для раннего выявления ответа ГКО на лечение деносумабом.

Frank Traub *et al.* [17] представили статистические данные методов визуализации для оценки ответа ГКО на лечение деносумабом с патоморфологическим подтверждением. По данным планарной рентгенографии, РКТ и МРТ оценивали изменение размеров опухоли, нарастание костеобразования в опухоли, восстановление коркового слоя и нарастание образования окружающего склеротического ободка. У всех включенных в исследование 20 пациентов был отмечен частичный ответ на лечение.

Группой отечественных исследователей (С. А. Табакаев с соавт.) [18] на крупной выборке был проведен анализ плотностных характеристик ГКО кости при лечении деносумабом 40 пациентов с гигантоклеточной опухолью кости, по данным 120 РКТ на этапах динамического наблюдения с морфологической оценкой четырех степеней патоморфоза. Ответ ГКО на лечение деносумабом был оценен только по РКТ со статистически значимой оценкой плотностных характеристик.

Заметно возросший интерес к проблемам терапии деносумабом ГКО кости во многом связан с успехами в лечении. По данным статистики PubMed, с 2016 года число научных публикаций остается на высоком уровне. В большинстве статей исследователи занимаются изучением клинических аспектов лечения ГКО кости, однако работы, где рассматривается роль лучевых методов в оценке эффективности терапии деносумабом, немногочисленны. Трудности оценки эффективности терапии деносумабом ГКО кости по данным лучевых методов связаны со следующими моментами: нет всеми принятых критериев оценки ответа ГКО на лечение деносумабом, во многих исследованиях небольшой размер выборки из-за редкости данной опухоли, оценка эффективности ограничена относительно коротким периодом последующего наблюдения. В неоперабельных случаях нет сравнения с данными гистологии. Таким образом, дальнейшее изучение возможностей методов визуализации в оценке эффективности лечения деносумабом может уточнить оптимальный план выбора лучевых методов диагностики.

Цель исследования

Целью нашего исследования было проанализировать возможности РКТ и МРТ в оценке эффективности терапии деносумабом ГКО кости, сравнить возможности дан-

ных методов в выявлении изменений на фоне приема препарата, а также сделать вывод об оптимальном методе обследования в период неoadьювантной терапии.

Материалы и методы

1. Для достижения поставленной цели нами были разработаны следующие критерии включения в исследование.
2. Подтвержденная при биопсии до начала любого лечения ГКО типичного строения.
3. Однотипная, наиболее характерная для ГКО локализация – эпиметафизарное расположение в трубчатых костях (бедренной, большеберцовой, лучевой, плечевой, малоберцовой).
4. Наличие данных лучевого обследования до начала лечения (РКТ + МРТ в близкие сроки – не более месяца).
5. Прием деносумаба, строгое соблюдение схемы приема препарата: 120 мг подкожно каждые 28 дней с двумя нагрузочными дозами на 8-й и 15-й дни первого месяца.
6. Регулярный контроль лечения по данным одновременно РКТ + МРТ в максимально близкие сроки.
7. Достижение стабилизации, по данным лучевых методов (картина расценивалась как стабилизация, если опухоль не изменялась в структуре, размерах и распространенности в течение двух контрольных исследований).

Следует отметить, что выбранные критерии включения в исследование являются очень строгими и сложно выполнимыми: требуется очень большая комплаентность пациента назначенной схеме лечения и обследования; в исследование не были включены пациенты, пропустившие по любой причине на каком либо этапе прием препарата либо контрольное исследование по любому из методов, так как одной из задач исследования стояло сравнение изменений в опухоли по данным РКТ и МРТ. Строгость критериев включения объясняет относительно малую выборку пациентов в нашем исследовании.



Рисунок 1. Диаграмма распределения пациентов по локализации опухоли.

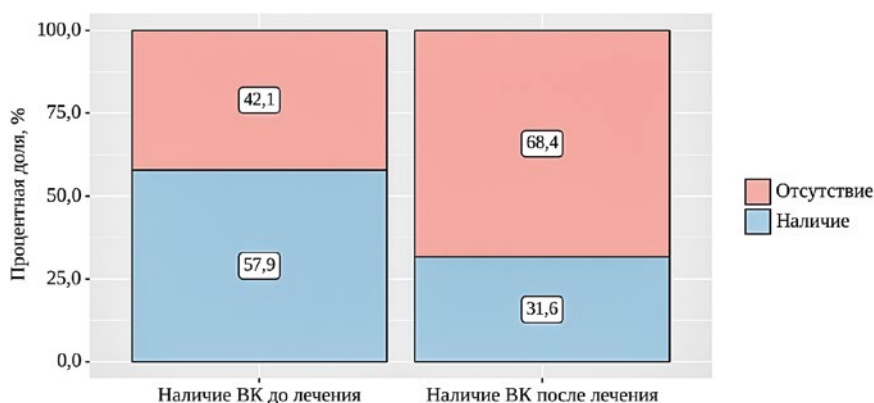


Рисунок 2. Анализ факта наличия внекостного компонента (ВК) до и после лечения.

Таким образом, в исследование вошли данные 19 ($n = 19$) пациентов, получавших лечение с 2013 по 2021 год – 8 (42%) мужчин и 11 (58%) женщин возрастом на момент начала лечения от 20 до 59 лет (средняя арифметическая величина $M = 34$). Распределение по локализации представлено на *рисунке 1*.

Стадия по Кампаначчи на момент до начала лечения была расценена как Grade 1 у 10% ($n = 2$), Grade 2 – у 32% ($n = 6$), Grade 3 – у 58% ($n = 11$).

Срок достижения стабилизации был оценен в месяцах. Медиана (Me) составила 5 месяцев. Следует отметить, что в 16% ($n = 3$) случаев, по данным МРТ, стабилизация регистрировалась раньше, при этом, по данным РКТ, изменения продолжали регистрироваться еще через 2 месяца (2 случая) и 4 месяца (1 случай). В целом в нашем исследовании у данных пациентов ситуация была расценена как истинная стабилизация по более поздним срокам.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения, количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3).

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

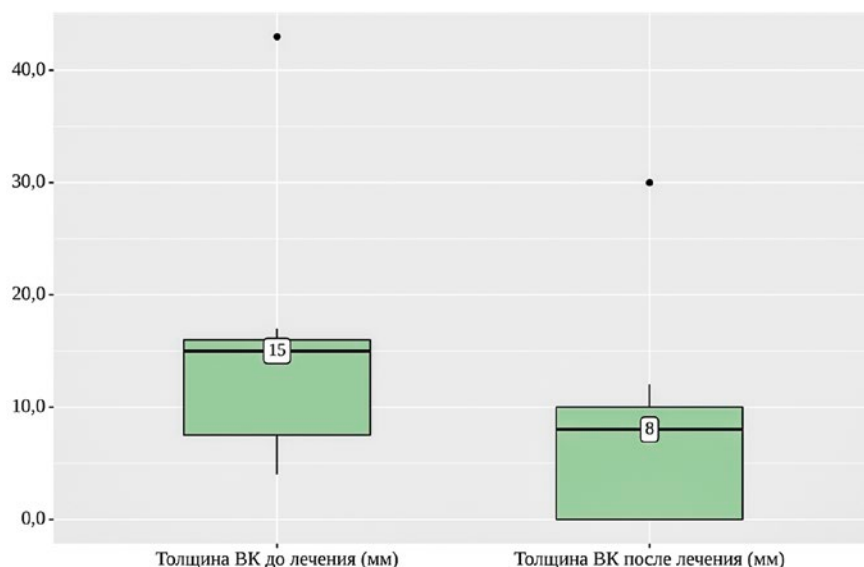


Рисунок 3. Анализ толщины внекостного компонента (ВК) до и после лечения (мм).

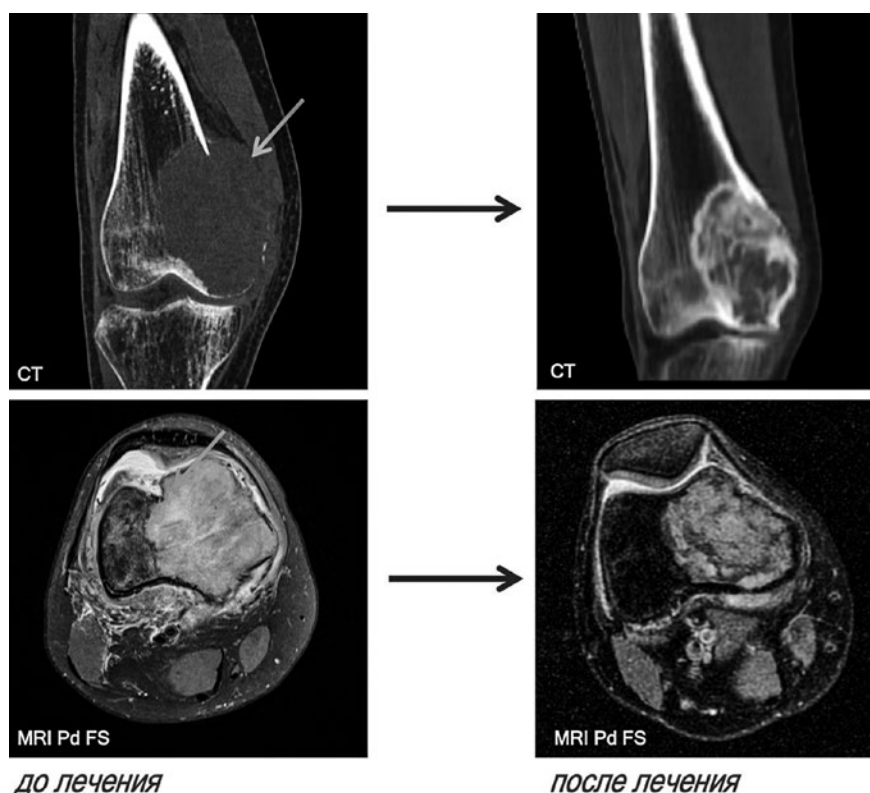


Рисунок 4. Оценка факта наличия и толщины внекостного компонента по данным РКТ и МРТ у одного и того же пациента с ГКО дистального отдела бедренной кости. Верхний ряд изображений: РКТ (коронарная реконструкция) до и после лечения. Нижний ряд изображений: МРТ (аксиальная проекция) в режимах с жироподавлением до и после лечения. Отмечается наличие внекостного компонента (стрелка) до начала лечения и его выраженное уменьшение с полным исчезновением после лечения.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста Макнемара.

Результаты и обсуждение

Нами были оценены следующие количественные и качественные характеристики: наличие и отсутствие внекостного компонента до и после лечения, толщина внекостного компонента до и после лечения (мм), уменьшение внекостного компонента (мм) в процессе лечения, толщина склеротического ободка до и после лечения (мм), структура опухоли до и после лечения, наличие

перифокальных изменений до и после лечения, средняя плотность опухоли до и после лечения в единицах Хаунсфилда (HU), нарастание плотности в единицах Хаунсфилда (HU) в процессе лечения.

Факт наличия внекостного компонента, а также его толщина (мм) оценивались как по данным РКТ, так и МРТ с одинаковой информативностью.

До начала лечения внекостный компонент определялся в 57,9% случаев ($n = 11$), после лечения – в 31,6% ($n = 6$). Различия показателей статистически значимы: $p = 0,025$ ($p < 0,050$).

Анализ факта наличия внекостного компонента представлен на *рисунке 2*.

Для случаев, где отмечалось наличие внекостного компонента ($n = 11$), толщина внекостного компонента до и после лечения также была оценена по данным РКТ, и МРТ с одинаковой информативностью. Уменьшение внекостного компонента произошло в 100% ($n = 11$), исчезновение произошло в 45% ($n = 5$) случаев.

Толщина внекостного компонента до начала лечения составляла от 4 до 43 мм (медиана $Me = 15$ мм), после лечения – от 0 до 30 мм (медиана $Me = 8$ мм). Различия показателей статистически значимые ($p < 0,001$).

Уменьшение внекостного компонента произошло в пределах 4–14 мм ($M \pm SD = 7 \pm 4$ мм).

Анализ динамики толщины внекостного компонента представлен на *рисунке 3*.

На *рисунке 4* представлен пример оценки факта наличия и толщины внекостного компонента по данным РКТ и МРТ у одного и того же пациента с ГКО дистального отдела бедренной кости.

Толщина склеротического ободка (мм) до и после лечения была оценена в первую очередь по данным РКТ, так как, по данным МРТ, высокоточные (склеротические) участки имеют сходные сигнальные характеристики с плотной соединительной (фиброзной) тканью и не различимы при стандартном наборе протоколов МР-исследования. Однако в связи с тем, что в наше исследование были включены только те пациенты, которым было проведено и РКТ и МРТ

в максимально близкие сроки, мы смогли оценить толщину склеротического ободка также и по данным МРТ: из-за наличия двух методов мы были уверены, что визуализированные нами изменения являются именно склеротическим ободком. Мы также смогли сделать вывод, что визуализация данного признака, по данным РКТ и МРТ, существенно не различается.

В нашей выборке у всех пациентов до начала лечения не отмечалось наличие склеротического ободка и его различной степени выраженности появление отмечалось в 100% случаев ($n = 19$). Толщина склеротического ободка после лечения составляла от 1 до 5 мм (медиана Ме = 3 мм). Различия показателей статистически значимые ($p < 0,001$).

На рисунке 5 представлен пример оценки толщины склеротического ободка, по данным РКТ и МРТ, у одного и того же пациента с ГКО дистального отдела лучевой кости.

Структура опухоли до и после лечения качественно оценивалась по данным МРТ. До начала опухоли солидная структура отмечалась в 42% ($n = 8$) случаев, кистозно-солидная – в 53% ($n = 10$) и преимущественно кистозная – в 5% ($n = 1$). Замещение фиброзной тканью (которое проявлялось в виде снижения интенсивности МР-сигнала во всех стандартных режимах обследования – T2, T2 с различными типами жироподавления, T1) произошло в 95% ($n = 18$), уменьшение кистозного компонента произошло в 82% ($n = 9$) случаев. В одном случае было отмечено нарастание кистозного компонента в опухоли, что мы на данный момент затрудняемся объяснить, и что требует отдельного сопоставления с данными патоморфологического исследования, которое не стояло целью в нашей работе.

Перифокальные изменения вокруг опухоли в виде отека прилежащих костных и мягкотканых структур уменьшились в 100% случаев (оценено по данным МРТ).

На рисунке 6 представлен пример изменения структуры опухоли и исчезновения перифокальных изменений, по данным МРТ, у пациента с ГКО проксимального отдела большеберцовой кости.

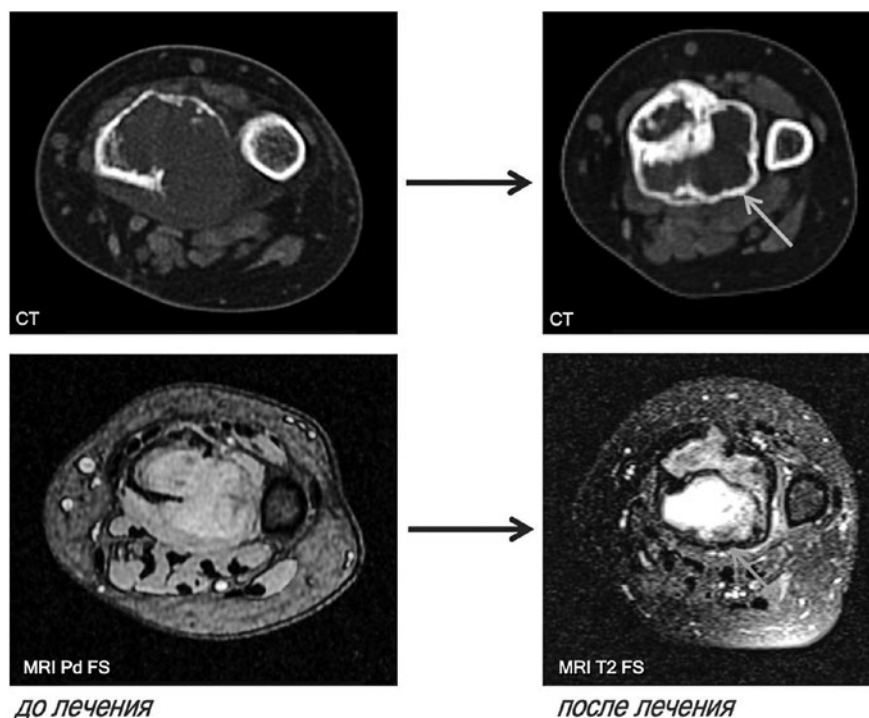


Рисунок 5. Оценка толщины склеротического ободка, по данным РКТ и МРТ, у одного и того же пациента с ГКО дистального отдела лучевой кости. Верхний ряд изображений: РКТ (аксиальная проекция) до и после лечения. Нижний ряд изображений: МРТ (аксиальная проекция) в режимах с жироподавлением до и после лечения. Отмечается отсутствие склеротического ободка до начала лечения и его появление после лечения (стрелка).



Рисунок 6. Пример изменения структуры опухоли и исчезновения перифокальных изменений у пациента с ГКО проксимального отдела большеберцовой кости, по данным МРТ (коронарная проекция) в режимах T2 с жироподавлением. После лечения отмечается сокращение кистозного компонента опухоли, в структуре солидного компонента опухоли нарастают фиброзные изменения, перестал определяться перифокальный отек костного мозга вокруг опухоли.

Средняя плотность опухоли до и после лечения была оценена по данным РКТ в единицах Хаунсфилда (HU). Нарастание плотности произошло в 100% случаев ($n = 19$).

Средняя плотность опухоли до начала лечения составляла от 27 до 65 HU ($M \pm SD = 42 \pm 11$ HU), средняя плотность после лечения составляла от 69 до 500 HU (медиана Ме = 150 HU). Различия показателей статистически значимые ($p < 0,001$).

Нарастание плотности опухоли произошло в пределах от 41 до 454 HU (медиана Ме = 101 HU).

Анализ динамики средней плотности опухоли представлен на рисунке 7.

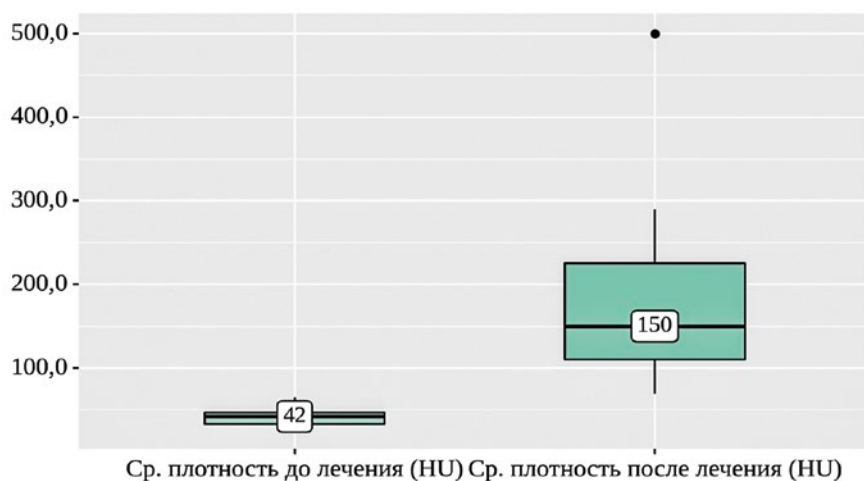


Рисунок 7. Анализ динамики средней плотности опухоли до и после лечения в единицах Хаунсфилда (HU).

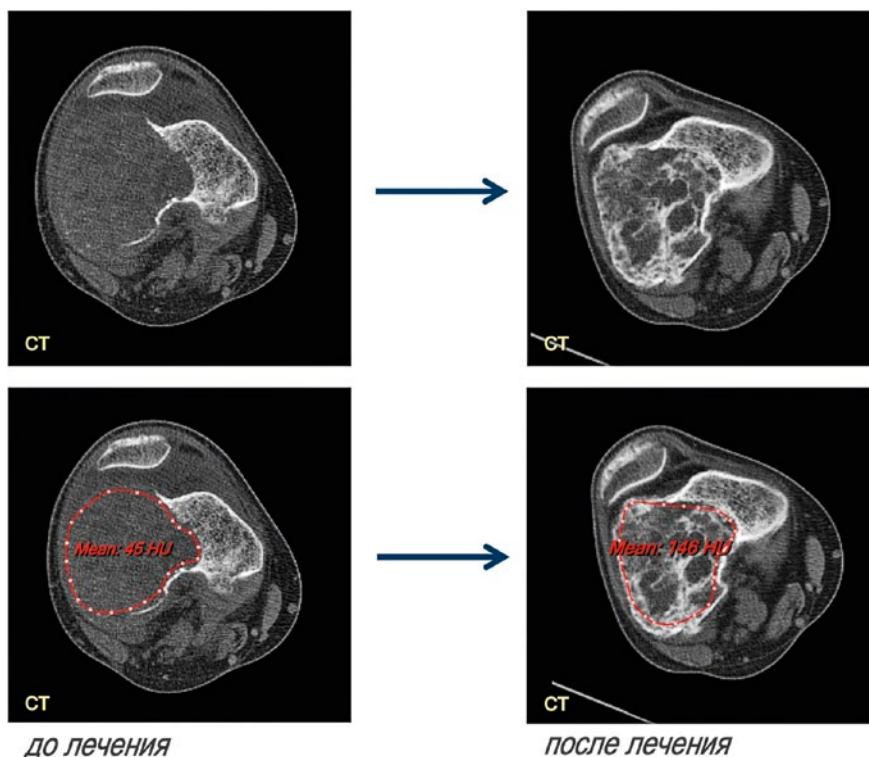


Рисунок 8. Пример оценки средней плотности опухоли, по данным РКТ, в единицах Хаунсфилда (HU) у пациента с ГКО дистального отдела бедренной кости. Верхний ряд изображений: РКТ (аксиальная проекция) до и после лечения. Нижний ряд изображений: измерение средней плотности опухоли в единицах Хаунсфилда (HU) на данном выбранном произвольно участке. Отмечается нарастание средней плотности на выбранных участках, что доступно для как визуальной, так и количественной оценки.

На *рисунке 8* представлен пример оценки средней плотности опухоли в единицах Хаунсфилда (HU), по данным РКТ, у пациента с ГКО дистального отдела бедренной кости.

Выводы

- Возможно оценить как качественные визуальные (наличие и отсутствие внекостного компонента, структура опухоли, наличие перифокальных изменений), так и количественные (толщина внекостного компонента [мм], уменьшение внекостного компонента [мм], толщина склеротического ободка [мм], средняя плотность опухоли в единицах Хаунсфилда [HU], нарастание плотности в единицах Хаунсфилда [HU]) показатели.

- Оценка динамики возможна как по данным РКТ, так и МРТ. При этом по данным РКТ возможно оценить больше доступных количественному измерению показателей. Также изменения по данным РКТ регистрируются дольше (по данным МРТ стабилизация фиксируется раньше и, вероятно, не является истинной).

Заключение

В целом результаты нашего исследования соответствуют литературным данным.

Нами не была выявлена достоверная связь эффектов деносуида с возрастом, полом, локализацией, стадией по Кампаначчи – эффект препарата во всех группах однотипен.

Следует отметить, что в нашем исследовании впервые, хоть и на небольшой выборке, были сравнены данные РКТ и МРТ в сходные сроки, и на основании наших данных мы можем говорить о возможности информативной оценки эффективности терапии ГКО деносуидом по данным обоих методов. При этом важно отметить, что, несмотря на потенциальную возможность сравнения различных модальностей (например, толщину внекостного компонента можно с одинаковой информативностью измерить как по данным РКТ, так и по данным МРТ), более корректно оценивать динамику по данным одного и того же метода, так как это позволяет сопоставить большее количество признаков и точнее высказаться о динамике процесса, что приобретает особую значимость в трудных диагностических случаях, например когда были нарушены сроки приема препарата либо контрольных исследований, произведена манипуляция (например, биопсия) в сроки между исследованиями и т.д. Именно поэтому для адекватной оценки динамики также необходимо отметить важность анамнеза о предшествовавшем лечении пациента и соблюдения сроков контрольного обследования.

Нами также впервые было отмечено, что, по данным РКТ, срок достижения стабилизации дольше, что, вероятно, говорит о том, что об истинной стабилизации следует говорить именно по данным этого метода, однако дан-

ный тезис требует дальнейшего анализа на более крупной выборке. Данный вопрос может быть особо актуален для хирургов при выборе сроков проведения операции на фоне неoadьювантной терапии. Также, по данным РКТ, нами было выделено больше признаков, доступных более стандартизированной количественной оценке, что, вероятно, говорит о том, что в вопросе оценки динамики терапии ГКО деносумабом метод следует рассматривать как приоритетный.

Можно также отметить, что оценка динамики, вероятно, также в ограниченной степени возможна и по данным рентгенографии, так как выявленные изменения, по данным РКТ, — очень явные и хорошо доступны даже визуальной оценке, что, несомненно, найдет отражение также по данным рентгенографии — метода с аналогичным физическим принципом получения изображений.

Таким образом, в целом выбор метода оценки возможен в зависимости от клинической ситуации и доступности для пациента.

Следует отметить, что в вопросе оценки эффективности терапии ГКО кости деносумабом остается много нерешенных и спорных моментов: в частности нет крупных исследований на основе сопоставления данных лучевых методов и патоморфологического материала; нет шкалы оценки эффективности терапии как по данным патоморфологического, так и лучевого обследования; нет стандартного алгоритма обследования данных пациентов; место отдельных методов и методик не определено и др. Эти аспекты, безусловно, требуют дополнительного изучения.

Список литературы / References

1. Soft Tissue and Bone Tumours. Ed. by WHO Classification of Tumours Editorial Boards. 5th Edition, Lyon: IARC, 2020.
2. Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. и др. Результаты неoadьювантной терапии гигантоклеточной опухоли кости деносумабом в зависимости от локализации заболевания и объема хирургического лечения. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2021; 13 (3): 28–48. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-28-48.
Tararykova A. A., Fedenko A. A., Musaev E. R. Results of neoadjuvant therapy of giant cell tumor of the bone with denosumab depending on the localization of the disease and the volume of surgical treatment. *Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors*. 2021; 13 (3): 28–48. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-28-48.

Сведения об авторах

- Федорова Владимирова**, к.м.н., н.с., врач-рентгенолог¹.
ORCID: 0000-0002-4516-3255
- Спирин Ольга Геннадьевна**, к.м.н., врач-рентгенолог¹.
ORCID: 0000-0002-3821-9361
- Тарарыкова Анастасия Алексеевна**, к.м.н., врач-онколог¹.
ORCID: 0000-0002-5548-3295
- Сушенцов Евгений Александрович**, к.м.н., зав. хирургическим отделением № 14 (онкоортопедии)¹. ORCID: 0000-0003-3672-1742
- Кочергина Наталья Васильевна**, д.м.н., проф., в.н.с.^{1,2}
ORCID: 0000-0003-3381-0862
- Блудов Александр Борисович**, к.м.н., н.с., врач-рентгенолог¹.
ORCID: 0000-0002-0970-6144
- Щипахина Янна Александровна**, к.м.н., н.с., врач-рентгенолог¹.
ORCID: 0000-0003-2571-3894
- Батырова Гияна Саналовна**, врач-рентгенолог¹. ORCID: 0000-0002-6932-0059

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

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

Автор для переписки: Александра Владимировна Федорова.
E-mail: fedorova.ronc@gmail.com

Для цитирования: Федорова А.В., Спирин О.Г., Тарарыкова А.А., Сушенцов Е.А., Кочергина Н.В., Блудов А.Б., Щипахина Я.А., Батырова Г.С. Оценка эффективности терапии деносумабом гигантоклеточной опухоли кости по данным РКТ и МРТ (собственные результаты и обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2022; (26): 45–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-45-53>.

3. van Langevelde K., McCarthy C.L. Radiological findings of denosumab treatment for giant cell tumours of bone. *Skeletal Radiol*. 49, 1345–1358 (2020). DOI: 10.1007/s00256-020-03449-1.
4. Campanacci M., Baldini N., Boriani S., Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am United States*. 1987 Jan; 69 (1): 106–14.
5. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные наблюдения). *Успехи молекулярной онкологии*. 2015; 2 (3): 51–59. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.3.51-59.
6. Gershtein E. S., Timofeev Yu. S., Zuev A. A., Kushlinsky N. E. Ligand-receptor system RANK/RANKL/OPG and its role in primary bone neoplasms [literature analysis and own observations]. *Advances in Molecular Oncology*. 2015; 2 (3): 51–59. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.3.51-59.
7. Lopez-Pousa A., Broto J. M., Garrido T., Vazquez J. Giant cell tumour of bone: new treatments in development. *Clin Transl Oncol* 2015; 17 (6): 419–30.
8. von Borstel D, Taguibao RA, Strle NA, Burns JE. Giant cell tumor of the bone: aggressive case initially treated with denosumab and intralesional surgery. *Skeletal Radiol Germany*. 2017; 46: 571–578.
9. Hakozaki M, Tajino T, Yamada H, Hasegawa O, Tasaki K, Watanabe K, et al. Radiological and pathological characteristics of giant cell tumor of bone treated with denosumab. *Diagn Pathol England*. 2014; 9: 111.
10. Meddellin MR, Fujiwara T, Tillman RM, Jeys LM, Gregory J, Stevenson JD, et al. Prognostic factors for local recurrence in extremity-located giant cell tumours of bone with pathological fracture. *Bone Joint J England*. 2018; 100-B: 1626–1632.
11. Yi J, Lee YH, Kim SK, Kim SH, Song H-T, Shin K-H, et al. Response evaluation of giant-cell tumor of bone treated by denosumab: histogram and texture analysis of CT images. *J Orthop Sci Japan*. 2018; 23: 570–577.
12. Oguro S, Okuda S, Sugiura H, Matsumoto S, Sasaki A, Susa M, et al. Giant cell tumors of the bone: changes in image features after denosumab administration. *Magn Reson Med Sci Japan*. 2018; 17: 325–330.
13. Gaston CL, Grimer RJ, Parry M, Stacchiotti S, Dei Tos AP, Gelderblom H, et al. Current status and unanswered questions on the use of Denosumab in giant cell tumor of bone. *Clin Sarcoma Res [Internet] England*. 2016; 6: 15.
14. van der Heijden L, Dijkstra PD, Blay J-Y, Gelderblom H. Giant cell tumour of bone in the denosumab era. *Eur J Cancer England*. 2017; 77: 75–83.
15. Engellau J, Seeger L, Grimer R, Henshaw R, Gelderblom H, Choy E, Chawla S, Reichardt P, O'Neal M, Feng A, Jacobs I, Roberts ZJ, Braun A, Bach BA. Assessment of denosumab treatment effects and imaging response in patients with giant cell tumor of bone. *World J Surg Oncol*. 2018 Sep 19; 16 (1): 191. DOI: 10.1186/s12957-018-1478-3.
16. Ueda T, Morioka H, Nishida Y, et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol*. 2015; 26 (10): 2149–2154. DOI: 10.1093/annonc/mdv307.
17. Luengo-Alonso G, Mellado-Romero M, Shemesh S, Ramos-Pascua L, Pretell-Mazzini J. Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019 Oct; 139 (10): 1339–1349. DOI: 10.1007/s00402-019-03167-x.
18. Traub F, Singh J, Dickson BC, Leung S, Mohankumar R, Blackstein ME, Razak AR, Griffin AM, Ferguson PC, Wunder JS. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone. *Eur J Cancer*. 2016 May; 59: 1–12. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.006.
19. Табакаев С.А. Компьютерная томография в оценке эффективности терапии деносумабом у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости. *Канд. дисс., Томск*, 2021.
Tabakaev S. A. Computed tomography in evaluating the effectiveness of denosumab therapy in patients with giant cell tumor of the bone. *Cand. diss., Tomsk*, 2021.

Статья поступила / Received 02.08.22

Получена после рецензирования / Revised 08.09.22

Принята в печать / Accepted 12.09.22

About authors

- Fedorova Alexandra V.**, PhD Med, researcher, radiologist¹.
ORCID: 0000-0002-4516-3255
- Spirina Olga G.**, PhD Med, radiologist¹. ORCID: 0000-0002-3821-9361
- Tararykova Anastasia A.**, PhD Med, oncologist¹. ORCID: 0000-0002-5548-3295
- Sushentsov Evgeniy A.**, PhD Med, head of Surgical Dept No. 14 (Orthopedic Oncology)¹. ORCID: 0000-0003-3672-1742
- Kochergina Natalia V.**, DM Sci (habil.), professor, leading researcher^{1,2}.
ORCID: 0000-0003-3381-0862
- Bludov Alexander B.**, PhD Med, researcher, radiologist¹.
ORCID: 0000-0002-0970-6144
- Shchipakhina Yanna A.**, PhD Med, researcher, radiologist¹.
ORCID: 0000-0003-2571-3894
- Batyrova Gilyana S.**, radiologist¹. ORCID: 0000-0002-6932-0059

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Fedorova Alexandra V. E-mail: fedorova.ronc@gmail.com

For citation: Fedorova A. V., Spirina O. G., Tararykova A. A., Sushentsov E. A., Kochergina N. V., Bludov A. B., Shchipakhina Ya. A., Batyrova G. S. Assessment of denosumab treatment efficiency in patients with giant cell tumor of bone using CT and MRI (own results and literature review). *Medical alphabet*. 2022; (26): 45–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-45-53>.

Анализ ресурсной базы медицинских организаций Санкт-Петербурга в рамках оказания помощи больным со злокачественными новообразованиями с 2014 по 2019 год

В. Е. Моисеенко¹, С. А. Попов¹, А. В. Павловский¹, Д. А. Гранов¹, Н. И. Вишняков², Л. В. Кочорова², И. В. Додонова², В. В. Хижа³, А. В. Язенок³, Т. В. Яковенко⁴

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

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

³СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

По данным федерального канцер регистра, в России продолжается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями. Перед системой здравоохранения Санкт-Петербурга поставлена задача по улучшению показателей лечения неоплазий. Основными задачами для достижения поставленных целей являются повышение обеспеченности кадрами разных уровней системы здравоохранения, а также укомплектованность специализированных медицинских учреждений, оказывающих помощь больным со злокачественными новообразованиями. Целью исследования является проведение оценки ресурсной базы медицинских организаций Санкт-Петербурга в рамках оказания специализированной стационарной помощи больным, страдающим злокачественными новообразованиями. Данные ресурсной базы системы оказания специализированной онкологической помощи в Санкт-Петербурге изучены за период 2014–2019 годов. Показатель укомплектованности должностей врачей-онкологов в стационарном звене физическими лицами имел значительный прирост за проанализированный период, также отмечено снижение коэффициента совместительства сотрудников и отмечается увеличение числа онкологических коек в Санкт-Петербурге.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественные новообразования, ресурсы системы здравоохранения, кадры в здравоохранении.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of resource base of medical organizations in Saint Petersburg for patients with malignant tumors in 2014–2019

V. E. Moiseenko¹, A. V. Pavlovsky¹, D. A. Granov¹, N. I. Vishnyakov², L. V. Kochorova², I. V. Dodonova², V. V. Khizha³, A. V. Yazenok³, T. V. Yakovenko⁴

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

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

³Medical Information and Analytical Centre, Saint Petersburg, Russia

⁴North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

In developed countries, there is a steady increase in the incidence of malignant neoplasms. The health care system of St. Petersburg is tasked with improving the rates of treatment of malignant neoplasms. The main tasks for achieving the goals are to increase the availability of personnel at different levels of the health care system, as well as the staffing of specialized medical institutions that provide care to patients with malignant neoplasms. The purpose of this study is to assess the resource base of medical organizations in St. Petersburg as part of the provision of specialized inpatient care for patients suffering from malignant neoplasms. The data of the resource base of the system for the provision of specialized oncological care in St. Petersburg were studied for the period from 2014 to 2019. The indicator of the staffing of oncologist posts in the inpatient link with individuals had a significant increase over the analyzed period, a decrease in the number of employees was also noted, and an increase in the number of oncological beds in St. Petersburg.

KEYWORDS: malignant neoplasms, resources of the health care system, personnel in health care.

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

Введение

В развитых странах наблюдается неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) различной локализации. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2018 году в мире было

зарегистрировано 18,1 миллиона случаев ЗНО различных локализаций и 9,6 миллиона смертей от неоплазий [1]. В 2019 году показатель распространенности ЗНО среди населения Российской Федерации (РФ) в 2019 году составил 2675,4 случая на 100 тысяч человек, что выше

уровня 2009 года на 41 %. В 2019 году в РФ от ЗНО умерли 29940 человек [2]. В Санкт-Петербурге с 1970 по 2018 год абсолютное число новых случаев ЗНО увеличилось в 2,5 раза (с 10,5 до 25,9 тысячи) [3]. Рост абсолютных чисел можно связать с продолжающимся ростом численности населения города, составляющим на 01.01.2021 5384 342 гражданина. Рост грубых показателей также связан с процессом старения населения и естественной миграцией населения. Одними из наиболее важных составляющих, направленных на оптимизацию оказания специализированной онкологической помощи пациентам с ЗНО, являются повышение обеспеченности кадрами разных уровней системы здравоохранения, укомплектованность и увеличения показателя оборота койки, на которой оказывается помощь больным с ЗНО [3]. Для увеличения эффективности оказания медицинской помощи, а также для совершенствования существующих программ в рамках проектов системы здравоохранения РФ и Санкт-Петербурга необходимо проведение оценки ресурсной базы медицинских организаций Санкт-Петербурга в рамках оказания специализированной стационарной помощи больным онкологического профиля.

Цель исследования: провести оценку ресурсной базы медицинских организаций Санкт-Петербурга в рамках оказания специализированной стационарной помощи больным, страдающими ЗНО, в период 2014–2019 годов.

Материалы и методы

Медико-статистические данные о состоянии ресурсной базы системы оказания специализированной онкологической помощи в Санкт-Петербурге изучены за период 2014–2019 годов. Для анализа использованы данные из статистических сборников ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, книги «Состояние онкологической помощи населению России» под ред. А. Д. Каприна, формы № 30 «Сведения об учреждении здравоохранения», форм № 7, 12, характеризующих онкологическую службу, предоставленных СПб ГБУЗ «Медицинский информационно аналитический центр». Анализ тенденций динамики показателей проводился с использованием расчетов показателей динамического ряда – показателей наглядности, темпов роста и прироста.

Результаты и их обсуждение

Специализированная (в том числе высокотехнологичная) медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами, химиотерапевтами в онкологических диспансерах или медицинских организациях, имеющих лицензию и соответствующую материально-техническую базу. В Санкт-Петербурге ведущими учреждениями, оказывающими медицинскую помощь, за проанализированный период являлись Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова Минздрава России, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова

Минздрава России, онкологический диспансер Московского района. В этих учреждениях специализированная онкологическая помощь оказывается как в стационарных условиях, так и условиях дневного стационара. В Санкт-Петербурге также функционируют медицинские организации, осуществляющие паллиативную и симптоматическую помощь пациентам с ЗНО. По данным управления Федеральной службы государственной статистики по Санкт-Петербургу и Ленинградской области, численность врачей в 2019 году в Санкт-Петербурге составила 45822 (84,9 на 10 тысяч) человек. В 2019 году в специализированных медицинских организациях Санкт-Петербурга число штатных должностей врачей-онкологов составило 667,25 единицы (прирост штатных единиц по сравнению с 2014 годом составил 30,1 %) [4]. За проанализированный период штат врачей-онкологов стационарного и амбулаторного звеньев в Санкт-Петербурге изменился незначительно – показатель укомплектованности снизился с 88,1 до 83,7 %. Убыль показателя составила 5,0 %, а наибольший темп снижения (5,9 %) наблюдался в 2019 году. В РФ показатель укомплектованности штатов врачами-онкологами амбулаторного звена составил в 2019 году 83,7 %. Показатель укомплектованности физическими лицами должностей врачей-онкологов в амбулаторном звене Санкт-Петербурга увеличился: с 72,4 % в 2014 до 83,9 % в 2019 году (прирост – 15,9 %). Тенденция роста данного показателя способствовала снижению коэффициента совместительства в медицинских организациях города с 1,2 до 1,0. За проанализированный период отмечен рост числа штатных должностей врачей-онкологов амбулаторного звена на 10 тысяч жителей города на 49,7 единицы – с 512,75 в 2014 до 667,25 – в 2019 году. Укомплектованность должностей врачей-онкологов стационаров при этом снизилась с 90,5 % в 2014 до 88,2 % – в 2019 году. Убыль данного показателя составила 2,5 %. Показатель укомплектованности должностей врачей-онкологов в стационарном звене физическими лицами имел значительный прирост – до +28,9 %: с 78,2 % в 2014 до 100,0 % – в 2019 году. Темп прироста был наибольшим в 2015 году и составил +16,9 %. Коэффициент совместительства в стационарах при этом снизился с 1,2 до 1,0 в 2015 году и оставался неизменным до 2019 года (табл. 1).

Из всех врачей-онкологов, работающих в онкологической службе Санкт-Петербурга как в стационарном, так и в амбулаторном звене, по состоянию на 2019 год, квалификационные категории имели 34,6 %, из них 22,3 % – высшую категорию, 7,1 % – первую категорию и 5,2 % – вторую. Оставшиеся 65,4 % врачей-онкологов не имели категорий, то есть большинство из них работали по специальности менее 5 лет. Доля врачей-онкологов, имеющих высшую категорию, при этом снизилась по сравнению с 2015 годом на 5,7 %.

В целом за период 2014–2019 годов число онкологических коек в медицинских организациях РФ в абсолютных числах возросло на 3,6 % (с 34936 в 2014 до 36186 в 2019 году) [4]. Показатель обеспеченности онкологическими койками в Санкт-Петербурге (на 10 тысяч жителей) оставался на протяжении изученного периода практически неизменным (2,40 в 2014 и 2,47 в 2019 году) [4].

В Санкт-Петербурге число коек онкологического профиля в абсолютном выражении увеличилось с 2016 в 2014 до 2137 в 2019 году. Прирост показателя за 6 лет составил

Таблица 1
Динамика показателей кадрового состава врачей-онкологов Санкт-Петербурга в 2014–2019 годах

Врачи-онкологи амбулаторного звена						
Год	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Штатные должности (на 10 тысяч жителей)	512,75	517,75	551,00	569,50	599,25	667,25
Занятые должности (на 10 тысяч жителей)	452,00	456,75	477,50	509,50	532,50	558,75
Физические лица, абс.	371	422	439	489	516	560
Укомплектованность должностями, %	88,10	88,20	86,70	89,50	88,90	83,70
Укомплектованность физическими лицами, %	72,40	81,50	79,70	85,90	86,10	83,90
Коэффициент совместительства	1,20	1,10	1,10	1,00	1,00	1,00
Врачи-онкологи стационарного звена						
Год	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Штатные должности (на 10 тысяч жителей)	287,75	279,00	295,75	306,25	304,50	337,50
Занятые должности на 10 тысяч жителей)	260,50	254,50	266,25	289,50	290,00	297,75
Физические лица, абс.	225	255	269	305	304	340
Укомплектованность должностями, %	90,50	91,20	90,00	94,50	95,20	88,20
Укомплектованность физическими лицами, %	78,20	91,40	91,00	99,60	99,80	100,00
Коэффициент совместительства, %	1,20	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

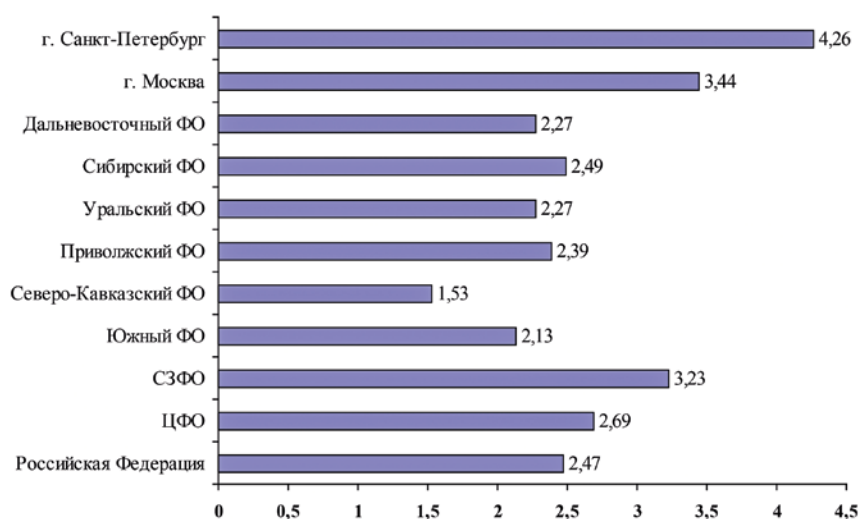


Рисунок 1. Показатель числа онкологических койек на 10 тысяч населения в федеральных округах.

6%. Стоит отметить, что данный показатель в расчете на тысячу случаев вновь выявленных ЗНО составил 93,3 койки в 2014 и 78,9 – в 2019 году. Убыль показателя за 6 лет составила 15,9%. В 2019 году показатель обеспеченности койками онкологического профиля в государственных стационарах Санкт-Петербурга составил 4,26 на 10 тысяч жителей, что оказалось в 2 раза выше среднего показателя по стране. Наиболее низкий показатель числа онкологических койек на 10 тысяч жителей зарегистрирован в Северо-Кавказском федеральном округе (1,53 на 10 тысяч жителей), а наиболее высокие показатели отмечены в Москве и Санкт-Петербурге – 3,44 и 4,26 на 10 тысяч жителей соответственно [4] (рис. 1).

На протяжении проанализированного периода число пролеченных больных на койках онкологического профиля в Санкт-Петербурге возросло с 61 642 больных в 2014 до 84 471 – в 2019 году (табл. 2).

Максимальный темп прироста числа пролеченных больных (13,2%) отмечался в 2019 году, что можно связать с началом региональной программы «Борьба

с онкологическими заболеваниями», направленной на повышение ранней выявляемости онкологических заболеваний и доступности специализированной онкологической помощи [3].

Несмотря на прирост числа пролеченных онкологических больных за изученный период времени, наблюдалось снижение средней длительности работы койки онкологического профиля в Санкт-Петербурге: с 369,9 дня в 2014 до 357,0 – в 2019 году. Темп убыли за данный период составил 3,5%. Необходимо отметить, что средняя длительность работы онкологической койки в среднем по стране в 2019 году составила 329,4 дня. На фоне снижения среднегодовой занятости койки онкологического профиля для населения Санкт-Петербурга наблюдалось и снижение средней длительности пребывания больного на койке с 12,1 дня в 2014 до 9,0 дня в 2019 году. Показатель темпа убыли за проанализированный период составил –25,6%. Снижение средней длительности пребывания больного на койке способствовало росту оборота койки. Увеличение оборота койки составило в 2014 году 30,6 дня и 39,5 – в 2019-м. Прирост показателя за 6 лет равен 29,1%. Также стоит отметить,

Таблица 2
Динамика числа пролеченных больных на койках онкологического профиля в Санкт-Петербурге в 2014–2019 годах

Год	Число пролеченных больных	Абсолютный прирост	Показатель наглядности, %	Показатель роста, %	Темп прироста, %
2014	61 642	–	100,0	100,0	–
2015	68 524	–	111,2	111,2	11,2
2016	70 221	1 697	113,9	102,5	2,5
2017	69 837	–384	113,3	99,5	0,5
2018	74 632	4 795	121,1	106,9	6,9
2019	84 471	9 839	137,0	113,2	13,2

что оборот онкологической койки в среднем по России составил 40,2, а показатель средней длительности лечения больных на онкологических койках – 8,2 дня (рис. 2).

Заключение

Существующая система оказания специализированной помощи определяет функции всех звеньев онкологической службы города. На основании проанализированных данных можно сделать вывод о том, что койки стационаров, оказывающих специализированную помощь жителям СПб, страдающих ЗНО, работают с некоторой перегрузкой. Установлены высокие кадровые возможности для оказания медицинской помощи онкологическим пациентам – показатель укомплектованности должностей врачей-онкологов в стационарном звене физическими лицами имел значительный прирост за проанализированный период при снижении коэффициента совместительства сотрудников.

Список литературы / References

1. J Ferlay, M Colombet, I Soerjomataram, C Mathers, D M Parkin, M Piñeros, A Znaor, F Bray. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15; 144 (8): 1941–1953. DOI: 10.1002/ijc.31937.



Рисунок 2. Динамика средней длительности пребывания больного на койках онкологического профиля в днях и оборота койки в Санкт-Петербурге в 2014–2019 годах.

2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. Илл. 239 с.
Ed. A. D. Kaprina, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. The state of oncological care for the population of Russia in 2019. Moscow: MNI OI n.a. P. A. Herzen – a branch of NMRC of Radiology, 2020. Ill. 239 p.
3. Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 28.06.2019 № 21-рп «Об утверждении региональной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/560524459>.
Decree of the Government of St. Petersburg dated June 28, 2019 No. 21-rp 'On approval of the regional program Fight against cancer' [Electronic resource]. Access mode: <http://docs.cntd.ru/document/560524459>
4. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Статистический сборник. М.: ЦНИИО и ИЗ, 2020. 56 с.
Resources and activities of medical healthcare organizations. Statistical collection. M.: Central Research Institute of Health Organization and Informatization, 2020. 56 p.

Статья поступила / Received 11.01.22
Получена после рецензирования / Revised 02.03.22
Принята в печать / Accepted 12.08.22

Сведения об авторах

Моисеенко Владислав Евгеньевич, к.м.н., врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2¹. E-mail: tmpr@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5058-8821
Попов Сергей Александрович, к.м.н., врач-хирург, зав. отделением хирургии № 2¹. E-mail: spsergey@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5058-8821
Павловский Александр Васильевич, д.м.н., г.н.с. ¹. E-mail: prof.pavlovskiy@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3994-1329
Гранов Дмитрий Анатольевич, д.м.н., проф., акад. РАН, науч. рук. ¹. E-mail: d.granov@gmail.ru. ORCID: 0000-0002-8746-8452
Вишняков Николай Иванович, д.м.н., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением². E-mail: orgzdrav@mail.ru. SPIN: 6875-6896. ORCID: 0000-0003-4975-9766
Кочорова Лариса Валерьевна, д.м.н., проф. кафедры общественного здоровья и здравоохранения². E-mail: larisakochorova@ispgbmu.ru. SPIN: 5332-1103. ORCID: 0000-0002-9016-8602
Додонова Инна Владимировна, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения². E-mail: dodonova@ispgbmu.ru. SPIN: 7483-5108. ORCID: 0000-0001-9258-4389
Хижва Валентин Васильевич, к.м.н., зав. отделом медицинской статистики опухолевых заболеваний³. E-mail: apink1@mail.ru
Язенко Аркадий Витальевич, д.м.н., доцент, директор³. E-mail: ayazenok@yandex.ru
Яковенко Тарас Васильевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии⁴. E-mail: jakovenko.t@szgmu.ru

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
³СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург
⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Моисеенко Владислав Евгеньевич. E-mail: tmpr@inbox.ru

About authors

Moiseenko Vladislav E., PhD Med, surgeon, oncologist at Dept of Surgery No. 2¹. E-mail: tmpr@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5058-8821
Popov Sergey A., PhD Med, surgeon, head of Dept of Surgery No. 2¹. E-mail: spsergey@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5058-8821
Pavlovsky Alexander V., DM Sci (habil.), chief researcher¹. E-mail: prof.pavlovskiy@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3994-1329
Granov Dmitry A., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, scientific director¹. E-mail: d.granov@gmail.ru. ORCID: 0000-0002-8746-8452
Vishnyakov Nikolai I., DM Sci (habil.), director of Dept, professor at Dept of Public Health and Healthcare². E-mail: orgzdrav@mail.ru. SPIN: 6875-6896. ORCID: 0000-0003-4975-9766
Kochorova Larisa V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Public Health and Healthcare². E-mail: larisakochorova@ispgbmu.ru. SPIN: 5332-1103. ORCID: 0000-0002-9016-8602
Dodonova Inna V., assistant at Dept of Public Health and Healthcare². E-mail: dodonova@ispgbmu.ru. SPIN: 7483-5108. ORCID: 0000-0001-9258-4389
Khizha Valentin V., PhD Med, head of Dept of Medical Statistics of Tumor Diseases³. E-mail: apink1@mail.ru
Yazenok Arkady V., DM Sci (habil.), associate professor, director³. E-mail: ayazenok@yandex.ru
Yakovenko Taras V., PhD Med, associate professor at Dept of Hospital Surgery⁴. E-mail: jakovenko.t@szgmu.ru

¹Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academician A.M. Granov, Saint Petersburg, Russia
²First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia
³Medical Information and Analytical Centre, Saint Petersburg, Russia
⁴North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Moiseenko Vladislav E. E-mail: tmpr@inbox.ru

Для цитирования: Моисеенко В.Е., Попов С.А., Павловский А.В., Гранов Д.А., Вишняков Н.И., Кочорова Л.В., Додонова И.В., Хижва В.В., Язенко А.В., Яковенко Т.В. Анализ ресурсной базы медицинских организаций Санкт-Петербурга в рамках оказания помощи больным со злокачественными новообразованиями с 2014 по 2019 год. Медицинский алфавит. 2022; (26): 54–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-54-57>

For citation: Moiseenko V.E., Popov S.A., Pavlovsky A.V., Granov D.A., Vishnyakov N.I., Kochorova L.V., Dodonova I.V., Khizha V.V., Yazenok A.V., Yakovenko T.V. Analysis of resource base of medical organizations in Saint Petersburg for patients with malignant tumors in 2014–2019. *Medical alphabet*. 2022; (26): 54–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-54-57>.

Эффективность комбинации лenvатиниба с пембролизумабом в первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака

Е. И. Копыльцов¹, В. А. Водолазский¹, М. В. Скорая², В. В. Козлов²

¹БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск

²БУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

В лечении метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) в связи с обнадеживающими результатами недавних исследований все большее признание получают комбинированные режимы таргетной и иммунной терапии в первой линии. Комбинации уже включены в международные клинические рекомендации как предпочтительные варианты лечения пациентов мПКР. В частности, лenvатиниб с пембролизумабом продемонстрировал высокую эффективность по показателям достижения полного ответа, выживаемости без прогрессирования при приемлемом профиле токсичности. Все нежелательные явления на фоне данной терапии предсказуемы и хорошо поддаются контролю. Мы сообщаем о собственном опыте применения лenvатиниба с пембролизумабом на примере двух клинических случаев пациентов с мПКР промежуточного прогноза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический почечно-клеточный рак, мПКР, комбинированные режимы, лenvатиниб, пембролизумаб, эффективность, токсичность, полный ответ, качество жизни.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ. Статья выпущена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Effectiveness of combination of lenvatinib and pembrolizumab in first line therapy of metastatic renal cell carcinoma

E. I. Kopyltsov¹, V. A. Vodolazskiy¹, M. V. Skoraya², V. V. Kozlov²

¹Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia

²Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

Due to the promising results of recent trials in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC) multi-drug regimens combining immunotherapy and targeted therapy in the first line are increasingly recognized. The combinations are already included in international clinical guidelines as preferred treatment options for patients with mRCC. In particular, combination of lenvatinib and pembrolizumab demonstrated high efficacy in terms of achieving a complete response, progression-free survival with a manageable toxicity profile. All adverse events on this therapy are predictable and quite well controlled. We report on our own experience of using lenvatinib plus pembrolizumab combination therapy on the example of two clinical cases of patients with intermediate prognosis mRCC.

KEYWORDS: metastatic renal cell carcinoma, mRCC, combination regimens, lenvatinib, pembrolizumab, efficacy, toxicity, complete response, quality of life.

CONFLICT OF INTEREST. The article was published with the financial support of Eisai Co. The authors are solely responsible for the content of the article and editorial decisions.

Введение

По данным недавних регистрационных исследований III фазы CLEAR, JAVELIN Renal 101, KEYNOTE-426, CheckMate 9ER, CheckMate 214, комбинированные режимы терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) продемонстрировали преимущество по эффективности над монотерапией сунитинибом в первой линии [1–5]. Особое внимание привлекает опция лenvатиниба с пембролизумабом, зарекомендовавшая себя как одна из наиболее перспективных комбинаций с хорошим профилем безопасности. В соответствии с результатами CLEAR данная комбинированная терапия позволила достичь у пациентов с мПКР таких высоких показателей частоты объективных ответов (ЧОО), выживаемости без

прогрессирования (ВБП), частоты полного ответа, какие еще не регистрировались при применении других комбинаций [4]. Лenvатиниб с пембролизумабом включены в качестве режима предпочтения первой линии терапии у пациентов с мПКР в международные клинические рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная комплексная онкологическая сеть), версии 2.2023, ESMO 2021 (European Association of Urology – Европейская ассоциация урологов), RUSSCO 2022 (Russian Society of Clinical Oncology – Российское общество клинической онкологии), в проект клинических рекомендаций Минздрава России по раку паренхимы почки 2022 года [6–12].



Рисунок 1. Пациентка А., 1945 г.р. МСКТ ОГК (октябрь 2018 года): таргетные очаги в сегментах S1/2 левого легкого (12 × 11 мм).



Рисунок 2. Пациентка А., 1945 г.р. МСКТ ОГК (октябрь 2018 года): левый бронхопульмональный лимфатический узел (12 × 16 мм).

Кроме проспективных исследований III фазы, научный интерес представляют и данные реальной клинической практики (real-world data, RWD), позволяющие получить более широкое представление об эффектах и переносимости терапии, расширяя тем самым доказательную базу [13–15]. Представляем собственный опыт применения комбинации ленватиниба и пембролизумаба у пациентов с мПКР в условиях реальной клинической практики на примере двух клинических случаев.

Клинический случай 1

Пациентка А., 1945 года рождения. Наследственность не отягощена. Вредные привычки отрицает. Диагноз: опухоль левой почки, pT3aN0M1, стадия IV, метастазы в легкие. Прогноз по шкале MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – Мемориальный онкологический центр Слоан-Кеттеринг): средний риск, промежуточный прогноз. Сопутствующая патология: контролируемая артериальная гипертензия, дислипидемия, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), миксома сердца. Жалобы: дискомфорт в послеоперационной области.

Анамнез заболевания

В сентябре 2018 года у пациентки случился приступ гематурии.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) 20.09.2018: выявлена опухоль левой почки.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) 26.09.2018: обнаружены метастатические поражения легких.

Оперативное вмешательство: 30.09.2018 выполнена лапароскопическая левосторонняя нефрэктомия.

Гистологическое заключение по данным операционного материала: светлоклеточная карцинома почки (почечно-клеточный рак [ПКР], светлоклеточный вариант), G4, с началом инвазии в капсулу без полного ее прорастания, прорастает в лоханку, врастает в паралоханочную клетчатку, в просвете сосудов опухолевые эмболы). В итоге поставлен диагноз опухоли левой почки IV стадии pT3aN0M1, метастазы в легкие, среднего риска, промежуточного прогноза по MSKCC.

Скрининг (данные 2018 года)

Лабораторные показатели: повышение трансаминаз (Grade 1), повышение холестерина (Grade 1), бессим-

птомное повышение амилазы (Grade 2), бессимптомное повышение липазы (Grade 3), незначительное повышение креатинина и мочевины. В остальном без особенностей.

Электрокардиография (Эхо-КГ): фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) – 62 %.

МСКТ головного мозга, шеи, органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП) и малого таза (МТ):

- в паренхиме легких определяются диффузно расположенные очаговые уплотнения размерами от 4 × 5 до 12 × 11 мм. Наибольший очаг – в S1/2 слева размерами 12 × 11 мм (рис. 1);
- правый бронхопульмональный лимфатический узел размерами 12 × 15 мм;
- левый бронхопульмональный лимфатический узел 25 × 16 мм (рис. 2).

Комбинированная терапия первой линии

С учетом анамнеза заболевания и группы прогноза по MSKCC пациентке с 15.11.2018 была назначена терапия комбинацией ленватиниба с пембролизумабом: ленватиниб 20 мг внутрь ежедневно + пембролизумаб 200 мг раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

- Пембролизумаб: с 15.11.2018 по 26.11.2020 – 200 мг, 35 циклов.
- Ленватиниб: с 15.11.2018 по 06.02.2019 – 20 мг, раз в день;
- с 07.02.2019 по 16.06.2019 – 14 мг, раз в день (гипонатриемия Grade 3);
- с 17.06.2019 по 09.02.2022 – 10 мг раз в день (гипопротеинемия Grade 3).

Контрольные точки

Контрольная точка оценки опухолевого процесса – на 108-й неделе терапии.

Таргетные очаги

За 108 недель метастазы в сегментах S1/2 левого легкого показали частичный ответ по критериям RECIST 1.1, уменьшение на 46%, уменьшение очага с 12 × 11 мм до 3 × 5 мм (рис. 1, 3).

Левый бронхопульмональный лимфоузел уменьшился за этот период с 25 × 16 до 13 × 10 мм (рис. 2, 4).



Рисунок 3. Пациентка А., 1945 г.р. МСКТ ОГК (декабрь 2018 года): таргетные очаги в сегментах S1/2 левого легкого (3 × 5 мм).



Рисунок 4. Пациентка А., 1945 г.р. МСКТ ОГК (декабрь 2018 года): левый бронхопульмональный лимфатический узел (13 × 10 мм).

Частичный ответ у пациентки сохранялся до 109-й недели. На 109-й неделе было зарегистрировано прогрессирование за счет увеличения очага в левом легком. Пациентка продолжала лечиться через прогрессию. На 169-й неделе было зарегистрировано повторное прогрессирование в виде новых очагов в головном мозге.

Нетаргетные очаги

В течение всего периода без прогрессирования или полного ответа.

Продолжительность терапии – 38 месяцев.

- В феврале 2022 года у пациентки появилась неврологическая симптоматика (затруднения в речи: с трудом подбирала слова, долго не могла сформулировать мысль, а также слабость в правой половине тела).
- МРТ ГМ – выявлено образование в левой лобной доле размерами до 13 мм.
- В связи с гиперкреатинемией, низким клиренсом креатинина какого-либо другого медикаментозного лечения не получала. В настоящее время пациентке планируется удаление метастатического очага ГМ в нейрохирургическом центре. До настоящего времени существенного прогрессирования со слов пациентки не произошло.

Нежелательные явления (НЯ)

На фоне комбинированной терапии пембролизумабом и лenvатинибом у пациентки были выявлены следующие НЯ, достигающие III степени токсичности по CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events – критерии оценки степени тяжести НЯ):

- ухудшение гиперхолестеринемии (III степень), ухудшение гипертриглицеридемии (III степень);
- гиперкреатинемия (II степень);

- гипокалиемия (I степень), гипонатриемия (III степень) – потребовалось снижение дозы;
- протеинурия (II степень);
- анемия (II степень), лимфоцитопения (III степень), тромбоцитопения (II степень);
- гипоальбуминемия (II степень) и гипопроteinемия (II степень);
- повышение ТТГ (II степень) – гормонозаместительная терапия;
- повышение щелочной фосфатазы (III степень);
- удлинение интервала QTc (III степень);
- физическая слабость (III степень).

У данной пациентки ЧО на фоне терапии комбинацией лenvатиниба и пембролизумаба был достигнут через 8 недель от момента начала терапии. Профиль токсичности на фоне проводимого лечения являлся относительно благоприятным, без каких-либо неожиданных НЯ. Продолжительность терапии составила 38 месяцев, продолжительность жизни – более 3 лет, пациентка продолжает жить с хорошим качеством жизни, при этом контроль заболевания сохраняется в течении длительного промежутка времени.

Клинический случай 2

Пациентка 3., 1955 года рождения. Наследственность неотягощена. Вредные привычки отрицает. Диагноз: злокачественное новообразование (ЗНО) правой почки, T3aN0M0, стадия III. Прогноз по шкале IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – база данных Международного консорциума метастатической почечно-клеточной карциномы) – промежуточный прогноз.

Таблица 1

Пациентка А., 1945 г.р. Динамика ответа таргетных очагов на фоне проводимой терапии

	Скрининг	8-я нед. ЧО = 39%	16-я и 24-я нед. ЧО = 43%	32-я и 40-я нед. ЧО = 50%	48-я нед. ЧО = 46%	56–108-я нед. ЧО = 46%	109-я нед. неподтвержденное ПЗ	115-я нед. – ПЗ Лечение через ПЗ	133 нед. – ЧО	Нед 169 – МТС ГМ
МТС в S1/2 левого легкого	12 × 11	3 × 6	3 × 6	3 × 6	3 × 5	3 × 5	6 × 10	6 × 10	6 × 9	До 10
Левый бронхопульмональный лимфоузел	25 × 16	16 × 11	15 × 10	15 × 8	16 × 10	13 × 10	12 × 10	12 × 11	Четко не дифференцировано	Четко не дифференцировано

Примечание: ГМ – головной мозг, МТС – метастазы, ЧО – частичный ответ, ПЗ – прогрессирование заболевания.

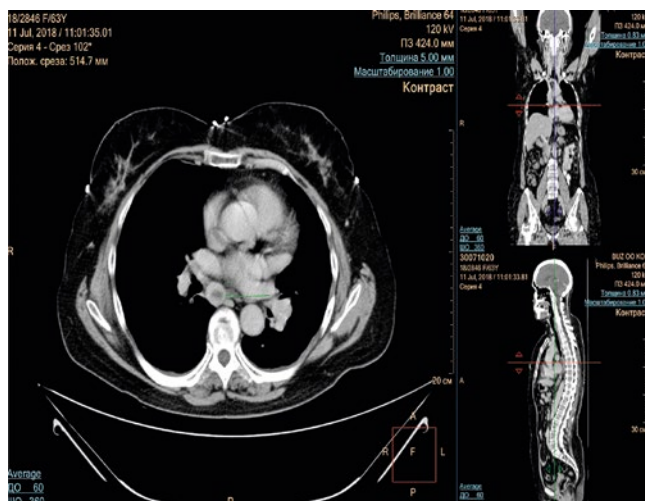


Рисунок 5. Пациентка 3., 1955 г.р. МСКТ ОГК (июнь 2018 года): целевой очаг (TL1 – бифуркационный лимфоузел, 27 × 17 мм).

Сопутствующая патология: АГ, II ст.; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I, NYHA I (NYHA, New York Heart Association Functional Classification – функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); ЖКБ вне обострения. Анемия I степени тяжести – Grade I (лабораторно). Соматический статус: ECOG I (индекс Карновского – 80%; жалобы на слабость). Жалобы: слабость.

Анамнез заболевания

УЗИ ОБП (2013): случайная находка в виде образования правой почки.

МСКТ: обнаружена опухоль правой почки размерами 70 × 45 мм.

Оперативное вмешательство: в Омском онкодиспансере 22.03.2013 была выполнена правосторонняя нефрэктомия.

Гистологическое заключение, по данным операционного материала: светлоклеточный ПКР.

В итоге был поставлен диагноз: светлоклеточный ПКР правой почки III стадии, T3aN0M0, клиническая группа III, промежуточный риск по IMDC. Дополнительное лечение не проводилось ввиду нецелесообразности.

Скрининг (данные 2018 года)

Пациентка находилась под динамическим наблюдением с 2013 по 2018 год.

Рентгенография ОГК: заподозрено наличие образований в легких.

МСКТ ОГК 27.06.2018: множественные метастазы в легких и грудных лимфоузлах.

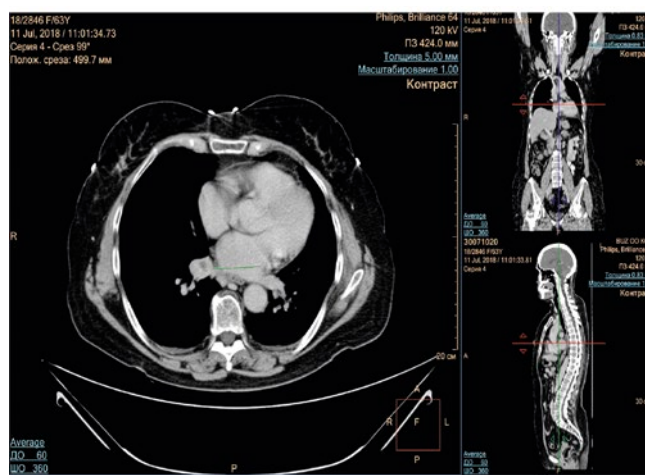


Рисунок 6. Пациентка 3., 1955 г.р. МСКТ ОГК (июнь 2018 года): целевой очаг (TL2 – правый бронхопульмональный лимфоузел, 22 × 17 мм).



Рисунок 7. Пациентка 3., 1955 г.р. МСКТ ОГК (июнь 2018 года): нетаргетные множественные очаги в легких (не более 5 мм).

В ходе скрининга были выявлены два целевых очага:

- TL1 – бифуркационный лимфоузел (27 × 17 мм) (рис. 5);
- TL2 – правый бронхопульмональный лимфоузел (22 × 17 мм) (рис. 6).

Нетаргетные очаги: множественные очаги в легких, не превышающие 5 мм (рис. 7).

Комбинированная терапия первой линии

По шкале IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) – один критерий (промежуточный прогноз) (табл. 2).

Таблица 2
Пациентка 3., 1955 г.р. Критерии оценки по шкале IMDC (D. Heng, 2010)

Параметр	Критерий	Наличие
Оценка статуса активности по шкале Карновского	Менее 80%	Нет (индекс Карновского 80%; жалобы на слабость)
Концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови	Более 10 мг/дл	Нет
Уровень гемоглобина	Менее 13 г/дл	Да
Время от момента постановки диагноза до начала лекарственной терапии	Менее 1 года	Нет
Уровень нейтрофилов	Выше верхней границы нормы	Нет
Число тромбоцитов	Выше верхней границы нормы	Нет

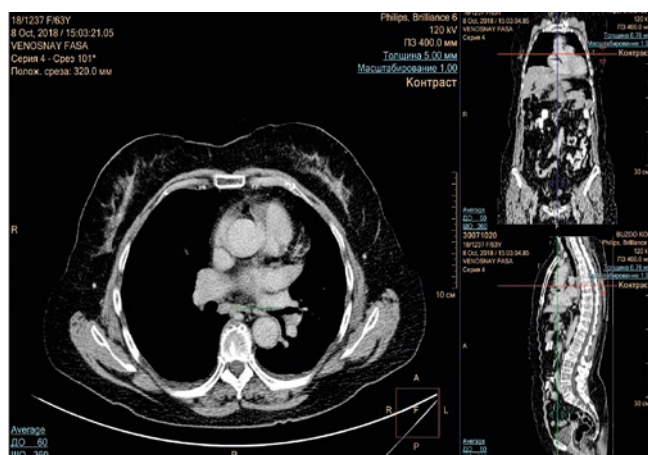


Рисунок 8. Пациентка 3., 1955 г.р. МСКТ ОГК (октябрь 2018 года): TL1 – бифуркационный лимфоузел стал непатологическим.

С учетом анамнеза заболевания и группы прогноза по IMDC пациентке с 08.08.2018 была назначена терапия комбинацией ленватиниба с пембролизумабом: ленватиниб 20 мг ежедневно + пембролизумаб 200 мг в виде внутривенной инфузии.

С 08.08.2018 по 27.07.2020 пациентка получила 35 циклов пембролизумаба. Ленватиниб пациентка продолжает принимать до сих пор в монорежиме (на момент 20.05.2022 – 66 циклов).

Контрольные точки

Первая контрольная точка оценки опухолевого процесса – на 8-й неделе терапии (МСКТ 08.10.2018):

Таргетные очаги

Лимфоузлы стали непатологическими по RECIST 1.1 (рис. 8, 9).

Нетаргетные очаги

В легких – без значимой динамики.
Новых очагов нет.

Таким образом, уже через 8 недель с момента начала терапии был достигнут частичный ответ по RECIST 1.1.

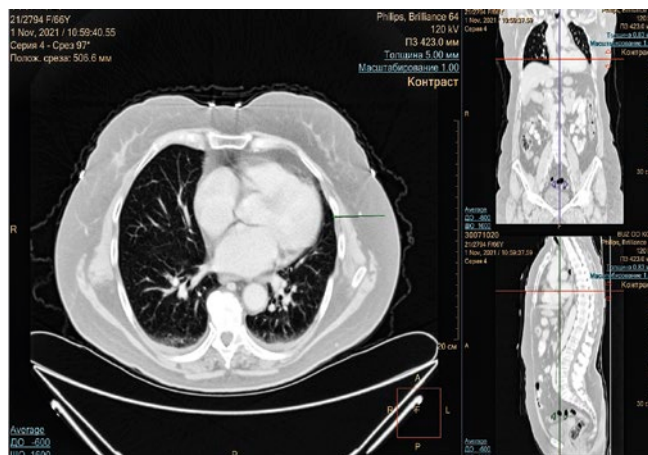


Рисунок 10. Пациентка 3., 1955 г.р. МСКТ ОГК (ноябрь 2021 года): нетаргетные очаги – множественные очаги в легких перестали определяться.

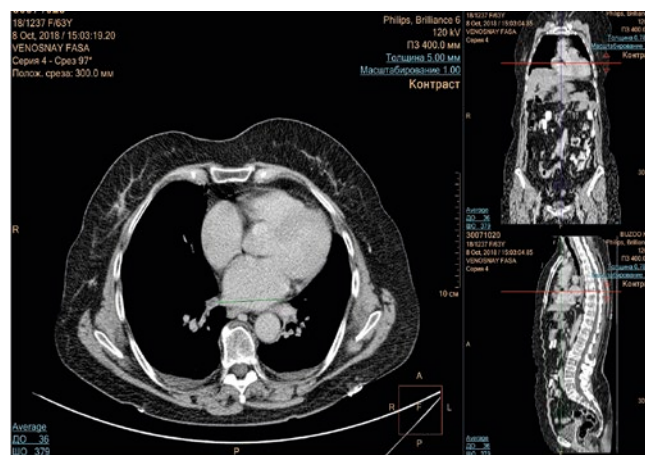


Рисунок 9. Пациентка 3., 1955 г.р. МСКТ ОГК (октябрь 2018 года): TL2 – правый бронхопульмональный лимфоузел стал непатологическим.

Конечная контрольная точка оценки опухолевого процесса – на 168-й неделе терапии (МСКТ ОГК от 01.11.2021).

Нетаргетные очаги

У пациентки зафиксирован полный ответ: нетаргетные очаги в легких перестали определяться (рис. 10).

У пациентки сохраняется полный ответ по RECIST 1.1 до настоящего времени. Продолжительность полного ответа на 20.05.2022 – 29 недель, общего объективного ответа – 197 недель (почти 4 года).

Нежелательные явления (НЯ)

На фоне комбинированной терапии пембролизумабом и ленватинибом у пациентки были выявлены НЯ, практически все из которых достигали I–II степени токсичности по СТСАЕ и не приводили к прекращению лечения, не требовали редукции дозы:

- гипотиреоз (II степень) – пациентка с 2018 года на заместительной терапии L-тироксинном;
- транзиторные повышения уровня креатинина (I–II степень);
- отеки;
- бессимптомное повышение амилазы и липазы (II–III степень) без явлений панкреатита;
- дислипидемия – требовалась коррекция статинами;
- кожный зуд.

У данной пациентки частичный ответ (ЧО) на фоне терапии комбинацией ленватиниба и пембролизумаба был достигнут через 8 недель с момента начала терапии, полный ответ был достигнут на 168-й неделе терапии. Профиль токсичности на фоне проводимого лечения относительно благоприятен, лечение переносится удовлетворительно, сохраняется хорошее качество жизни (ECOG 1). Продолжительность терапии составляет 197 недель, общая продолжительность жизни пациентки от момента постановки диагноза – 9 лет, из них 4 года с генерализованным опухолевым процессом. Таким образом, применение комбинации ленватиниба с пембролизумабом позволяет добиться длительного контроля опухолевого процесса мПМКР, обладая приемлемым профилем безопасности.

Заключение

На примере двух клинических случаев из реальной клинической практики продемонстрирована высокая эффективность комбинированного режима лenvатиниба с пембролизумабом в первой линии терапии у пациентов с распространенным (метастатическим) ПКР. Данная опция позволяет быстро (в среднем за 8 недель) достичь ЧО, получить полный и глубокий ответ на лечение, при этом обладая управляемым профилем токсичности.

Применение комбинации лenvатиниба и пембролизумаба значительно увеличивает продолжительность жизни (в обоих случаях более 3 лет), сохраняя ее хорошее качество. На режиме комбинированной терапии лenvатиниба с пембролизумабом удается добиться длительного контроля опухолевого процесса мПКР даже у возрастных коморбидных пациентов с промежуточным прогнозом, диагноз которым был выставлен уже на этапе наличия метастатических очагов.

Представленные данные согласуются с результатами проспективных клинических исследований эффективности и безопасности применения комбинации лenvатиниба и пембролизумаба у пациентов с мПКР, подтверждая перспективность ее использования в первой линии терапии у таких пациентов.

Список литературы / References

1. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2020 Dec; 21 (12): e553]. *Lancet Oncol*. 2020; 21 (12): 1563–1573. DOI: 10.1016/S1473-2045(20)30436-8.
2. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2020; 31 (8): 1030–1039. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.010.
3. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020; 5 (6): e001079. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-001079.
4. Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) versus sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). *J Clin Oncol*. 2021; 39 (suppl 6): 269. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.269.
5. Motzer R, Porta C, Alekseev B, et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study [published online ahead of print, 2022 Apr 27]. *Lancet Oncol*. 2022; S1470-2045 (22) 00212–1. DOI: 10.1016/S1470-2045 (22)00212–1.
6. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney cancer, version 2. 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
7. Powles L, Albiges L, Bex A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2021; 32 (12): 1511–1519. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.014.
8. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021; 384 (14): 1289–1300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716.
9. Ljungberg (Chair) B, Albiges L et al. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978–94–92671–13–4.
10. Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. Электронный ресурс. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/10_3 Дата доступа: 12.08.2022.
11. Носов Д. А., Алексеев Б. Я., Волкова М. И., Гладков О. А., Попов А. М., Харкевич Г. Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноочечного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 498–506.
12. Рак паренхимы почки. Проект клинических рекомендаций Минздрава России. 2022. Электронный ресурс. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/03/rak-parenhimy-pochki.pdf>
13. Омеляновский В. В., Максимкина Е. А., Ивахненко О. И. с соавт. Совершенствование системы формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения: анализ изменений постановления Правительства РФ № 871. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020; 13 (2): 113–123. DOI: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.032>.
14. Колбин А. С., Гомон Ю. М., Касимова А. Р. с соавт. Реальная практика проведения клинико-экономических исследований лекарственных средств, входящих в федеральную программу высокотратных нозологий. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022; 15 (1): 87–105. doi: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.107>.
15. Framework for FDA'S Real-World Evidence Program. Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/120060/download> (дата обращения 27.07.2022).

Статья поступила / Received 10.09.22
Получена после рецензирования / Revised 19.09.22
Принята в печать / Accepted 26.09.22

Сведения об авторах

Копыльцов Евгений Иванович, к.м.н., зав. урологическим отделением¹
Водолазский Владислав Анатольевич, врач-онколог урологического отделения¹
Скорая Марина Владимировна, врач 3-го онкологического отделения²
Козлов Вадим Викторович, к.м.н., зав. 3-м онкологическим отделением²

¹БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск
²БУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», г. Новосибирск

Автор для переписки: Водолазский Владислав Анатольевич.
E-mail: vod_vlad@mail.ru

About authors

Kopyltsov Evgeniy I., PhD Med, head of Urology Dept¹
Vodolazskiy Vladislav A., oncologist, Urology Dept¹. E-mail: vod_vlad@mail.ru
Skoraya Marina V., doctor at 3rd Oncology Dept²
Kozlov Vadim V., PhD Med, head of 3rd Oncology Dept²

¹Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia
²Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Vodolazskiy Vladislav A. E-mail: vod_vlad@mail.ru

Для цитирования: Копыльцов Е. И., Водолазский В. А., Скорая М. В., Козлов В. В. Эффективность комбинации лenvатиниба с пембролизумабом в первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака. Медицинский алфавит. 2022; (26): 58–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-58-63>.

For citation: Kopyltsov E. I., Vodolazskiy V. A., Skoraya M. V., Kozlov V. V. Effectiveness of the combination of lenvatinib and pembrolizumab in first line therapy of metastatic renal cell carcinoma. Medical alphabet. 2022; (26): 58–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-58-63>.