

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 27 / 2023



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, правильно цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
eibray.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: 36 выпусков в год

Подписано в печать 25.10.2023

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2023

Содержание

- 7 Оптимальный выбор неоадъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы. Анализ предпочтений врачей в Российской Федерации
Е. В. Артамонова, Е. В. Лубенникова
- 13 Развитие маммографии в России и мире
И. И. Бурдина, С. Б. Запирова, П. Г. Лабазанова, М. Л. Мазо, С. Ю. Микушин, С. П. Прокопенко, Н. И. Рожкова
- 21 Эффективность дозоуплотненных и стандартных режимов неоадъювантной химиотерапии люминального HER2-негативного рака молочной железы: промежуточные результаты одноцентрового исследования
Е. И. Коваленко, Я. А. Жуликов, Е. В. Артамонова, М. В. Хорошилов, А. В. Петровский, Д. А. Денчик, И. К. Воронников
- 28 Роль овариальной супрессии в адъювантной терапии рака молочной железы
М. С. Рубан, Ю. Б. Карагодина, Л. В. Болотина, А. А. Качмазов, А. Л. Корнищевская, В. В. Савчина, С. Ф. Евдокимова, А. А. Феденко
- 36 Первый российский опыт применения комбинации ниволумаба и ипилимумаба в первой линии лечения неоперабельной мезотелиомы плевры
Т. Д. Барболина, С. Г. Багрова, М. О. Мандрина
- 41 Клинические особенности онкогематологических заболеваний у близнецов (обзор литературы)
Г. А. Раджабова, Т. Т. Валиев
- 45 Нейробиологические основы тревожности у подростков с лимфоидными опухолями при программной терапии
Е. И. Кузнецова
- 51 Результаты стереотаксической лучевой терапии в лечении пациентов с T1N0M0 почечно-клеточным раком
Ж. Е. Сабельникова, М. М. Сарычева, Е. Я. Мозерова, А. В. Вадженин, А. А. Ложков
- 55 Химиотерапия с включением доксорубина, ифосфамида при распространенной злокачественной гломусной опухоли мягких тканей предплечья (клинический случай и обзор литературы)
В. В. Савчина, Е. И. Ратова, Л. В. Болотина, Ю. Б. Карагодина, А. А. Феденко
- 61 Клинический случай эндометриальной стромальной саркомы
С. С. Яшин, Е. В. Лулева, А. А. Горошкина, Е. П. Шатунова, О. Б. Неганова, О. В. Яшина
- 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 (II Кварталь) по специальностям:

- 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, метронормальная терапия, комбинации с анти-HER2-препаратами. Медицинский алфавит. 2020; (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfmed 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: 36 issues per year

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

Signed for press: October 25, 2023.
© 2023 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Optimal choice of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. Analysis of doctors' preferences in Russian Federation**
E. V. Artamonova, E. V. Lubennikova
- 13 **Development of mammography in Russia and world**
I. I. Burdina, S. B. Zapirova, P. G. Labazanova, M. L. Mazo, S. Yu. Mikushin, S. P. Prokopenko, N. I. Rozhkova
- 21 **Efficacy of dose-dense versus standard neoadjuvant chemotherapy regimens in luminal HER2-negative breast cancer: Interim results of single-centre study**
E. I. Kovalenko, Ya. A. Zhulikov, E. V. Artamonova, M. V. Khoroshilov, A. V. Petrovskiy, D. A. Denchik, I. K. Vorotnikov
- 28 **Role of ovarian suppression in adjuvant treatment of breast cancer**
M. S. Ruban, Yu. B. Karagodina, L. V. Bolotina, A. A. Kachmazov, A. L. Kornietskaya, V. V. Savchina, S. F. Evdokimova, A. A. Fedenko
- 36 **Clinical case of using combination of nivolumab and ipilimumab in first line of treatment for inoperable pleural mesothelioma**
T. D. Barbolina, S. G. Bagrova, M. O. Mandrina
- 41 **Clinical features of oncohematological diseases in twins (literature review)**
G. A. Radjabova, T. T. Valiev
- 46 **Neurobiology basis of anxiety in adolescents with lymphoid tumors**
E. I. Kuznetsova
- 51 **Results of stereotactic radiation therapy in treatment of patients with T1N0M0 kidney cancer**
Zh. E. Sabelnikova, M. M. Sarycheva, E. Ya. Mozerova, A. V. Vazhenin, A. A. Lozhkov
- 56 **Chemotherapy with inclusion of doxorubicin, ifosfamide for common malignant glomus tumor of soft tissues of forearm (clinical case and literature review)**
V. V. Savchina, E. I. Ratova, L. V. Bolotina, Y. B. Karagodina, A. A. Fedenko
- 61 **Clinical case of endometrial stromal sarcoma**
S. S. Yashin, E. V. Luneva, A. A. Goroshkina, E. P. Shatunova, O. B. Neganova, O. V. Yashina
- 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 (II q) in the following specialties:

- 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 имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Бабеева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (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» (г. 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 России (Москва)

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

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

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

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

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

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

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

Шербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (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 имени Н.Н. Блохина»

Манзюк Людмила Валентиновна (Москва), д.м.н., проф., рук. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени 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 имени Н.Н. Петрова»

Рожкова Надежда Ивановна (Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ имени 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 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. Vladimirsky, 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 physician of Russia, director of Oncological Clinic 'Evimed', Chelyabinsk, Russia

Gutorov S. L., DM Sci (habil.), leading researcher at Dept of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, 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 Surgical Dept of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre of Oncology n.a. 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 Dept 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 RAIRO, member of ESTRO, laureate of the Russian Government Prize, Moscow, Russia

Оптимальный выбор неоадьювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы. Анализ предпочтений врачей в Российской Федерации

Е. В. Артамонова^{1,2,3}, Е. В. Лубенникова¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Разработка и внедрение в широкую практику анти-HER2 агентов изменило природное течение HER2-положительного рака молочной железы, повысив шанс на излечение при ранних формах и достоверно увеличив продолжительность жизни больных с метастатической болезнью. Результаты клинических исследований свидетельствуют о значимом увеличении частоты достижения полных патоморфологических регрессов и улучшении показателей выживаемости при использовании комбинации «трастузумаб + пертузумаб» в неоадьювантной химиотерапии HER2-положительного РМЖ, что нашло отражение в современных отечественных и международных рекомендациях. Однако использование препаратов в реальной клинической практике сопряжено с целым комплексом факторов и может отличаться от стандартных рекомендаций. Для понимания ситуации в Российской Федерации проведено исследование-опрос «Терапия HER2-положительного рака молочной железы». В опросе приняли участие 50 специалистов – заведующих отделениями лекарственной терапии и (или) их заместителей, непосредственно участвующих в разработке плана лечения больных, что позволяет отразить предпочтения ведущих химиотерапевтов в отношении тактики при HER2-позитивном РМЖ. В настоящей публикации освещены результаты опроса, посвященного назначению неоадьювантной терапии первично-операбельного и местнораспространенного неоперабельного HER2-позитивного РМЖ. Большинство экспертов предпочитают использование комбинаций с пертузумабом. В реальной клинической практике двойную анти-HER2 терапию получают 62 % больных. В перспективе специалисты готовы увеличить процент назначения пертузумаба при раннем HER2-положительном РМЖ на 16–20 %. Опираясь на результаты крупных рандомизированных исследований, это должно улучшить отдаленные результаты лечения одной из самых агрессивных форм рака молочной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: HER2-позитивный рак молочной железы, пертузумаб, трастузумаб, неоадьювантная терапия, предпочтения специалистов, российская клиническая практика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimal choice of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. Analysis of doctors' preferences in Russian Federation

E. V. Artamonova^{1,2,3}, E. V. Lubennikova¹

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

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

SUMMARY

The development and introduction into widespread practice of anti-HER2 agents has changed the natural course of HER2-positive breast cancer, significantly increasing the chance of cure in early forms and significantly increasing the life expectancy of patients with metastatic disease. The results of clinical trials indicate a significant increase in the frequency of achieving complete pathological regress and improved survival rates when using the combination of trastuzumab + pertuzumab in neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer, which is reflected in modern national and international guidelines. However, the use of drugs in real clinical practice is associated with a whole range of factors and may differ from standard recommendations. To understand the situation in the Russian Federation, a survey study 'Therapy of HER2-positive breast cancer' was conducted. 50 specialists – heads of drug therapy departments and/or their deputies who are directly involved in the development of a treatment plan for patients, were involved in the survey. It allows to reflect the preferences of leading chemotherapists regarding treatment strategies for patients with HER2-positive breast cancer in Russian Federation. This publication highlights the results of a survey on the prescription of neoadjuvant therapy for primary resectable and locally advanced unresectable HER2-positive breast cancer. Most experts prefer to use combinations with pertuzumab. In real clinical practice, 62 % of patients receive dual anti-HER2 therapy. In the future, experts are ready to increase the percentage of prescribing pertuzumab for early HER2-positive breast cancer for more 16–20 %. Based on the results of large randomized trials, this should improve long-term outcomes in one of the most aggressive forms of breast cancer.

KEYWORDS: HER2-positive breast cancer, pertuzumab, trastuzumab, neoadjuvant therapy, specialist preferences, Russian clinical practice.

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

Введение

HER2-положительные опухоли занимают особое место в классификации рака молочной железы (РМЖ). На их долю приходится до 20 % выявленных случаев [1]. Течение болезни агрессивно, отмечается низкая чувствительность к классическим вариантам химио- и эндокринотерапии [2, 3]. Внедрение в практику таргетных препаратов кардинально изменило прогноз данного заболевания, значимо повысив шанс на излечение при локализованных формах [4] и достоверно увеличив продолжительность жизни больных с отдаленными метастазами [5].

Современные стандарты неоадьювантной терапии HER2-положительного РМЖ предполагают обязательное использование анти-HER2 – препаратов. Именно применение трастузумаба, в дальнейшем в комбинации с пертузумабом, позволило значимо повысить частоту полных морфологических регрессий (pCR). Достижение полного морфологического регресса коррелирует с показателями безрецидивной выживаемости и используется в клинических исследованиях эффективности неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) в качестве первичной конечной точки. В метаанализе CTNeoBC, опубликованном в 2014 году, обобщены данные более 12 тысяч больных РМЖ, получивших неоадьювантную терапию. Доказано значительное улучшение показателей выживаемости, в том числе снижение риска смерти на 64 % (ОР = 0,36; 95 % ДИ: 0,31–0,42) в когорте больных, достигших полной морфологической регрессии опухоли. Наиболее значимыми различия были для трижды негативного и HER2-позитивного подтипов рака молочной железы [6].

Крупный метаанализ на основании 11 исследований, посвященный терапии исключительно HER2-позитивного РМЖ, доказал преимущества двойной анти-HER2 – блокады над трастузумабом в комбинациях НАХТ относительно увеличения числа полных морфологических регрессий и снижения риска рецидива болезни [7]. Данные подтверждены еще одним анализом, оценившим результаты пяти неоадьювантных исследований: HannaH (NCT00950300) [8], NeoSphere (NCT00545688) [9], TRYPHAENA (NCT00976989) [10], BERENICE (NCT02132949) [11] и KRISTINE (NCT02131064) [12]. Достижение полной морфологической регрессии обеспечило снижение риска рецидива болезни на 67 % вне зависимости от рецепторного статуса и стадии болезни (ОР = 0,33; 95 % ДИ: 0,25–0,43). В ходе дополнительного поданализа отмечено, что 3-летняя бессобытийная выживаемость у больных с pCR несколько отличалась в зависимости от режима проводимой терапии. Так, в группе, получавшей в неоадьювантной режиме трастузумаб и продолжившей терапию трастузумабом в адьюванте, она составила 87 % (95 % ДИ: 82–90 %), у больных, получавших в неоадьювантном режиме трастузумаб + пертузумаб и переведенных на монотерапию трастузумабом – 92 % (95 % ДИ: 87–95 %), максимальный показатель выживаемости – 95 % (95 % ДИ: 90–97 %) зафиксирован для

группы больных, продолживших получать двойную анти-HER2 – блокаду в адьювантном режиме [13].

Применение комбинации «трастузумаб + пертузумаб» является современным стандартным в режимах неоадьювантной химиотерапии HER2-положительного РМЖ, рекомендовано международными и отечественными стандартами лечения. В данной публикации представлены результаты опроса относительно неоадьювантной терапии HER2-положительного РМЖ в реальной клинической практике в Российской Федерации.

Методы

Исследование «Терапия HER2-положительного рака молочной железы» проведено компанией MAR Consult. Участникам было предложено пройти онлайн-опрос с помощью системы CAWI (Computer Assisted Web Interviewing). Все вопросы были посвящены лечению HER2-положительного рака молочной железы. Целью опроса было оценить реальную клиническую практику и предпочтение врачей относительно возможных терапевтических опций, в связи с чем в опросе предложено участвовать специалистам, лично принимающим участие в выборе и назначении терапии больным раком молочной железы.

Помимо обработки ответов на поставленные вопросы и оценки предпочтений респондентов, дополнительно проведен сравнительный анализ с результатами аналогичного опроса, проведенного в 2021 году.

Результаты

С мая по июнь 2023 года в опросе приняли участие 50 специалистов из 43 городов Российской Федерации. 54 % специалистов работают в круглосуточных стационарах, 46 % – в дневных. В настоящем опросе принимали участие только заведующие отделением или их заместители, тогда как в 2021 году в опросе участвовали также врачи химиотерапевтических отделений.

При оценке характеристик пациентов, проходивших лечение, отмечено примерно равное распределение между больными с ранними и местнораспространенными формами РМЖ и метастатическим заболеванием: 51 % против 49 % соответственно. При этом доля больных HER2-положительным РМЖ составляет в данных группах 31 и 34 % (рис. 1). По оценке экспертов, число пациентов с HER2-положительным РМЖ, получавших терапию в их отделениях за последние 12 месяцев, составило 3726 человек. Определение молекулярного подтипа и HER2-статуса до начала лечения выполнено в 94 % случаев. 56 % имели люминальный HER2-положительный подтип РМЖ.

Участники опроса указали, что из всего потока пациентов с HER2-положительным РМЖ 53 % проходили лечение по поводу локализованных стадий болезни (ранние и местнораспространенные формы). Настоящая публикация посвящена анализу данной когорты ($n = 1982$). При оценке распределения пациентов по стадиям обращает на себя внимание высокий процент больных

Всего пациентов с РМЖ в 2021/2023 n=17 846 / 11 435



Рисунок 1. Распределение больных РМЖ в реальной клинической практике по стадиям и подтипам в 2023 году (мнение экспертов, принимавших участие в опросе).

с исходно местнораспространенной болезнью (стадии T4N0–1M0, T0–4N2–3M0) – 44 %.

Доля пациентов, получающих неоадъювантную терапию по поводу HER2+ РМЖ в реальной клинической практике в РФ, неуклонно растет. Так, по данным опроса 2023 года, при местнораспространенном HER2-положительном РМЖ 95 % больных получали НАХТ, тогда как в 2021 году эта цифра составляла 89 %. Значимо чаще стали проводить НАХТ и при первично операбельных стадиях – 84 % против 68 % соответственно. Абсолютное большинство (75 %) пациентов завершили запланированный курс НАХТ, в 2021 году этот показатель составил лишь 55 %.

Экспертам было предложено оценить критерии выбора терапии при HER2-положительном РМЖ. Основной причиной «неназначения» НАХТ при первично-операбельном РМЖ отмечена ранняя стадия болезни cT1N0M0 (размер опухоли менее 2 см), не требующая проведение неоадъювантного лекарственного лечения – 83 %. Другими распространенными причинами явились пожилой возраст пациенток и желание хирургов ускорить оперативный этап. При первично-неоперабельных стадиях лишь 0,1 % ($n = 7$) больных не получали предоперационное лечение, основной причиной явилось несоответствие клинической и морфологической (послеоперационной) стадий. Также доктора отметили пожилой возраст пациентов и желание хирургов ускорить выполнение операции.

Таким образом, НАХТ, по данным опроса 2023 года, получили 89 % больных ранним и местнораспространенным HER2-позитивным РМЖ, что на 13 % выше, чем в 2021 году (76 %). К сожалению, мы не располагаем данными по частоте достижения полных лечебных патоморфозов в 2021 году, однако в 2023 году эксперты указали, что регрессия опухоли по RCB 0–I или по Лавниковой III–IV (опухоль и [или] пораженные лимфоузлы) зафиксирована в 65 % наблюдений.

Респондентам также было предложено оценить частоту достижения полных морфологических регрессий

после НАХТ в зависимости от исходной стадии болезни и применения двойной анти-HER2 – терапии. Частота назначения двойной комбинации «трастузумаб + пертузумаб» при ранних стадиях (первично-операбельных) значимо возросла и в 2023 году составила 60 % всего объема назначенной НАХТ. В 2021 году специалисты указали, что лишь 37 % больных получали двойную анти-HER2 – терапию. Применение комбинации «трастузумаб + пертузумаб» в неоадъювантных режимах позволило повысить частоту полных патоморфологических регрессов опухоли: в группе с двойной анти-HER2 – блокадой патоморфоз достигнут в 70 % наблюдений против 57 % в группе с одним трастузумабом.

В лечении больных с первично-неоперабельными опухолями также чаще стали использоваться режимы НАХТ с двойной анти-HER2 – блокадой: 63 % больных, по результатам опроса 2023 года, получали пертузумаб с трастузумабом против 51 %, по данным 2021 года. Однако, по мнению участников опроса, при местнораспространенном HER2+ РМЖ частота полных патоморфологических регрессов была сопоставимой при использовании со стандартными схемами химиотерапии комбинации «трастузумаб + пертузумаб» или только трастузумаба – 67 и 69 % соответственно.

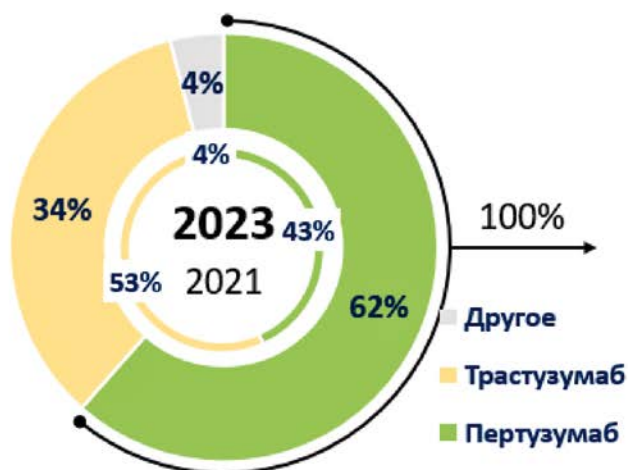
Стандарт НАХТ HER2-положительного РМЖ представляют два режима:

- антрациклинсодержащий: четыре цикла AC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² каждые 2–3 недели) + четыре цикла доцетаксела 75 мг/м² + трастузумаб ± пертузумаб каждые 3 недели;
- безантрациклиновый: шесть циклов TCH и TCHP (доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин AUC-6 + трастузумаб ± пертузумаб каждые 3 недели) [14].

Как было отмечено ранее, все большему числу пациентов неоадъювантно проводится лечение с пертузумабом: к 2023 году общее число таких назначений выросло до 62 %. При выборе режима химиотерапии с двойной анти-HER2 – терапией абсолютное большинство экс-

Какие схемы НАТ получали пациенты с локализованным HER2+ РМЖ?

100% = пациенты, получавшие НАТ



Какой режим с включением пертузумаба получали пациенты?

100% = получавшие НАТ с пертузумабом

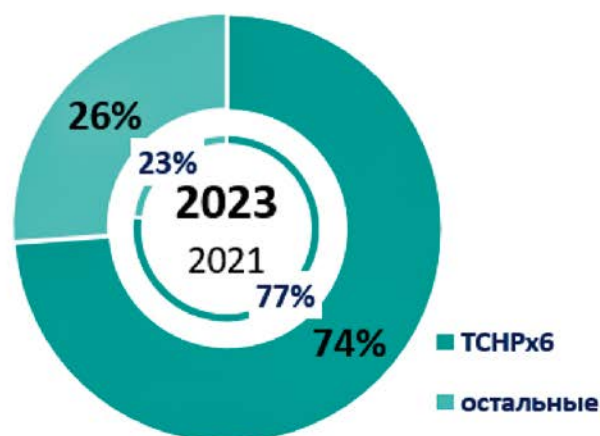


Рисунок 2. Назначение пертузумаба в НАТ HER2-положительного РМЖ. Предпочтительные режимы НАТ HER2-положительного РМЖ.

пертов предпочитают безантрациклиновый режим ТСНР. Как в 2021 году, так и в 2023-м этот режим получили 77 и 74 % пациентов соответственно (рис. 2).

Как видно из результатов опроса, не все пациенты с ранними и местнораспространенными формами получают двойную анти-HER2 – блокаду в предоперационном лечении. Обсуждая причины «неназначения» пертузумаба в неoadъювантных режимах, большинство специалистов отметили различные сложности в обеспечении, около трети экспертов сослались на отсутствие прямого указания к назначению схемы с пертузумабом в отечественных клинических рекомендациях где использована формулировка «±пертузумаб». В ходе опроса 2021 года было отмечено, что многие доктора уверены в достаточной эффективности схем терапии без пертузумаба как для первично операбельного РМЖ, так и для местнораспространенных форм – такой ответ выбрали 46 и 48 % опрошенных соответственно. К 2023 году ситуация значительно изменилась, и, с точки зрения эффективности использования пертузумаба при местнораспространенном HER2-положительном РМЖ, эксперты готовы отказаться лишь в 12 % случаев, тогда как при первично-операбельном РМЖ этот процент в два (27 %) раза выше.

Наличие экспрессии РЭ/РП не влияло на выбор режима неoadъювантной терапии, большинство (61 %) опрошенных предпочитают использование двойной анти-HER2 – блокады для данной когорты пациентов, 6 % специалистов ответили, что в ряде случаев используют эндокринотерапию в комбинации с анти-HER2 – препаратами в качестве неoadъювантного лечения.

Участникам опроса также были предложены профили пациентов для определения тактики неoadъювантной терапии. Предлагалось оценить одни и те же клинические ситуации с позиции реальной клинической

практики специалиста и указать, каков был бы выбор в отсутствии каких-либо ограничений. Отмечено, что при первично неоперабельных стадиях предпочтения докторов совпадают с реальной клинической практикой и 96–100 % больных получают комбинацию «трастузумаб + пертузумаб» в неoadъювантных режимах. Однако для первично-операбельных стадий большинство экспертов считают недостаточной текущую практику использования пертузумаба и расширили бы его применение на 16–20 %.

Обсуждение результатов

Оценивая результаты данного опроса, следует учитывать определенный субъективизм в ответах специалистов, а также возможные региональные различия.

Известно, что на долю HER2-положительных опухолей приходится 15–20 % всего РМЖ [1]. Агрессивные характеристики таких опухолей требуют особых подходов к лечению, в связи с чем при данном подтипе чаще назначается неoadъювантная терапия и обязательно проводится длительная адъювантная терапия. При метастатической болезни требуется практически пожизненная терапия анти-HER2 – препаратами, которая является основой успеха и позволяет значительно продлить жизнь пациентам. Так, медиана общей выживаемости при HER2-позитивном мРМЖ на сегодняшний день превосходит 4,5 года, что выше, чем для других подтипов [15]. Данными факторами может быть обусловлен более высокий процент пациенток с HER2-положительным РМЖ в повседневной клинической практике врача: участниками нашего опроса отмечено, что HER2-положительный подтип опухоли имеют около трети их пациентов с РМЖ. Возможно, высокий процент (44 %) пациентов с первично неоперабельными стадиями болезни, указанный в нашем опросе, также связан с агрессивным течением HER2-положительного РМЖ. Согласно

национальному канцер-регистру 2021 года, не более 20 % первично диагностированных случаев РМЖ классифицируются как местнораспространенные [16].

Результаты клинических исследований свидетельствуют о значимом увеличении частоты достижения полных патоморфологических регрессов и улучшении показателей выживаемости при использовании пертузумаба в неoadъювантной терапии HER2-положительного РМЖ [17–20], что нашло отражение в современных отечественных и международных рекомендациях [21–23]. Однако из результатов опроса следует, что далеко не все пациенты получают двойную анти-HER2 – терапию в реальной клинической практике. Это обусловлено целым комплексом различных причин, включая финансово-экономические факторы, что поднимает такие важные вопросы, как репрезентативность больных в клинических исследованиях с последующим транслированием критериев назначения терапии в повседневную практику, полноценность диагностических мероприятий на момент выявления заболевания, обсуждение плана лечения на междисциплинарных консилиумах. Так, принявшие участие в опросе эксперты отметили, что в отсутствие всех ограничений процент назначения комбинации «пертузумаб + трастузумаб» в неoadъювантных режимах был бы выше.

В ходе исследования был также поднят важный и активно обсуждаемый вопрос выбора режима химиотерапии. Данные клинических исследований демонстрируют схожую эффективность антрациклинсодержащих режимов и режимов без антрациклинов [24]. Результаты метаанализа четырех клинических исследований демонстрируют отсутствие преимуществ от назначения антрациклиновых схем в НАХТ HER2-положительного РМЖ. Однако мнения международных экспертов по этому вопросу расходятся: на голосовании St. Galen 2021 года 53,85 % респондентов признали необходимым назначение антрациклинов в предоперационном лечении пациентов с пораженными регионарными лимфатическими узлами (cN+) [25]. Российские специалисты, при условии доступности пертузумаба, предпочитают использовать безантрациклиновый режим ТСНР, этот тренд был отмечен еще в 2021 году и не утратил своей актуальности, по результатам опроса 2023 года.

Выводы

Результаты проведенного в Российской Федерации опроса о выборе режимов неoadъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы показали, что большинство экспертов предпочитают использование комбинаций с пертузумабом. В настоящее время в реальной клинической практике двойную анти-HER2 – терапию получают 62 % больных. В дальнейшем специалисты готовы увеличить процент назначения пертузумаба при раннем HER2-положительном РМЖ на 16–20 %, что, по данным крупных международных рандомизированных исследований, должно улучшить отдаленные результаты лечения одной из самых агрессивных форм рака молочной железы.

Список литературы / References

1. Pauletti G., Dandekar S., Rong H., Ramos L., Peng H., Seshadri R., Slamon D. J. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: A direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol.* 2000; 18 (21): 3651–3664. <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.21.3651>
2. Cossetti R. J. D., Tyldesley S., Speers C., Zheng Y., Gelmon K. A. Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (1): 65–73. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.57.2461>
3. Slamon D. J., Clark G. M., Wong S. G., Levin W. J., Ullrich A., McGuire W. L. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987; 235 (4785): 177–182. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>
4. Kerr A. J., Dodwell D., McGale P., Holt F., Duane F., Mannu G. et al. Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality. *Cancer treatment reviews.* 2022; 105 (102375). DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102375.
5. Miglietta F., Bottosso M., Griguolo G., Dieci M. V., Guarneri V. Major advancements in metastatic breast cancer treatment: When expanding options means prolonging survival. *ESMO open.* 2022. 7 (2), 100409. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100409>
6. Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J. P., Wolmark N. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 384 (9938): 164–172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62422-8)
7. Zhang J., Yu Y., Lin Y., Kang S., Lv X., Liu Y., Lin J. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: A network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2021 Apr 3; 13: 17588359211006948. DOI: 10.1177/17588359211006948.
8. Jackisch C., Kim SB, Semiglazov V, Melichar B, Pivovarov X, Hillenbach C, Stroyakovskiy D. et al. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: Updated results from the phase III HannaH study. *Ann Oncol.* 2015 Feb; 26 (2): 320–5. DOI: 10.1093/annonc/mdu524.
9. Gianni L., Pienkowski T., Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A., Starosławska E. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun; 17 (6): 791–800. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)00163-7.
10. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Waldron-Lynch M. et al. Abstract P4–21–02: Pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: Efficacy analysis of a phase II cardiac safety study (TRYPHENIA). *Cancer Research* (2017) 77 (4_Supplement), P4–21. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs16-p4-21-02>
11. Dang C., Ewer M. S., Delaloge S., Ferrero J. M., Colomer R., de la Cruz-Merino L., Swain S. M. et al. BERNICE final analysis: Cardiac safety study of neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab, and chemotherapy followed by adjuvant pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer. *Cancers.* 14 (11), 2022; 2596. DOI: 10.3390/cancers14112596.
12. Hurvitz S. A., Martin M., Jung K. H., Huang C. S., Harbeck N., Valero V., Slamon D. Neoadjuvant trastuzumab emtansine and pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Three-year outcomes from the phase III KRISTINE study. *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37 (25), 2206. DOI: 10.1200/jco.19.00882.
13. Jackisch C., Cortazar P., Geyer Jr C. E., Gianni L., Gligorov J., Machackova Z. et al. Risk-based decision-making in the treatment of HER2-positive early breast cancer: Recommendations based on the current state of knowledge. *Cancer Treat Rev.* 2021; 99: 102229. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102229>
14. Клинические рекомендации АОР «Рак молочной железы» под руководством Каприна А. Д. *Breast Cancer Res Treat* 2023; 197: 1–37. DOI: 10.1007/s10549-022-06759-1. Clinical recommendations of the AOR 'Breast Cancer' under the leadership of Kaprin A. D. *Breast Cancer Res Treat* 2023; 197: 1–37. DOI: 10.1007/s10549-022-06759-1.
15. Grinda T., Antoine A., Jacot W., Blaye C., Cottu P. H., Diéras V., Dalenc F., et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20446 metastatic breast cancer patients in the 2008–2017 ESME cohort. *ESMO Open.* 2021 Jun; 6 (3): 100114. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100114.
16. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, 2022. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). М.: Moscow Research Institute of Oncology n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology. Moscow, 2022.
17. Gianni L., Pienkowski T., Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (neoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2012; 13 (1): 25–32. DOI: 10.1016/s1470-2045(11)70336-9.
18. Shao Z, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, Liao N et al. Efficacy, safety, and tolerability of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for patients with early or locally advanced ERBB2-positive breast cancer in Asia. *JAMA Oncology.* 2019; 6 (3) DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3692.e193692.
19. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R., Tausch C. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHENIA) *Annals of Oncology.* 2013; 24 (9): 2278–2284. DOI: 10.1093/annonc/mdt1182.

20. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, Colomer R et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline-and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): A phase II, open-label, multicenter, multi-national cardiac safety study. *Annals of Oncology*. 2018; 29 (3): 646–653. DOI: 10.1093/annonc/mdx773.
21. Bevers T.B., Niell B.L., Baker J.L., Bennett D.L., Bonaccio E., Camp M.S., et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 1.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023; 21 (9), 900–909.
22. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rubio I.T., et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 2019; 30 (8), 1194–1220.
23. Тюляндин С. А., Артамонова Е. В., Жукова Л. Г., Кислов Н. В., Королева И. А., Пароконная А. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO № 3s2, 2022 (том 12). 155–197. DOI: 10.18027/2224–5057–2022–12–3s2–155–197.

- Tyulyandin S. A., Artamonova E. V., Zhukova L. G., Kislov N. V., Koroleva I. A., Parokonnaya A. A. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO* No. 3s2, 2022 (Vol. 12). 155–197. DOI: 10.18027/2224–5057–2022–12–3s2–155–197.
24. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vullink AJ, Oving IM et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy with or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients with ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Jul 1; 7 (7): 978–984. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.1371.
 25. Balic M., Thomssen C., Gnant M., Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of Treatment for Patients with Primary Breast Cancer – A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)*. 2023 Apr; 18 (3): 213–222. DOI: 10.1159/000530584.

Статья поступила / Received 16.10.23
Получена после рецензирования / Revised 20.10.23
Принята в печать / Accepted 25.10.23

Сведения об авторах

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

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

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

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

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

About authors

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Lubennikova Elena V., PhD Med, senior researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

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

²Department of Oncology and Radiation Therapy ²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Department of Oncology and Thoracic Surgery of Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Артамонова Е. В., Лубенникова Е. В. Оптимальный выбор неoadъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы. Анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. *Медицинский алфавит*. 2023; (27): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-7-12>.

For citation: Artamonova E. V., Lubennikova E. V. Optimal choice of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. Analysis of doctors' preferences in Russian Federation. *Medical alphabet*. 2023; (27): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-7-12>.



Программа с искусственным интеллектом позволила диагностировать меланому со 100%-ной точностью

Программное обеспечение для выявления опухолей кожи на основе искусственного интеллекта позволило диагностировать меланому в 100 % случаев. Единственный случай базально-клеточного рака, пропущенный программой, позже диагностировал дерматолог.

Исследователи из Фонда университетских больниц Бирмингема NHS Foundation Trust разработали новую модель искусственного интеллекта (ИИ), способную диагностировать меланому со 100%-ной точностью. Результаты исследования, представленные в ходе ежегодной встречи европейских дерматологов EADV Congress 2023, опубликовал EurekAlert.

В исследовании приняли участие 22356 пациентов с подозрением на злокачественные опухоли кожи. Период наблюдения составил 2,5 года.

Третья версия программного обеспечения на основе ИИ позволила выявить 100 % (59 из 59) случаев меланомы, 99,5 % случаев всех опухолей кожи (189 из 190). Кроме того, новая модель диагности-

ровала 92,5 % (541 из 585) предраковых очагов. Разработчики отметили, что это существенный шаг вперед в сравнении с первой версией программы, вышедшей в 2021 году, тогда она выявляла только 85,9 % случаев меланомы, 83,8 % случаев опухолей кожи и 54,1 % предраковых очагов.

Ученые подчеркнули, что единственный случай базально-клеточного рака, пропущенный программой, позже диагностировал дерматолог. По мнению авторов, это указывает на необходимость контроля клиницистами результатов, полученных с помощью искусственного интеллекта.

Источник: medvestnik.ru

Развитие маммографии в России и мире

И. И. Бурдина¹, С. Б. Запирова¹, П. Г. Лабазанова¹, М. Л. Мазо^{1,2}, С. Ю. Микушин^{1,2},
С. П. Прокопенко^{1,2}, Н. И. Рожкова^{1,2}

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

²Факультет непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлена эволюция развития онкомаммоскрининга в России и в мире, основанного на маммографии и других методах неинвазивной и инвазивной лучевой диагностики заболеваний молочной железы – от безэкранной аналоговой маммографии до цифровых технологий, рентгенологического томосинтеза, двуэнергетической контрастной маммографии, развитие широкого спектра других лучевых методов диагностики заболеваний молочной железы, основанных на неионизирующем излучении – ультразвуковом, магнитно-резонансном и др. Показаны этапы совершенствования контрастных и бесконтрастных технологий интервенционной радиологии в маммологии. В историческом аспекте изложено становление и совершенствование организационных форм развития системы онкомаммоскрининга в стране и мире.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: маммография, история развития, онкомаммоскрининг, лучевая диагностика, интервенционная радиология в маммологии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Development of mammography in Russia and world

I. I. Burdina¹, S. B. Zapirova¹, P. G. Labazanova¹, M. L. Mazo^{1,2}, S. Yu. Mikushin^{1,2},
S. P. Prokopenko^{1,2}, N. I. Rozhkova^{1,2}

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

²Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, Moscow, Russia

SUMMARY

The article presents the evolution of the development of oncomammogram screening in Russia and in the world, based on mammography and other methods of non-invasive and invasive radiation diagnostics of breast diseases – from screenless analogue mammography to digital technologies, X-ray tomosynthesis, dual-energy contrast mammography, the development of a wide range of other radiation methods for diagnosing diseases breast, based on non-ionizing radiation – ultrasound, magnetic resonance, etc. The stages of improving contrast and non-contrast technologies of interventional radiology in mammology are shown. The historical aspect outlines the formation and improvement of organizational forms of development of the cancer screening system in the country and the world.

KEYWORDS: mammography, history of development, oncomammogram screening, radiation diagnostics, interventional radiology in mammology.

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

Проблема заболеваемости молочных желез сохраняет лидирующие позиции во всем мире в связи с неуклонной тенденцией к росту. Более 60 лет назад для целей раннего выявления рака был внедрен онкомаммоскрининг, где ведущая роль принадлежала маммографии. С учетом уникальных возможностей выявлять доклинические непальпируемые формы рака, этот метод лучевой диагностики активно развивался.

До конца XIX века рак молочной железы выявляли только на поздних стадиях, когда хирургическое лечение было уже бесполезно. После открытия рентгеновских лучей в ноябре 1895 года врачи всего мира стали экспериментировать в надежде разработать методы раннего обнаружения рака [1].

Немецкий хирург Альберт Саломон стал первым, кто использовал рентгеновское излучение на образцах тканей молочных желез после мастэктомии. Это исследование стало началом развития маммографии с 1913 года [2]. А первое в мире описание маммограммы у пациентки сделано хирургом Отто Кляйншмидтом [3].

В США впервые маммография была предложена в 1924 году благодаря случайности, когда группа мужчин-радиологов в Рочестере, штат Нью-Йорк, собралась вокруг негатоскопа с рентгеновским снимком грудной клетки «пышной» женщины. После шуточного обсуждения возникли серьезные дискуссии о возможности рентгенологического метода в обнаружении опухолей молочной железы. И уже в период до 1930 года были опубликованы статьи с подробным описанием рентгенограмм макропрепаратов после мастэктомии. Позднее, в 1930 году, доктор медицины Стаффорд Уоррен опубликовал первую статью о маммографии с использованием подвижного раstra, рентгеновской пленки с двухсторонним эмульсионным покрытием, усиливающими экранами. Пропагандистом маммографии в США считают доктора медицины Роберта Игана, работавшего в 1960 годы в больнице М. Д. Андерсона в Хьюстоне, который впервые начал обучать рентгенологов и рентгенолаборантов маммографической технике, организовав учебные центры по всей территории США.

Однако не все медицинские сообщества одобряли маммографию из-за страха пропустить рак, поскольку вольфрамовый анод рентгеновской трубки с алюминиевым фильтром давал жесткое рентгеновское излучение, неадекватное для такого мягкотканного органа, как молочная железа, вследствие чего не были видны тонкие структурные элементы. Приемником излучения была рентгеновская пленка с двухсторонним эмульсионным покрытием, заложенная между двумя усиливающими экранами. Из-за низкой контрастности и недостаточного разрешения эта система давала низкое качество маммограмм, что на долгие 35 лет отвлекло внимание медицинской общественности от признания маммографии, и она надолго оставалась в тени. Тем не менее благодаря настойчивости некоторых радиологов исследования продолжались в сравнительном аспекте с другими диагностическими методами.

В 1970-е годы шведский врач Ласло Табар с коллегами продолжали работать над улучшением качества маммограмм за счет рациональных укладок, методических приемов и первыми провели маммографическое обследование бессимптомных женщин в рамках национальной программы здравоохранения в трех округах своей страны. Через 53 года после начала развития маммографии Венде Вестингауз Логан в 1977 году опубликовал книгу, в которой предсказано создание специализированных центров маммографических обследований.

Доктором Янгом из Рочестера, штат Нью-Йорк, в 1974 году была заложена основа мультимодального подхода к диагностике, включающего клиническое обследование молочной железы, маммографию, ультразвуковое исследование, аспирацию содержимого полости кисты под ультразвуковым контролем, дуктографию, предоперационную маркировку патологического очага, тонкоигольную аспирационную биопсию с выдачей заключения в тот же день. Согласно выработанной концепции установлен статус радиолога. Это врач-клиницист, а скрининговое обследование является неотъемлемой частью общего диагностического процесса, направленного на улучшение условий медицинского обслуживания пациентов.

Поиск путей усовершенствования метода привел в начале 1960-х годов доктора медицины Джона Вулфа к электро-рентгенографии на бумажном носителе (1971), но в силу технического прогресса с развитием рентгенологических технологий и приемников излучения к середине – концу 1980-х годов она потеряла актуальность.

Неудовлетворенность качеством маммограмм, полученных на рентгеновских аппаратах, снабженных трубкой с вольфрамовым анодом, генерирующим неадекватное для молочной железы жесткое излучение, привела к созданию специализированных маммографических установок. Так, в середине 1960-х годов во Франции доктор медицины Чарльз Гро и компания CGR разработали первый аппарат, снабженный рентгеновской трубкой с молибденовым анодом, генерирующим мягкое характеристическое излучение, адекватное для такого мягкотканного органа, как молочная железа. Это было предпосылкой для проведения массового скрининга. Ограничением была высокая поверхностная доза облучения на один снимок (от 8 до 12 Р), что вызывало опасения в отношении возможности развития индуцированного рака молочной железы. Однако с учетом соотношения пользы и риска 1000 : 1 поиск путей снижения дозовых нагрузок продолжался.

Оглядываясь на шесть десятилетий эволюции маммографии, видны серьезные шаги в ее оптимизации. Создавались мультианодные трубки, специальные усиливающие экраны на основе редкоземельных люминофоров, вакуумные кассеты с низким поглощением излучения, компрессионные устройства, пленка со специальным тонким покрытием, технологии для улучшения изображения молочной железы, методики укладки молочной железы с максимальным объемом тканей. При этом поверхностная лучевая нагрузка снизилась с 10,0 до 1,5 Р, что стало шагом вперед по сравнению с существующими системами. А современная поглощенная доза на снимок при цифровой маммографии ничтожно мала и достигает 0,15 мЗв.

В 1984 году компания LoRad Medical Systems представила поколение специализированных маммографических аппаратов с горизонтальным столом для проведения толстоигольной биопсии. Для оптимизации условий интерпретации маммограмм с 1998 года стали создаваться программы распознавания образов на основе компьютеризированной автоматизированной диагностики (computer-aided detection, CAD). В 2000 году GE получила одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) на цифровой полноформатный маммографический комплекс (full-field digital mammography, FFDM) при фиксации изображения на термопленке, не боящейся света.

Оптимизация системы визуализации приближала время возможного массового скрининга благодаря цифровому оборудованию и системам записи изображения. С появлением в 2000 году цифровых изображений в корне изменились возможности получения высококачественной маммограммы, обусловленной широким диапазоном варьирования различными опциями яркости, контрастности, инверсии и масштабирования, что позволяет получать высококачественный снимок, на котором отчетливо визуализируются кожная полоса и все структуры, формирующие молочную железу. Цифровые системы могут записывать и отображать порядка 16 тысяч оттенков серого, в то время как аналоговые системы улавливают около ста. Расширенный диапазон изменения динамических характеристик цифровых изображений позволяет визуализировать молочную железу и все ее внутренние структуры равномерно от линии кожи до ее основания. Плотный контакт молочной железы с приемником излучения исключает геометрическую нерезкость и обеспечивает высокое качество изображения, включая визуализацию мельчайших деталей структуры и микрокальцинатов, важных для уточненной диагностики. Со временем шла активная замена аналоговых аппаратов на цифровое оборудование. Американская коллегия радиологов (ACR) начала изучение многоцентровых исследований визуализации молочной железы (American College of Radiology Imaging Network / Digital Mammographic Imaging Screening Trial, ACRIN/DMIST).

Бурный технический прогресс привел к тому, что рентгенологическое исследование начали дополнять ультразвуковым. В 2005 году компания U-Systems проводит исследования с использованием прототипа автоматизированного ультразвукового исследования молочной железы (automated breast ultrasound, ABUS). В 2007 году MPT молочной железы рекомендуется

в качестве скринингового обследования в сочетании с маммографией у женщин с высоким риском развития рака молочной железы. С учетом ограничений маммографии, связанных с получением интегрированного изображения органов, где слои тканей накладываются друг на друга, в 2011 году FDA одобрило рентгенологический томосинтез молочной железы, исключая суперпозицию тканей. Дальнейшее стремление к повышению разрешающей способности рентгенологического исследования привело в 2015 году к развитию новой лучевой технологии конусно-лучевой КТ молочной железы, дающей значительные диагностические преимущества.

В России маммография активно начала развиваться с 1960-х годов на кафедре рентгенологии и радиологии Первого ММИ имени И. М. Сеченова под руководством проф. Л. Д. Линденбрата. Именно его пример как человека, увлеченного своей работой, его умение убеждать, умение увидеть и показать самое интересное в своей специальности, его необыкновенно широкий кругозор, умение общаться с людьми, с больными, с учениками и многое другое, важное для преподавателя, и было определяющим для многих в выборе специальности «рентгенология». В 1966 году впервые проф. Л. Д. Линденбрата выступил с лекцией, в которой показал новые возможности рентгенологии для выявления заболеваний молочной железы. Великолепный оратор, обладающий необыкновенным сценическим даром актера, он умел очень красочно, наглядно и убедительно представлять необходимый клинический материал. И настолько эта лекция была яркой, что вся кафедра после этого активно взялась за разработку нового направления – маммографии. Его ученики, среди которых д. м. н. И. Н. Зальцман, к. м. н. Е. Г. Пинхосевич, проф. Л. М. Бурдина, проф. Н. И. Рожкова реализовывали научные исследования и во многом определяли вектор узкой специализации – рентгеномаммологии [1].

Наиболее масштабное и полноформатное активное развитие маммографии получило в РНЦРР начиная с 1978 года, где можно проследить эволюцию данного направления в России (директора – акад. РАМН А. С. Павлов, акад. РАН В. П. Харченко). Благодаря содружественной работе ученых, врачей рентгенодиагностического отдела с 1978 года (руководитель – проф. П. В. Власов), маммографического кабинета (проф. Н. И. Рожкова), патоморфологического отдела (рук. проф. Г. А. Галил-Оглы), а также инженеров, физиков, химиков физико-технического отдела (д. т. н. наук Э. Г. Чикирдин, проф. Р. В. Ставицкий, проф. А. М. Гурвич, к. х. н. М. И. Томбак, к. ф.-м. н. Ю. Р. Рюдигер, к. т. н. Г. П. Кочетова, к. т. н. А. А. Шаманов), мощной хирургической клинике (руководитель – акад. РАН В. П. Харченко), отделам лучевой терапии (руководитель – проф. Г. А. Панышин), комплексных методов лечения (руководитель – проф. Э. К. Возный) и других отделов в течение многих лет формировалась и внедрялась в ЛПУ России рациональная экономически целесообразная высокоэффективная система онкомаммоскрининга [4].

Поначалу не было никаких сведений о том, что мы видим на рентгенограмме. В связи с этим стали активно проводить сравнительные исследования по разработке рентгеносемиотики различных заболеваний, соответствию клинических данных рентгенологическим и патоморфологическим. В результате благодаря многоаспектным направлениям работы были заложены основы «синдромной» диагностики заболе-

ваний молочных желез (проф. Н. И. Рожкова), позволяющие добиться высокой дооперационной точности дифференциальной диагностики самых ранних непальпируемых форм заболеваний и пограничных состояний.

По мере накопления опыта, появления новых методов визуализации молочной железы стала ясной необходимость пополнения знаний рентгенолога в техническом аспекте для повышения эффективности маммографии и расширения круга научных исследований. Так, с 1978 года в Российском научном центре рентгенорадиологии (РНЦРР) начали проводиться исследования в междисциплинарном формате. Он объединял знания врачей с техническими знаниями инженеров, физиков и химиков, которые сообща разрабатывали оптимальные режимы маммографии, радиационной безопасности, усовершенствовали оборудование, искали пути снижения дозовой нагрузки без потери качества изображения (проф. П. В. Власов, проф. Н. И. Рожкова, д. т. н. Э. Г. Чикирдин, проф. А. М. Гурвич, проф. Р. В. Ставицкий и др.). Эволюция технического направления исследований шла от попытки использовать рентгеновские трубки с вольфрамовым анодом, неадекватным для молочной железы (проф. Н. И. Рожкова, Н. Н. Блинов), применения флюоромаммографии (проф. Л. Д. Линденбрата, к. м. н. Е. Г. Пинхосевич), до разработки отечественных специализированных рентгеновских маммографов. Среди них был первый русифицированный вариант рентгеновского специализированного маммографа МД-РА, выполненного в ТМО НИИЭМ (директор А. И. Макидонский) совместно с фирмой Philips в рамках межгосударственного контракта «Челенж» между Германией и Россией, получивший международный сертификат качества. Он уже был снабжен стереотаксической приставкой для высокоточной биопсии непальпируемых образований с получением информативного материала до операции в 95 % случаев. В настоящее время серийно производятся цифровые стационарные и мобильные маммографы рядом компаний. В том числе компанией «Медицинские технологии лтд» (руководитель – д. т. н. А. Р. Дабагов) в трех модификациях – традиционной, со стереотаксической приставкой, и в дигитальном варианте – для выполнения самых сложных инвазивных вмешательств, а также с опцией томосинтеза и искусственного интеллекта в 2020–2022 годах. К 2022 году в России – более 3 тысяч маммографических кабинетов, половина из которых работает в цифровом формате.

С целью снижения дозовых нагрузок без потери качества изображения с 70-х годов прошлого века совершенствовались приемники излучения – от специальных вакуумных кассет с низким поглощением рентгеновского излучения до специальных усиливающих экранов из редкоземельных металлов – гадолиния, иттрия ЭУ-И5, лантана ЭУ-Л4, с введением специального красителя, повышающего чувствительность экрана, – ЭУ-В1К, позволяющих снизить дозовую нагрузку в 50–100 раз до 0,3–0,6 мЗв на снимок при возможности распознать детали размером от 50 микрон (проф. А. М. Гурвич; к. х. н. М. И. Томбак; д. м. н., проф. Н. И. Рожкова; к. ф.-м. н. Ю. Р. Рюдигер; к. т. н. А. А. Шаманов). Совершенствовалась и рентгеновская пленка для маммографии – от пленки с двухсторонним эмульсионным покрытием типа РМ-1 до специальной маммографической высокочувствительной пленки с 50%-ным наносом серебра

типа РМ-3, а также односторонней высокочувствительной пленки, позволяющей получить разрешение от 50 микрон, что важно при поиске микрокальцинатов как единственного признака начального рака (проф. Н. И. Рожкова, проф. А. М. Гурвич, к. х. н. М. И. Томбак, к. ф. - м. н. Ю. Р. Рюдигер). Совершенствовались условия фотолабораторного процесса и отработка физико-технических режимов получения маммографического снимка с помощью ручной фотообработки и в проявочных автоматах (проф. Н. И. Рожкова, к. х. н. М. И. Томбак, к. ф. - м. н. Ю. Р. Рюдигер, рентгенолаборанты А. И. Панфилова, Н. М. Лысякова, Е. В. Похина, Т. А. Наумова, Е. А. Русанова). Для повышения контрастности снимка разрабатывали специальные отсеивающие растры (проф. Н. И. Рожкова, проф. Н. Н. Блинов [ВНИИИМТ], О. Б. Соколов [Киевский завод медоборудования]). В настоящее время (2022) отечественными производителями созданы маммографы с опцией томосинтеза (реконструкцией послойных срезов изображения), позволяющей на тонком срезе лучше видеть мельчайшие детали изображения на рабочей станции. Изобретение нового беспроводного детектора «Соло-МТЛ» (А. Р. Дабагов, МТЛ) позволяет реализовать перевод аналоговых маммографов в современные цифровые комплексы.

Новое оборудование требовало особых условий эксплуатации, подготовки документов по проектированию, размещению оборудования, табелю оснащения, нормам нагрузки, структуре работы, радиационной безопасности кабинетов, ГОСТов, СНиПов, стандартов качества, отраслевых классификаторов медицинских услуг, включая новые диагностические и лечебные технологии, нормативные документы и проекты приказов для Минздрава России (д. м. н., проф. Н. И. Рожкова; д. т. н. Э. Г. Чикирдин; к. т. н. Г. П. Кочетова; к. ф. - м. н. Т. С. Белле; д. м. н., проф. П. В. Власов; д. б. н., проф. Р. В. Ставицкий; д. м. н., проф. В. В. Старинский). Параллельно решались вопросы начала компьютеризации медицинской службы и проблем передачи визуальной информации (к. ф. - м. н. Т. С. Белле, проф. Н. И. Рожкова). Последние десятилетия шли разработка автоматизированных систем управления, обучающих программ автоматизированного анализа цифрового рентгеновского изображения молочной железы – КАД (проф. Н. И. Рожкова, д. т. н. А. Р. Дабагов), создание моделей искусственного интеллекта (МНИОИ имени П. А. Герцена с компанией «МГ-Ментор» – проф. Д. С. Блинов, к. м. н. М. Л. Мазо, проф. Н. И. Рожкова).

Медицинское направление исследований включало изучение и разработку новых эффективных технологий, направленных на организацию системы обследования женщин. Учитывая необходимость сокращения числа лиц, подлежащих дорогостоящему дообследованию, проводились разработка и оценка эффективности методов отбора лиц в группу риска, среди которых наиболее зарекомендовали себя самообследование, снижающее риск развития метастазов к моменту обнаружения опухоли на 30%, анкетирование – онкоэпидемиологическое тестирование, в 70% случаев позволяющее отобрать женщин, рискующих заболеть раком молочной железы, подлежащих дообследованию (проф. Н. И. Рожкова, проф. Л. М. Бурдина, к. м. н. В. А. Семикопенко).

С целью оптимального использования существующих методов уточненной диагностики проводились исследования по усовершенствованию методов дообследования – стандарт-

ная рентгенография молочных желез, двухэнергетическая с контрастированием и без него, специальные инвазивные методики диагностики и лечения, дуктография, двойное контрастирование млечных протоков, пневмокистография, прицельная пункция, толстоигльная биопсия под контролем стереотаксической рентгеновской установки, под контролем УЗИ, МРТ, позволяющие получать материал для цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследований, что значительно повышает дооперационную точность в распознавании природы заболевания.

Впервые с 2006 года в России была внедрена методика вакуумной аспирационной биопсии (ВАБ) непальпируемых образований под контролем УЗИ и цифровой рентгенографии, которая позволяет одновременно осуществлять высокоточную дооперационную дифференциальную диагностику, определять тканевые маркеры и прогностические факторы и удалять доброкачественные новообразования до 2,0 см, являясь серьезной альтернативой секторальной резекции молочной железы (к. м. н. С. П. Прокопенко, к. м. н. М. Л. Мазо). Уже более 16 лет эта процедура чрезвычайно востребована, в том числе с терапевтической целью.

Отрабатывались методики внутритканевой маркировки непальпируемого образования современными инструментами, рентгенографии удаленного сектора молочной железы со специальными локализационными мандренами, что обеспечивает контроль полноты хирургического вмешательства и облегчает поиск непальпируемого образования при патоморфологическом исследовании (акад. РАН В. П. Харченко, проф. Н. И. Рожкова, проф. Г. А. Галил-Оглы, к. м. н. Н. Ю. Яровая, к. м. н. Я. Х. Ингберман, к. м. н. И. М. Фролов, к. м. н. С. П. Прокопенко, М. В. Буданова, к. м. н. С. Б. Запирова, к. м. н. И. М. Бурдина). Активно разрабатывались и привлекались в комплекс доплерсонография (к. м. н. Н. А. Смирнова, проф. Н. И. Рожкова), рентгеновская компьютерная томография (д. м. н. А. Ф. Поликарпов, проф. Н. И. Рожкова), магнитно-резонансная томография (д. м. н. Т. Н. Качанова, проф. Н. И. Рожкова) и другие методы исследования с целью повышения диагностической точности при непальпируемых образованиях за счет разработки оптимальных специфических симптомокомплексов (к. м. н. С. А. Шевченко, к. м. н. Л. Б. Голов, к. м. н. Г. В. Решетцова, к. м. н. С. Б. Запирова, д. м. н. О. Э. Якобс, проф. Н. И. Рожкова).

С целью расширения возможностей сочетания диагностических процедур с лечебными разрабатывались методики склерозирования кист молочной железы специальными склерозирующими растворами, обеспечивающими почти 100%-ный терапевтический эффект, позволяя избежать хирургического вмешательства (к. м. н. С. П. Прокопенко, к. м. н. С. Б. Запирова, проф. Н. И. Рожкова).

Для внедрения новых технологий проводились испытания нового оборудования, инструментария, лекарственных препаратов, в частности современных инструментов для инвазивных вмешательств – биопсийных пистолетов, игл с гильотинной нарезкой для забора кусочка тканей молочной железы для гистологического и иммуногистохимического исследований, локализационных игл с гарпунами для внутритканевой маркировки непальпируемых образований (акад. РАН В. П. Харченко, к. м. н. И. Е. Сергеев, к. м. н. А. А. Гваришвили, к. м. н. Н. А. Елтышев). В настоящее время

предложенные технологии активно используются в большинстве ведущих НИУ и ЛПУ практической медицины, в частности в МНИОИ имени П. А. Герцена (директор – акад. РАН, проф. А. Д. Каприн; руководитель хирургического отдела – проф. А. Д. Зикирходжаев), где блестяще с помощью предлагаемых технологий осуществляются современные реконструктивно-пластические операции в объеме органосберегающего лечения, сохраняющего высокое качество жизни.

Для коррекции проводимого лечения и оценки его эффективности разрабатывались количественные критерии на основе денситометрических и компьютерных технологий (к. м. н. И. И. Бурдина, к. м. н. В. Н. Серяков, проф. Н. И. Рожкова). Новый импульс получило развитие радионуклидных исследований с онкофером (д. м. н. В. В. Кеше- лава), технетрилом (проф. Г. А. Зубовский), исследования по использованию гибридных технологий – ОФЭКТ/КТ (к. м. н. М. А. Шершнева).

Главное достоинство маммографии – распознавание непальпируемого рака привело к новой эре в онкологии. Врачи уже не могли полагаться на данные осмотра и пальпации, и хирургу-онкологу стала необходима помощь лучевого диагноста, нужны более тесные контакты с рентгенологом и патоморфологом. Расширение возможностей врача-рентгенолога заставило получать дополнительную подготовку по онкологии, по специальности «ультразвуковая диагностика». Для выполнения инвазивных вмешательств требовалось освоение технологий интервенционной радиологии с целью уточненной диагностики и одновременного лечения под контролем лучевых методов исследования в амбулаторных условиях (проф. Н. И. Рожкова, к. м. н. И. М. Фролов, к. м. н. С. П. Прокопенко, к. м. н. М. Л. Мазо, к. м. н. И. И. Бурдина, к. м. н. С. Б. Запирова, д. м. н. О. Э. Якобс и др.)

Преимущества и ограничения разных методов лучевой визуализации привели к необходимости их комплексного использования в руках новой категории врачей – мульти- модальных специалистов, владеющих клиническим, рентгенологическим, ультразвуковым методами исследования, технологиями интервенционной радиологии. Это позволяет исключить ложноположительные и ложноотрицательные результаты, нивелировать ограничения методов, оптимизировать выбор нужной их последовательности, сокращать время обследования до одного дня, исключая затраты времени пациента на многочисленные записи к разным специалистам. Традиционный врач знает возможности только своего метода, упуская часть патологии из-за его ограничений. Целесообразность мультимодальности стала привлекать думающих специалистов. Стала создаваться школа последователей мультимодальной подготовки (рис. 1).

Для внедрения в практику разработанных технологий на базе РНЦРР в 2000 году был создан Федеральный маммологический центр (ФМЦ) (руководитель – проф. Н. И. Рожкова). Большую роль в привлечении внимания к проблеме и распространении опыта играет созданная и зарегистрированная Минюстом России 17 октября 2001 года междисциплинарная общественная организация «Российская Ассоциация Маммологов». Она объединяет специалистов разных направлений с целью лучшего понимания друг друга и решения проблемы в целом (президент Н. И. Рожкова, первыми вице-президентами были



Рисунок 1. Ведущие специалисты Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ имени П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России (слева направо: С. Б. Запирова, М. Л. Мазо, И. И. Бурдина, С. П. Прокопенко, Н. И. Рожкова, В. Л. Огрызкова).

академики РАМН В. И. Кулаков, В. П. Харченко, главный маммолог Москвы Е. Г. Пинхосевич, генеральным секретарем – проф. С. П. Прокопенко).

Успехи в диагностике непальпируемых форм рака привели к активному развитию органосберегающих видов лечения, постепенному отходу от калечащих радикальных операций на молочной железе к новым способам функционально щадящего лечения, технологиям реконструктивно-пластической хирургии с минимальной травматизацией тканей. Создание специальных инструментов и объективный визуальный контроль дали возможность подводить лекарственные препараты непосредственно к патологическому очагу. Изменилась и технология патоморфологического исследования, направленная на изучение тончайших срезов тканей с целью поиска мельчайших образований, пограничных состояний и тончайших структурных изменений. Все это в полной мере отразилось на системе обследования молочной железы, закладывая основу модели онкомаммоскрининга.

Выполняя головные функции, ФМЦ (приказ Минздрава России № 38 от 02.02.2000) на базе РНЦРР Минздрава России проводил анализ оснащенности и потребности регионов России в оборудовании, подготовке кадров по диагностике заболеваний молочной железы и передавал свой опыт в регионы (рис. 2), что позволяло равномерно осуществлять техническое



Рисунок 2. Ведущие специалисты Федерального маммологического центра.



Рисунок 3. Кабинет реабилитации.

переоснащение и обучать медицинский персонал. Используя уникальный опыт, базирующийся на самом большом банке данных в России по обследованию женщин, достигавшим 200 тысяч обследованных, ФМЦ создал в 1999 году первый курс тематического усовершенствования по интервенционной медицине (зав. курсом – проф. Н. И. Рожкова) при первой кафедре хирургии Российской медицинской академии последипломного образования (зав. кафедрой – проф. Р. Б. Мумладзе) (ныне кафедры общей, эндоскопической и лазерной хирургии), а также путем проведения семинаров, симпозиумов, конференций в регионах России, что позволило подготовить тысячи специалистов в этой области.

Позже, в 2006 году, была создана первая кафедра по клинической маммологии, лучевой диагностике и лучевой терапии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», сотрудниками которой являются специалисты НЦОРО МНИОИ имени П. А. Герцена (зав. кафедрой – проф. С. П. Прокопенко). Разработанные программы обучения специалистов в рамках междисциплинарной интеграции используются в стране при подготовке кадров. С учетом внедрения системы непрерывного медицинского образования разработаны электронные модули, тестовые задания и тестовые учебники для оценки полученных знаний.

К настоящему времени библиотека по маммологии представлена тысячами научных трудов. Среди них – более ста методических рекомендаций по различным разделам маммологии, сотни книг в виде основополагающих монографий, национальных руководств, практических руководств. Среди них наибольшей популярностью пользуются национальные руководства «Маммология» (под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой), которые регулярно обновляются в соответствии с бурным техническим прогрессом и переоснащением парка маммографического оборудования в кабинетах ЛПУ разного уровня. Также опубликованы книги по интервенционной и виртуальной радиологии молочной железы, сборники клинических лекций, книги о возможностях цифрового формата современных технологий лучевой диагностики, атласы медицинских изображений

молочной железы с модульными тестами и контрольными заданиями, книги о наиболее частых заболеваниях молочной железы и пр. Вышеназванные разработки нашли отражение в десятках диссертационных исследований, результаты которых повышают эффективность практической медицины.

Накопленный опыт был распространен в странах ближнего зарубежья, в частности в Казахстане в рамках Евразийской ассоциации маммологов (проф. Р. И. Рахимжанова), а также в Белоруссии в рамках Союзного государства для обследования женщин из радиационно-загрязненных территориях путем оказания помощи в создании маммологических центров, маммографических кабинетов, внедрении высокотехнологичных методик и создании организационной модели системы щадящего низкодозного обследования молочных желез (д.м.н. Е. В. Меских, к.м.н. Т. В. Шерстнева).

С целью предупреждения заболеваний молочной железы и повышения качества жизни женщины в последние годы приоритетом являются профилактическое направление, реабилитация и восстановительное лечение, современные программы по формированию принципов ответственного отношения к здоровью и позитивных жизненных навыков совместно с ДЦ № 4 Москвы, с женскими общественными организациями «Горожанка и дом». Создана школа женского здоровья для женщин из группы риска, которая распространяет свой опыт не только в ЛПУ Москвы, но и Жуковска, Снежинска, Челябинска, Дубны, Пущина, Саратова и др. (к.м.н. В. А. Семикопенко, к.м.н. А. В. Кондаков, Р. В. Полковникова, М. Е. Бородина) (рис. 3).

По проблеме совершенствования диагностики заболеваний молочной железы РНЦРР долгие годы являлся признанным лидером в Российской Федерации. Но новое время с учетом угрожающих тенденций роста онкологической заболеваемости, в том числе других органов репродуктивной системы, поставило новые задачи, потребовало более широких горизонтов использования современных технологий.

С целью объединения специалистов, занимающихся патологией молочных желез и других репродуктивных органов, ускорения внедрения системы обследования молочных желез в регионы, был создан в 2013 году Национальный центр онкологии репродуктивных ор-



Рисунок 4. Акад. РАН, проф. А. Д. Каприн.

ганов (НЦОРО) (руководитель – проф. Н. И. Рожкова) на базе Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена – филиала ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (генеральный директор – акад. РАН, академик РАО, проф. А. Д. Каприн) (рис. 4).

В последние годы Российская ассоциация маммологов (РАМ), Ассоциация онкологов России (президент – акад.

РАН А. Д. Каприн), НЦОРО МНИОИ имени П. А. Герцена совместно с компаниями Estée Lauder, AVON, «Бионорика», Всероссийским общественным движением «Матери России» (председатель – В. А. Петренко), пациентским фондом «Здравствуй» (президент – И. А. Боровова) развернули широкомасштабную информационно-просветительскую работу в рамках Всемирного движения борьбы против рака молочной железы (рис. 5, 6).

Благодаря тесному содружеству были проведены сотни всероссийских конференций маммологов, симпозиумов, посвященных новым технологиям, создана школа женского здоровья для женщин из группы риска, организованы круглые столы для проблемных оперированных женщин, совершенствовались программы профилактики, предупреждающие развитие заболеваний молочной железы (проф. Н. И. Рожкова, к. м. н. В. А. Семикопенко, к. м. н. А. В. Кондаков, Р. В. Полковникова). Организованы горячие линии с целью оповещения женщин о ближайших к ним маммографических кабинетах, где можно пройти обследование. Благодаря инициативе компании «Бионорика» по проведению акции «Обследуй себя и оставайся здоровой», средствам массовой информации, страничке в интернете и телевидению миллионы женщин обучены приемам самообследования.

В ноябре 2003 года впервые при активном участии программы «Здоровье» телеканала ОРТ был организован день открытых дверей, где участвовали известные медийные лица – Е. Малышева, А. Вовк, Е. Стриженова, А. Шарапова и другие женщины, неравнодушные к проблеме рака молочной железы, который транслировался в России в ЛПУ Москвы, Архангельска, Владимира, Челябинска, Кемерово, Твери, Ижевска и других регионов под девизом «Обследуй себя и оставайся здоровой». Обследовано несколько тысяч женщин, у 60 % выявлена патология молочных желез. Участие в акции известных актрис и дикторов телевидения повысило активность женского населения по посещению маммографических кабинетов. В летние месяцы 2003 года совместно с компанией Avon РОНЦ РАМН была впервые организована выездная бригада на отечественном мобильном комплексе, оснащенном маммографом, по 10 городам «Золотого кольца» России. Позже для этих целей стали использовать День онколога (4 февраля), организуя одновременно и бесплатное обследование женщин, и чтение лекций для специалистов.

ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России (ген. директор – акад. РАН А. Д. Каприн) и РАМН совместно с членами комитета по охране здоровья Государственной думы принимают постоянное участие в работе по пропаганде ответственного отношения к здоровью «За здоровый образ жизни».

С 2013 года НЦОРО МНИОИ имени П. А. Герцена оказывает организационно-методическую и консультативную поддержку



Рисунок 5. На акции против рака молочной железы «Розовая ленточка» Н. И. Рожкова с руководителем представительства компании Estée Lauder Антуаном Жизарденом.

благотворительному центру «Женское здоровье. Белая роза» под патронатом фонда социальных и культурных инициатив (С. В. Медведева). Совместно с Всероссийским общественным движением «Матери России» (председатель – В. А. Петренко), руководителями регионов проводятся систематические акции «Против рака молочной железы» путем проведения дней открытых дверей для женщин одновременно с научно-практическими конференциями для врачей (Тверь, Калуга, Воронеж, Курск и другие города ЦФО России) (2016–2023) при активном участии СМИ и регионального ТВ, а также онкопатрули в целом ряде городов России (2020–2023) (акад. РАН, проф. А. Д. Каприн).



Рисунок 6. Фото с круглого стола с участием пациентского фонда «Здравствуй» (президент – И. А. Боровова).

Цель подобных акций – привлечь внимание к проблеме и повысить активность женского населения, медицинской общественности и государственных структур. Акции не носят одноразовый характер, а являются частью и продолжением системной работы с населением, медиками и администрацией регионов России по внедрению новых лечебно-диагностических и профилактических технологий, предупреждающих развитие болезней и сохраняющих здоровье женщины.

Центр активно работает по совершенствованию системы онкомаммомаммографии в России, внедряет цифровизацию и информатизацию, создавая модели искусственного интеллекта, программы дистанционного консультирования, развивая радиомикру, радиогеномику и другие новые междисциплинарные направления, открывающие широкие возможности для улучшения ранней диагностики, понимания процессов канцерогенеза, приближая время, когда наука сможет предупреждать развитие рака молочной железы.

Таким образом, подводя краткий итог эволюции развития маммографии, важно подчеркнуть, что ее роль значительно возросла благодаря стремительному технологическому прогрессу в области рентгенологии, электроники, компьютерных наук и хирургии. Маммография, ставшая безальтернативным методом выявления непальпируемого рака молочной железы на ранней стадии, при системном онкомаммомаммографии снижает смертность.

Сведения об авторах

Бурдина Ирина Игоревна, к.м.н., член Российской Ассоциации Маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹. ORCID: 0000-0002-5991-0186

Запирова Самира Бадрузамановна, к.м.н., член Российской Ассоциации Маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹. ORCID: 0000-0001-7154-3326

Лабазанова Патимат Гаджимуратовна, член Российской Ассоциации Маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹. E-mail: patika92@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1500-4381

Мазо Михаил Львович, к.м.н., генеральный секретарь Российской Ассоциации Маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии². ORCID: 0000-0002-1313-6420

Микущин Сергей Юрьевич, к.м.н., член Российской Ассоциации Маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹. ORCID: 0000-0000-3495-4895

Прокопенко Сергей Павлович, к.м.н., вице-президент Российской Ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, зав. отделением комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, зав. кафедрой клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии². ORCID: 0000-0002-0369-5755

Рожкова Надежда Ивановна, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, президент Российской Ассоциации Маммологов, член Европейской ассоциации радиологов, зав. Национальным центром онкологии репродуктивных органов¹, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии². ORCID: 0000-0003-0920-1549

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

²Факультет непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

Автор для переписки: Рожкова Надежда Ивановна. E-mail: nrozhkova2013@yandex.ru

Для цитирования: Бурдина И.И., Запирова С.Б., Лабазанова П.Г., Мазо М.Л., Микущин С.Ю., Прокопенко С.П., Рожкова Н.И. Развитие маммографии в России и мире. Медицинский алфавит. 2023; (27): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-13-20>.

Вместе с тем, несмотря на чрезвычайную эффективность новых технологий диагностики, следует помнить о квалификации и роли медицинского персонала, обеспечивающего диагностический процесс с учетом знания не только его принципиальных особенностей, но и правильного общения с пациентами для максимальной реализации современных технических возможностей, обеспечения высококачественной медицинской помощи.

Список литературы / References

1. Рожкова Н.И., Каприн А.Д., Важеннин А.В., Терновой С.К. Очерки истории Российского общества рентгенологов и радиологов, М., Челябинск, ООО «Корпорация М», 2018. 295.
Rozhkova N.I., Kaprin A.D., Vazhenin A.V., Ternovoy S.K. Essays on the history of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, M., Chelyabinsk, Corporation M LLC, 2018. 295.
2. Альберт Саломон. Источник: <http://orplid.tumblr.com/post/109571881142/charlotte-salomon-german-jewish-artist-berlin>.
Albert Salomon. Source: <http://orplid.tumblr.com/post/109571881142/charlotte-salomon-german-jewish-artist-berlin>.
3. Отто Кляйншмидт. Die Klinik der Bösartigen Geschwulste («Клиническая оценка злокачественных опухолей»). Источник: Zweifel P., Payr E. III. Band, 1927, С. 58.
Otto Kleinschmidt. Die Klinik der Bösartigen Geschwulste (Clinical Evaluation of Malignant Tumors). Source: Zweifel P., Payr E. III. Band, 1927, p. 58.
4. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Исцеляющие лучи. Да будет так! 80 лет Российскому научному центру рентгенодиагностики. Очерки истории. Молодая гвардия, Москва, 2004. 296.
Kharchenko V.P., Rozhkova N.I. Healing rays. Let it be so! 80 years of the Russian Scientific Center of X-ray Radiology. Essays on history. Young Guard, Moscow, 2004. 296.

Статья поступила / Received 08.08.23
Получена после рецензирования / Revised 09.10.23
Принята в печать / Accepted 12.10.23

About authors

Burdina Irina I., PhD Med, member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists, member of the European Association of Radiologists, senior researcher of National Centre for Oncology of Reproductive Organs¹. ORCID: 0000-0002-5991-0186

Zapirova Samira B., PhD Med, member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society and Radiologists, member of the European Association of Radiologists, senior researcher of National Centre for Oncology of Reproductive Organs¹. ORCID: 0000-0001-7154-3326

Labazanova Patimat G., member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists, member of the European Association of Radiologists, junior researcher of National Centre for Oncology of Reproductive Organs¹. E-mail: patika92@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1500-4381

Mazo Mikhail L., PhD Med, general secretary of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists, member of the European Association of Radiologists, senior researcher of National Centre for Oncology of Reproductive Organs¹, associate professor at Dept of Clinical Mammology, Radiology and Radiation Therapy². ORCID: 0000-0002-1313-6420

Mikushin Sergey Yu., PhD Med, member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists, member of the European Association of Radiologists, researcher of National Centre for Oncology of Reproductive Organs¹. ORCID: 0000-0002-3495-4895

Prokopenko Sergey P., PhD Med, vice-president of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists, member of the European Association of Radiologists, head of Dept of Comprehensive Diagnostics and Interventional Radiology in Mammology of the National Centre for Oncology of Reproductive Organs¹, head of Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy². ORCID: 0000-0002-0369-5755

Rozhkova Nadezhda I., DM Sci (habil.), professor, honored scientist of the Russian Federation, president of the Russian Association of Mammologists, member of the European Association of Radiologists, head of National Centre for Oncology of Reproductive Organs¹, professor at Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy². ORCID: 0000-0003-0920-1549

¹Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Corresponding author: Rozhkova Nadezhda I. E-mail: nrozhkova2013@yandex.ru

For citation: Burdina I.I., Zapirova S.B., Labazanova P.G., Mazo M.L., Mikushin S. Yu., Prokopenko S.P., Rozhkova N.I. Development of mammography in Russia and world. Medical alphabet. 2023; (27): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-13-20>.



Эффективность дозоуплотненных и стандартных режимов неоадъювантной химиотерапии люминального HER2-негативного рака молочной железы: промежуточные результаты одноцентрового исследования

Е.И. Коваленко¹, Я.А. Жуликов¹, Е.В. Артамонова^{1,2,3}, М.В. Хорошилов¹, А.В. Петровский^{1,4},
Д.А. Денчик¹, И.К. Воротников¹

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

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

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Эффективность назначения адъювантной химиотерапии по схеме АС в дозоуплотненном режиме по сравнению со стандартным режимом дозирования с последующим переходом на таксаны при люминальном раке молочной железы доказана в многочисленных клинических исследованиях и в крупном метаанализе группы EBCTCG. Однако на данный момент не опубликовано исследований, изучавших эффективность данных режимов в неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) люминального HER2-негативного рака молочной железы.

Цель исследования. Изучение эффективности по системе RCB дозоуплотненных режимов НАХТ ЭР + HER2-ПМЖ (четыре курса АС раз в 2 недели [dose dense, ddAC], далее – четыре курса доцетаксела раз в 3 недели или 12 еженедельных введений Паклитаксела [4D/12P]) и их сравнение со стандартными (АС раз в 3 недели [АСq3w], далее – 4D/12P). Первичные конечные точки – частота полного ответа (pCR) и RCB0-I.

Методы. В данное ретроспективное исследование были включены пациенты с операбельным или местнораспространенным люминальным HER2-негативным раком молочной железы, получившие НАХТ с января 2017 по август 2022 года, проспективный набор пациентов в группу ddAC-4D/12P происходил с ноября 2018 года. Статистическая гипотеза: проведение дозоуплотненного режима по схеме АС по сравнению со стандартным режимом дозирования с последующим переходом на таксаны увеличивает частоту RCB0-I с 22 до 32%; при мощности исследования 80%, $\alpha = 0,05$, необходимо включить в исследование 138 пациенток. Всего в исследование включено 315 пациенток, из них 147 получили ddAC и 168 – АСq3w. Проведена псевдорандомизация (propensity matching analysis), в результате которой в финальный анализ включено по 138 пациенток в каждую группу.

Результаты. Частота полного патоморфологического ответа составила 18,8% в группе ddAC против 14,5% в группе АСq3w, различия статистически недостоверны ($p = 0,379$). Частота RCB0-I была достоверно выше в группе ddAC – 33,3% против 21,7% в группе АСq3w ($p = 0,040$). По данным подгруппового анализа, достоверное увеличение вероятности достижения RCB0-I при назначении химиотерапии по схеме ddAC наблюдалось у пациенток моложе 50 лет, cN0, экспрессией РП (рецепторов прогестерона) в $\geq 20\%$ опухолевых ядрах.

Вывод. В данном исследовании впервые проведено сравнение эффективности дозоуплотненного режима НАХТ по схеме АС со стандартным режимом АСq3w с последующим таксановым этапом люминального HER2-негативного рака молочной железы. НАХТ ddAC была достоверно ассоциирована с повышением частоты RCB0-I.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неоадъювантная химиотерапия, люминальный рак молочной железы, дозоуплотненные режимы химиотерапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of dose-dense versus standard neoadjuvant chemotherapy regimens in luminal HER2-negative breast cancer: Interim results of single-centre study

Е.И. Коваленко¹, Я.А. Жуликов¹, Е.В. Артамонова^{1,2,3}, М.В. Хорошилов¹, А.В. Петровский^{1,4},
Д.А. Денчик¹, И.К. Воротников¹

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

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

⁴First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. The efficacy of dose-dense AC in adjuvant chemotherapy of luminal breast cancer (ER+ BC) compared with the standard dosing regimen followed by switching to taxanes has been proven in numerous clinical trials and in a large meta-analysis of the EBCTCG group. However, no study about efficiency of this regimen in neoadjuvant setting has been published.

The aim of the study. To assess the effectiveness of dose-dense regimens of neoadjuvant chemotherapy (NAC) of ER + HER2-BC (4 AC once every 2 weeks (dose dense, ddAC), then 4 courses of Docetaxel once every 3 weeks or 12 weekly injections of Paclitaxel [4D/12P]) and their comparison with the standard ones (AC once every 3 weeks [ACq3w], hereinafter 4D/12P). Primary end points are complete response rate (pCR) and RCB0-I. **Methods.** This retrospective study included patients with resectable or locally advanced luminal HER2-negative breast cancer who received NAC from Janu 2017 to Aug 2022. Statistical hypothesis – the dose-dense regimen AC increases the frequency of RCB0-I from 22 to 32% compared to the standard dosing regimen with subsequent switching to taxanes, with a study power of 80%, $\alpha = 0.05$, 138 patients should be included in the study. A total of 315 patients were included in the study, of which 147 and 168 patients received dose-dense (ddAC) and standard chemotherapy (ACq3w), respectively. After propensity matching analysis 138 patients in each group were included in the final analysis.

Results. The pCR rate was 18.84% in the ddAC group versus 14.49% in the AC q3w group, the differences were not statistically significant ($p = 0.379$). The frequency of RCB0-I was higher in the ddAC – group 33.33% versus 21.74% in the AC q3w ($p = 0.040$). According to the subgroup analysis, rate of RCB0-I was significantly higher in patients younger 50 years, cN0, with the expression of progesterone receptors in $\geq 20\%$.

Conclusions. This is the first study to compare the efficacy of a ddAC NAC with a standard regimen for ER + HER2-BC. NAC with ddAC is associated with an increase in RCB0-I rate.

KEYWORDS: neoadjuvant chemotherapy, luminal breast cancer, dose-dense chemotherapy.

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

Введение

Люминальный HER2-негативный рак молочной железы (ЭР + HER2– ПМЖ) является самым распространенным подтипом, на его долю приходится до 70% среди всех выявленных случаев [1, 2]. Стандартное лечение раннего ПМЖ зависит от распространенности болезни, риска рецидива и, как правило, включает хирургию, нео-/адьювантную химиотерапию (ХТ), лучевую терапию и адьювантную гормонотерапию. Несмотря на весь объем лечения, примерно у 20% пациентов развивается рецидив заболевания в виде отдаленных метастазов, а при наличии клинических и (или) патоморфологических признаков высокого риска рецидива он чаще всего реализуется в первые несколько лет адьювантной гормонотерапии [3, 4]. Очевидно, что пациенты с высоким риском рецидива нуждаются в интенсификации нео-/адьювантного лекарственного лечения. Необходимость интенсификации адьювантной ХТ в виде замены стандартных режимов (раз в 3 недели) на дозоуплотненные (раз в 2 недели) уже доказана как в отдельных исследованиях, так и в крупном метаанализе EBCTCG, включившем 26 исследований и 37298 пациенток [5–11]. По данным метаанализа, назначение дозоуплотненных режимов достоверно улучшает безрецидивную и опухоль-специфическую выживаемость и является безопасным, так как не влияет на смертность от других причин, при этом выигрыш от назначения дозоуплотненных режимов наблюдается вне зависимости от экспрессии эстрогеновых рецепторов (ЭР). Объединенный поданализ исследований ($n = 6532$), сравнивавших как более короткие интервалы, так и последовательное назначение антрациклинов и таксанов, продемонстрировал достоверное снижение 10-летнего риска рецидива ПМЖ в группе коротких интервалов и последовательной ХТ. Снижение частоты рецидивов при дозоинтенсивной ХТ было сходным и высокозначимым как при ЭР-позитивных, так и при ЭР-негативных опухолях и значительно не отличалось в зависимости от других характеристик пациентов или опухоли [11]. Таким образом была доказана теория Нортон и Саймона, согласно которой эффективность ХТ зависит не только от особенностей фармакинетики препаратов, но и от интервалов между их введением, то есть снижение времени на восстановление популяции опухолевых клеток повышает вероятность эрадикации опухоли [12].

В настоящее время общепринятыми режимами нео-/адьювантной ХТ является последовательное назначение антрациклинов и таксанов, в адьюванте также применяются

безантрациклиновые режимы. Показанием к назначению неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) при люминальном HER2– ПМЖ чаще всего является местнораспространенная болезнь или невозможность выполнения органосохранной операции [13–15]. Объединенный анализ данных 11955 пациентов из 12 исследований по НАХТ продемонстрировал, что полный патоморфологический ответ на НАХТ (pCR, ypT0/ypN0 или ypT0/isypN0) ассоциируется с улучшением как бессобытийной, так и общей выживаемости при всех подтипах ПМЖ [16]. Частота полного ответа при люминальном ПМЖ была довольно низкой и варьировала от 7,5% при опухолях с низкой степенью злокачественности (G1) до 16,2% при опухолях G3. Тем не менее в анализе было показано, что недостижение pCR при люминальном ПМЖ в меньшей степени сказывается на прогнозе, чем при более агрессивных подтипах [16]. Это связано не только с особенностями течения болезни, гормоночувствительностью опухоли и проводимой адьювантной гормонотерапией, но, возможно, и тем, что неполный патоморфологический ответ, соответствующий классу RCB I при ЭР + HER2– ПМЖ, характеризуется удовлетворительным прогнозом, сопоставимым с pCR (RCB0). Класс Residual Cancer Burden (RCB) является независимым прогностическим фактором при всех подтипах ПМЖ, в том числе при ЭР + HER2–. Влияние индекса RCB на 3-, 5- и 10-летнюю бессобытийную выживаемость (BCV) при всех подтипах ПМЖ продемонстрировано в крупном метаанализе [17]. Так, показатели 3- и 5-летней БСВ составляют 95 и 93% при RCB0 и 96 и 90% при RCB I, то есть сопоставимы. При RCB II и III эти показатели составляют 87, 76% и 72, 53% соответственно. Учитывая данный факт, целесообразно оценивать эффективность НАХТ при ЭР + HER2– ПМЖ именно по системе RCB и в качестве первичной конечной точки применять не только RCB0, но и RCB I.

На данный момент не опубликовано исследований, изучавших эффективность современных дозоуплотненных антрациклин-таксаносодержащих режимов в НАХТ люминального HER2-негативного рака молочной железы, а также их сравнение с традиционными режимами. Метаанализ 10 исследований по НАХТ с 1999 по 2011 год продемонстрировал увеличение частоты pCR в группе дозоуплотненных режимов, однако отдельные подтипы ПМЖ не выделялись, в исследованиях применялись устаревшие схемы НАХТ, соответственно данные по эффективности антрациклин-таксаносодержащих режимов с разной интенсивностью отсутствуют [18].

Целью данного исследования является изучение эффективности по системе RCB дозоуплотненных режимов НАХТ ЭР + HER2- РМЖ (четыре курса АС раз в 2 недели [dose dense, ddAC), далее – четыре курса Доцетаксела раз в 3 недели или 12 еженедельных введений Паклитаксела [4D/12P]) и их сравнение со стандартными (АС раз в 3 недели (АСq3w), далее – 4D/12P). Первичные конечные точки – частота полного ответа (pCR) и RCB 0–I.

Материалы и методы

Пациенты

В данное ретроспективное исследование с проспективным набором включались пациенты с операбельным или местнораспространенным люминальным HER2-негативным РМЖ, получившие НАХТ в отделении химиотерапии № 1 НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина с января 2017 по август 2022 года, проспективный набор пациентов в группу ddAC 4D/12P происходил с ноября 2018 года.

Процедуры

У всех пациенток был гистологически подтвержденный с помощью сог-биопсии первичной опухоли / регионарных лимфоузлов диагноз «инвазивный рак молочной железы». Положительная экспрессия эстрогеновых рецепторов (ЭР) была определена как $\geq 10\%$ позитивных ядер опухолевых клеток. Отрицательная экспрессия HER2 была определена по данным иммуногистохимического исследования как 1+ или 2+ при отсутствии амплификации гена *HER2* по данным FISH (Fluorescence In Situ Hybridization). Люминальный А-подтип определен как положительные ЭР, экспрессия прогестероновых рецепторов (ПР) $\geq 20\%$, HER2/neu–, Ki-67 $\leq 20\%$, люминальный В – как положительные ЭР, HER2/neu–, ПР $< 20\%$ или Ki-67 $> 20\%$.

Всем пациентам перед началом лечения выполняли маммографию и ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных лимфоузлов, магнитно-резонансную томографию (МРТ) молочных желез по показаниям, комплексное обследование для исключения наличия отдаленных метастазов, эхокардиографию, общий и биохимический анализы крови. Для определения наиболее часто встречаемых мутаций в славянской популяции в генах *BRCA1* (5382InsC, 4153DelA, 185delAG, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300 T>G, 2080delA) и *BRCA2* (6174DelT) всем пациенткам выполняли полимеразную цепную реакцию (ПЦР), в 32 (10,4 %) случаях выполнялось секвенирование нового поколения генов *BRCA1/2*. До начала лечения выполнялась пункция всех увеличенных регионарных лимфоузлов. Маммографию и УЗИ регионарных лимфоузлов ($\pm$ МРТ) повторно выполняли после завершения первого блока НАХТ и перед хирургическим лечением. Комплексное обследование для исключения отдаленных метастазов повторно проводили перед хирургическим лечением.

Пациенткам назначалась НАХТ по схеме ddAC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² каждые 2 недели) с поддержкой препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), или эмпэгфилграстим 7,5 мг подкожно однократно через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов, или филграстим по 5

мкг/кг подкожно с 3-го по 7-й день цикла (при несоблюдении дозового интервала в связи с нейтропенией III–IV степени далее филграстим назначался в прежней дозе с 3-го по 9-й день цикла) – четыре цикла; затем четыре цикла по схеме «доцетаксел 75 мг/м²» или 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м². Всем пациентам из группы ddAC при выборе доцетаксела в качестве второго этапа продолжалась первичная профилактика фебрильной нейтропении Г-КСФ. В группе АСq3W она назначалась только при развитии эпизода нейтропении IV степени на фоне второго блока НАХТ. У всех пациентов перед началом терапии были адекватные показатели общего (нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$) и биохимического анализа крови (печеночные ферменты менее 2,5 нормы), фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$. Контроль анализов крови осуществлялся не ранее 2 дней перед каждым циклом химиотерапии. При развитии гематологической токсичности – нейтропении III–IV степени, тромбоцитопении II и более степени – очередной курс откладывался до снижения токсичности до I степени. При отрицательной динамике на фоне первого блока НАХТ при операбельном раке проводилось хирургическое лечение с последующей адъювантной терапией. При нерезектабельной опухоли начинали второй блок НАХТ. При отрицательной динамике на фоне второго блока НАХТ радикальное хирургическое лечение проводилось при сохранении операбельности процесса. При прогрессировании заболевания и неоперабельном процессе назначалась лучевая терапия по радикальной программе на фоне гормонотерапии.

Хирургическое лечение выполнялось не позднее 6 недель от завершения химиотерапии. Выбор объема операции основывался на стадии заболевания, наличии и отсутствии мутаций в генах *BRCA1/2*, предпочтениях пациентки и клиническом эффекте НАХТ.

Эффективность химиотерапии оценивалась при послеоперационном гистологическом исследовании по частоте pCR и по системе RCB.

Адъювантная лучевая терапия назначалась согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России. Всем пациенткам назначалась адъювантная гормонотерапия сроком минимум на 5 лет, максимально до 7 лет.

Статистическая гипотеза

Частота полного патоморфоза (pCR, RCB 0) на фоне стандартных режимов антрациклин- и таксансодержащей химиотерапии при люминальном HER2-негативном раке молочной железы составляет 16,2 % [16], а RCB 0–I – 22 % [17]. Предполагается, что проведение дозоуплотненного режима по схеме АС увеличит частоту RCB 0–I с 22 до 32 %. При мощности исследования 80 %, $\alpha = 0,05$, необходимо включить в каждую группу (ddAC и АС раз в 3 недели) по 138 пациенток.

Статистический анализ

Всего в исследование включено 315 пациенток со II–III стадией РМЖ, из них 147 и 168 пациенток получили дозоуплотненную (ddAC, далее – 4D/12P) и стандартную химиотерапию (АСq3w, далее – 4D/12P) соответственно. С целью сопоставления клинико-морфологических характеристик проведена псевдорандомизация (propensity

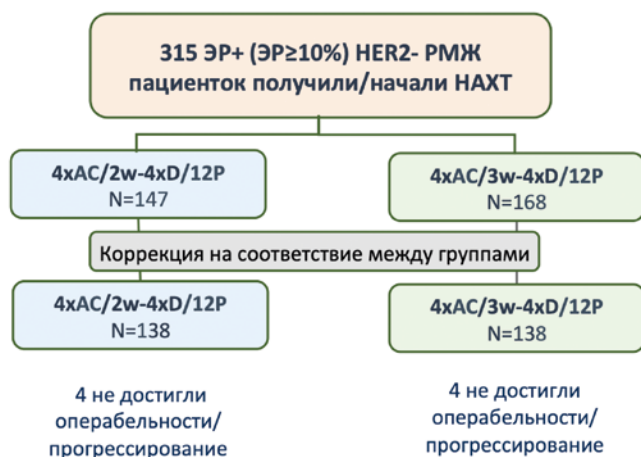


Рисунок 1. Дизайн исследования.

matching analysis) по следующим факторам: возраст (≤ 50 и более 50 лет), распространенность (операбельный и местнораспространенный рак), Т 1–2 и Т 3–4, N-статус (N0 против N 1–3), степень злокачественности G (G 1–2 и G3), экспрессия рецепторов прогестерона (РП $\geq 20\%$ vs $< 20\%$), уровень Ki-67 ($\leq 40\%$ vs $> 40\%$) (рис. 1).

Порог возраста в 50 лет для проведения псевдорандомизации, а также подгруппового анализа выбран, опираясь на результаты подгруппового анализа исследования TAILORx, показавшего достоверный выигрыш в 9-летней выживаемости без инвазивного рака от добавления адъювантной химиотерапии к гормонотерапии у пациенток с ранним люминальным раком молочной железы моложе 50 лет с промежуточным риском рецидива – RS (Recurrence Score) 16–25 [19].

Для определения порогового значения уровня Ki-67 для проведения псевдорандомизации и подгруппового анализа был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой составила 0,48, не удалось найти значения, удовлетворяющего следующим условиям – чувствительность и специфичность выше 70%. Порог уровня Ki-67 в 40% был выбран нами, опираясь на подгрупповой анализ исследования PLAN B, в котором было показано, что более 80% пациентов с ранним люминальным раком молочной железы и уровнем Ki-67 выше 40% имеют RS более 30, по данным Oncotype DX, и, вероятно, имеют большее преимущество от назначения химиотерапии [20].

После проведения псевдорандомизации по описанным выше признакам в финальный анализ включено по 138 пациенток в каждой группе (рис. 1). Плотность дозы рассчитывалась по формуле: полученная суммарная доза препарата на 1 м^2 / продолжительность запланированной терапии. Дозоинтенсивность рассчитывалась как отношение полученной плотности дозы к идеальной на данный курс терапии $\times 100\%$. Пациенты, досрочно прервавшие лечение в связи с прогрессированием, не включались в анализ дозоинтенсивности для исключения влияния неудачи лечения на вклад дозоинтенсивности в эффективность терапии.

Статистически различия между группами были определены с помощью точного критерия Фишера. Также нами был проведен post-hoc подгрупповой анализ, который включил следующие факторы: возраст (≤ 50 лет против > 50 лет), степень злокачественности (G1–2 против G3), cT (Т 1–2 против Т 3–4), cN, рецепторы прогестерона (РП $\geq$

20% против $< 20\%$), уровень Ki-67 ($\leq 30\%$ против $> 30\%$). Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,050$. Все подсчеты были выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 20.0.

Результаты

В исследование включено 315 пациенток с люминальным HER2-негативным раком молочной железы, после проведения псевдорандомизации в каждой группе (ddAC и ACq3W, далее – таксаны) осталось по 138 пациенток. Сбалансированные характеристики приведены в таблице 1. Большинство пациенток (82% в группе ddAC и 76% в контрольной группе) имели местнораспространенный первично-неоперабельный процесс (cT4 при любом N или cN2–N3 при любом T), что отражает общий принцип назначения НАХТ при люминальном HER2– РМЖ. Опухоль имела люминальный В-фенотип у 95,6 и 94,2% пациенток в группах ddAC и ACq3w соответственно. Частота выявления мутаций *BRCAl/2* составила 8,0% в каждой группе. В качестве второго этапа НАХТ большинство пациенток получили доцетаксел – 124 (89,9%) в группе ddAC и 121 (87,7%) в группе ACq3W, остальные пациентки получили 12 введений паклитаксела.

В подгруппе ddAC у одной пациентки было проведено три цикла антрациклинового этапа терапии, последний курс отменен в связи с выраженной гематологической токсичностью на фоне лечения. Средняя дозоинтенсивность антрациклинового этапа химиотерапии составила 94,5% в группе ddAC против 97,3% в группе ACq3w, медиана дозоинтенсивности – 97,7 и 97,9% соответственно (табл. 2). Таксановый этап был завершен раньше планируемого у 8 (5,8%) пациенток в группе ddAC против 7 (5,1%) в группе ACq3w (табл. 2). Основными причинами досрочного прекращения таксанового этапа в обеих группах лечения были: прогрессирование заболевания (1 [0,7%] и 3 [2,2%] соответственно), инфекция COVID-19 (3 [2,2%] и 1 [0,7%] соответственно), сенсорная нейропатия (4 [2,9%] и 3 [2,2%] соответственно).

Хирургический этап лечения проведен у 134 пациенток из каждой группы. Органосохранная операция выполнена в 18 (13,2%) случаях в группе ddAC и в 33 (20,1%) в группе ACq3w (табл. 2). Хирургическое лечение не выполнено в связи с недостижением операбельности или прогрессированием заболевания у 8 пациенток, из них – 4 в группе ddAC (2,9%) и 4 (2,3%) в группе ACq3w.

Частота pCR составила 18,8% ($n = 26$) в группе ddAC против 14,5% ($N = 20$) в группе ACq3w, различия статистически недостоверны ($p = 0,379$) (рис. 2). Частота RCB0–I была достоверно выше в группе ddAC – 33,3% ($n = 46$) против 21,7% ($n = 30$) в группе ACq3w ($p = 0,040$), что подтвердило нашу статистическую гипотезу. При местнораспространенном неоперабельном РМЖ частота RCB0–I в группе ddAC составила 29,2 против 23,8% в группе ACq3w ($p = 0,44$), при операбельном – 52,0 и 15,2% соответственно ($p = 0,040$).

По данным подгруппового анализа, преимущество режима ddAC над традиционным режимом в плане достижения RCB0–I отмечалось во всех подгруппах пациенток, различия были достоверными для пациенток моложе 50 лет, cN0, экспрессией РП в $\geq 20\%$ опухолевых ядрах (46 по Allred и более), а также с операбельными стадиями рака молочной железы (рис. 3, табл. 3).

Таблица 1
Характеристики пациентов

	ACdd		ACq3w		p
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
Количество, n	138		138		
Возраст, лет					
≤ 50	99	71,74	94	68,12	0,20
> 50	39	28,26	44	31,88	
Менопаузальный статус					
Постменопауза	27	19,57	34	24,64	0,09
Пременопауза	111	80,43	104	75,36	
Распространенность					
Операбельный	25	18,12	33	23,91	0,08
Местнораспространенный	113	81,88	105	76,09	
Стадия					
II	17	12,32	24	17,39	0,13
IIIA	22	15,94	26	18,84	
IIIB	61	44,20	49	35,51	
IIIC	38	27,54	39	28,26	
cT					
T1–2	38	27,54	50	36,23	0,36
T3–4	100	72,46	88	63,77	
cN					
0	19	13,77	20	14,49	0,86
1	61	44,20	57	41,30	
2	20	14,49	22	15,94	
3	38	27,54	39	28,26	
Гистологический подтип					
НСТ	126	91,30	127	92,03	0,47
Дольковый	9	6,52	9	6,52	
Муцинозный	3	2,17	1	0,72	
Папиллярный	0	0,00	1	0,72	
Grade					
1	2	1,45	3	2,17	0,67
2	102	73,91	104	75,36	
3	34	24,64	31	22,46	
Подтип					
Люминальный A	6	4,35	8	5,80	0,15
Люминальный B	132	95,65	130	94,20	
BRCA1/2 – статус					
BRCA1/2 wt	122	88,41	126	91,30	0,19
BRCA1 mut	6	4,35	8	5,80	
BRCA2 mut	5	3,62	3	2,17	
CHEK2	4	2,90	1	0,72	
ATM	1	0,72	0	0,00	
Ki-67					
≤ 40%	42	30,43	55	39,86	0,31
> 40%	96	69,57	83	60,14	
РП					
≥ 20%	95	68,84	104	75,36	0,51
< 20%	43	31,16	34	24,64	

Таблица 2
Дозоинтенсивность лечения

Дозоинтенсивность АС	ACdd		ACq3w	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
Средняя		94,52		97,25
Медиана		97,67		97,90
≥ 90	33	23,91	11	7,97
< 90	105	76,09	127	92,03
Прервали антрациклиновый этап	1	0,72	0	0,00
Прервали таксановый этап	8	5,80	7	5,07

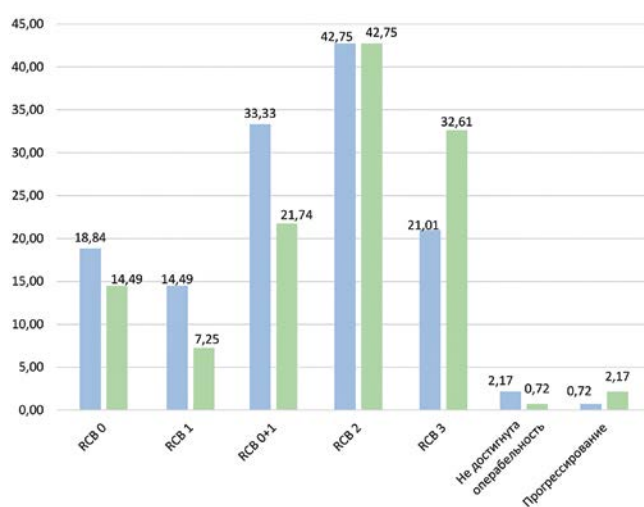


Рисунок 2. Патоморфологический ответ на лечение.

Частота RCB0-1 в различных подгруппах

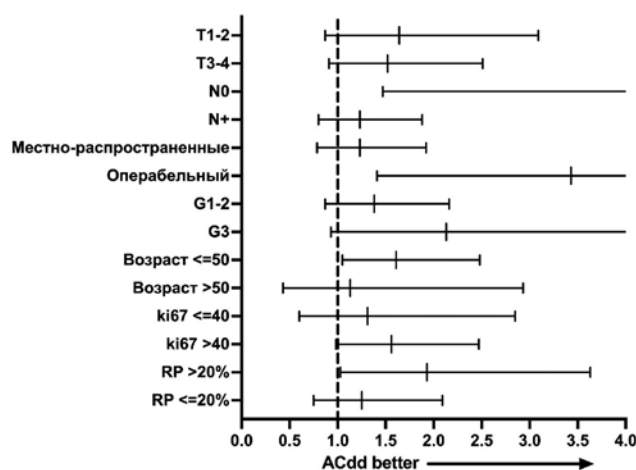


Рисунок 3. Подгрупповой анализ для достижения RCB0-I.

Таблица 3
Подгрупповой анализ – зависимость вероятности достижения RCB 0–1 от различных факторов. Назначение AC q3w = 1

post Hock	ACdd, n	ACq3W, n	HR	HR lower	HR upper	p
T1–2	15/38	12/50	1,640	0,870	3,090	0,160
T3–4	31/100	18/88	1,520	0,910	2,510	0,130
N0	11/19	2/20	5,790	1,470	22,700	0,020
N+	35/119	28/118	1,230	0,800	1,880	0,380
G1–2	32/104	24/107	1,380	0,870	2,163	0,210
G3	14/34	6/31	2,127	0,930	4,850	0,070
Возраст ≤ 50 лет	39/99	23/94	1,610	1,050	2,480	0,030
Возраст > 50 лет	7/39	7/44	1,128	0,430	2,931	0,517
Ki-67 ≤ 40	10/42	10/55	1,310	0,601	2,854	0,610
Ki-67 > 40	36/96	20/83	1,560	0,980	2,470	0,075
РП ≥ 20%	24/95	21/104	1,930	1,030	3,630	0,040
РП < 20%	22/43	9/34	1,251	0,750	2,090	0,400
Местнораспространенный	33/113	25/105	1,227	0,785	1,917	0,440
Операбельный	13/25	5/33	3,430	1,410	8,365	0,040

Переносимость НАХТ оценена у всех пациентов в группе ddAC и у 87 (63,0%) пациентов в группе ACq3W. Сравнительный анализ нежелательных явлений (НЯ) III–IV степени приведен в таблице 4. Токсичность IV степени регистрировалась только в отношении нейтропении, при этом статистически значимых различий в частоте всех НЯ

Таблица 4
Нежелательные явления (НЯ) III–IV степени в группах лечения

НЯ III–IV степени	ACdd-4D/12P, n = 138		ACq3w-4D/12P, n = 87		p
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
Лейкопения	72	52,17	52	59,77	0,27
Нейтропения	72	52,17	52	59,77	0,27
Анемия	2	1,45	1	1,15	0,85
Фебрильная нейтропения	4	2,90	4	4,60	0,71
Тошнота	4	2,90	3	3,45	0,82
Рвота	3	2,17	2	2,30	0,95
Периферическая полинейропатия	2	1,45	1	1,15	0,85
Ладонно-подошвенный синдром	3	2,17	2	2,30	0,95
Диарея	3	2,17	1	1,15	0,5
Стоматит / мукозит	4	2,90	4	4,60	0,71
Артралгии / миалгии	2	1,45	1	1,15	0,85
Слабость	5	3,62	3	3,45	0,94
Тромбоз	1	0,72	0	0,00	0,92

между группами сравнения не получено. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая: нейтропения III–IV степени зарегистрирована у 72 (52,2%), фебрильная нейтропения – у 4 (2,9%) пациентов в группе ddAC против 52 (59,8%) и 4 (4,6%) в группе ACq3W. Нейтропения отмечалась в промежутках между курсами лечения и в большинстве случаев разрешалась к очередному циклу. Из негематологических видов токсичности превалировала тошнота и рвота, хотя III–IV степень регистрировалась достаточно редко: соответственно 2,9 и 2,2% – в группе ddAC, 3,5 и 2,3% – в группе ACq3W. Кардиотоксичность после четырех курсов ddAC отмечена у 1 (0,7%) пациентки, не зарегистрирована после ACq3W. На этапе второго блока НАХТ наиболее частыми негематологическими НЯ были диарея, ладонно-подошвенный синдром, стоматит, периферическая полинейропатия, частота НЯ III–IV степени была сопоставима между группами. Полинейропатия II–III степени на фоне таксанов стала причиной досрочного прекращения НАХТ у 4 (2,9%) и 3 (2,2%) пациентов соответственно.

Обсуждение

В данном исследовании впервые проведено сравнение эффективности современных антрациклин-таксан-содержащих режимов НАХТ при люминальном HER2-негативном РМЖ, а именно – дозоуплотненного режима по схеме AC со стандартным. Назначение ddAC было достоверно ассоциировано с повышением частоты RCB 0–I во всей популяции. Положительная прогностическая значимость данного показателя у пациенток с люминальным HER2-негативным раком молочной железы – снижение 3-, 5- и 10-летнего риска рецидива была доказана в крупном метаанализе [17].

Наибольший выигрыш от назначения ddAC в нашем исследовании был получен в следующих подгруппах пациентов: моложе 50 лет, cN0, экспрессией ПР в $\geq 20\%$ опухолевых ядрах (46 по Allred и более). Подгрупповой анализ исследования TAILORx показал, что добавление адъювантной химиотерапии к гормонотерапии при раннем люминальном РМЖ с промежуточным риском рецидива –

RS 16–25 улучшает выживаемость без инвазивного рака у пациенток моложе 50 лет [19]. Одной из возможных причин выигрыша от назначения химиотерапии в этой подгруппе пациенток считается овариальная супрессия, индуцированная химиотерапией. В подгрупповом анализе мы показали, что наибольший выигрыш от проведения дозоуплотненного режима НАХТ наблюдается у пациенток моложе 50 лет, таким образом, данная возрастная группа, вероятно, отличается по биологическим характеристикам и чувствительности к химиотерапии. Выигрыш от дозоуплотненной НАХТ в данном случае невозможно полностью отнести на счет овариальной супрессии, поскольку она также отмечается на фоне традиционных режимов. Взаимосвязь между молодым возрастом в дебюте заболевания и ухудшением выживаемости без прогрессирования показана в нескольких ретроспективных исследованиях, что связано с более высокой встречаемостью таких неблагоприятных прогностических факторов, как низкая степень дифференцировки, высокий уровень Ki-67, поражение регионарных лимфоузлов, наличие лимфоваскулярной инвазии в этой подгруппе пациентов [21]. В нескольких ретроспективных исследованиях показано, что более молодой возраст является независимым неблагоприятным прогностическим фактором при люминальном РМЖ после проведения радикального хирургического лечения [22–24]. Опираясь на приведенные выше работы, а также данные, полученные в нашем исследовании, молодой возраст в дебюте заболевания можно рассматривать не только как неблагоприятный прогностический фактор, но и предиктор более высокой чувствительности к дозоуплотненной химиотерапии.

Средняя дозоинтенсивность антрациклинового этапа НАХТ была довольно высокой и составила 94,5% в группе ddAC и 97,3% – в группе ACq3w, медиана дозоинтенсивности – 97,7 и 97,9% соответственно. Преждевременное завершение таксанового этапа отмечалось примерно с равной частотой (5,8 и 5,1%) в обеих группах, то есть выигрыш от НАХТ можно отнести целиком на счет уплотнения антрациклинового этапа. Следует отметить, что в целом лечение было безопасным: токсичность IV степени регистрировалась только в отношении нейтропении. Статистически значимых различий в частоте НЯ между группами сравнения не получено. Несмотря на высокую частоту гематологической токсичности, характерную для дозоуплотненных режимов химиотерапии, она в основном наблюдалась в интервале между курсами и разрешалась к очередному введению препаратов.

Влияние выбора режима неoadъювантной химиотерапии на отдаленные показатели выживаемости при люминальном раке молочной железы будет изучено нами позже, но, опираясь на результаты метаанализа EBCTCG, показавшего преимущество от назначения ddAC по сравнению со стандартным режимом в безрецидивной и опухолевоспецифической выживаемости в адъювантной терапии рака молочной железы вне зависимости от экспрессии ЭР, назначению дозоуплотненных режимов химиотерапии следует отдавать предпочтение при выборе режима нео-/адъювантной химиотерапии люминального HER2-негативного рака молочной железы.

Выводы

Проведение НАХТ ЭР + HER2–РМЖ с дозоуплотненным режимом антрациклинов с последующим таксановым этапом ассоциировано с более высокой частотой RCB0–I по сравнению со стандартными режимами и является безопасным.

Список литературы / References

1. Seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html. Дата последнего доступа: 28.05.2023
2. Howlander N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 106: dju055, 2014.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 386: 1341–1352, 2015.
4. Mamounas EP, Tang G, Paik S, et al. 21-Gene Recurrence Score for prognosis and prediction of taxane benefit after adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: Results from NSABP B-28/NRG Oncology. *Breast Cancer Res Treat* 168: 69–77, 2018.
5. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741 / Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 15; 21 (8): 1431–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.081. Epub 2003 Feb 13. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1; 21 (11): 2226. PMID: 12668651.
6. Cameron D, Morden JP, Canney P, et al. Accelerated versus standard epirubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or capecitabine as adjuvant therapy for breast cancer in the randomised UK TACT2 trial (CRUK/05/19): A multicentre, phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul; 18 (7): 929–945. DOI: 10.1016/S1473-2101(17)30404-7. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28600210; PMCID: PMC5489700.
7. Burnell M, Levine MN, Chapman JA, et al. Cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1; 28 (1): 77–82. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.1077. Epub 2009 Nov 9. PMID: 19901117; PMCID: PMC2799234.
8. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al. Gruppo Italiano Mammella (GIM) investigators. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 9; 385 (9980): 1863–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62048-1. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25740286.
9. Foukakis T, von Minckwitz G, Bengtsson NO, et al. Swedish Breast Cancer Group (SweBCG), the German Breast Group (GBG), and the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). Effect of Tailored Dose-Dense Chemotherapy vs Standard 3-Weekly Adjuvant Chemotherapy on Recurrence-Free Survival Among Women with High-Risk Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Nov 8; 316 (18): 1888–1896. DOI: 10.1001/jama.2016.15865. PMID: 27825007.
10. Blondeaux E, Lambertini M, Michelotti A, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: 15-year results of the Phase 3 Mammella Inter Gruppo (MIG)-I study. *Br J Cancer*. 2020 May; 122 (11): 1611–1617. DOI: 10.1038/s41416-020-0816-8. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32231293; PMCID: PMC7251109.

Сведения об авторах

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Жуликов Ярослав Андреевич, врач отделения химиотерапии № 1¹. ORCID: 0000-0002-4108-439x

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением химиотерапии № 1¹, проф. кафедры онкологии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Хорошилов Максим Викторович, врач отделения химиотерапии № 1¹. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Петровский Александр Валерьевич, к.м.н, врач-онколог, врач-хирург, зам. директора по образовательной деятельности, зав. хирургическим отделением № 15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) НИИ клинической онкологии¹, доцент кафедры онкологии лечебного факультета⁴. ORCID: 0000-0002-7514-280x

Денчик Данила Александрович, к.м.н, н.с. хирургического отделения № 15¹. ORCID: 0000-0003-2572-2547

Воротников Игорь Константинович, д.м.н., проф., в.н.с. хирургического отделения № 15¹. ORCID: 0000-0001-6699-0738

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

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

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

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

Для цитирования: Коваленко Е.И., Жуликов Я.А., Артамонова Е.В., Хорошилов М.В., Петровский А.В., Денчик Д.А., Воротников И.К. Эффективность дозоуплотненного и стандартных режимов неадолювантной химиотерапии люминального HER2-негативного рака молочной железы: промежуточные результаты одноцентрового исследования. *Медицинский алфавит*. 2023; (27): 21–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-21-27>.

11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019 Apr 6; 393 (10179): 1440–1452. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30739743; PMCID: PMC6451189.
12. Simon R, Norton L. The Norton-Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006 Aug; 3 (8): 406–7. DOI: 10.1038/npcnnc0560. PMID: 16894366.
13. Curigiano G., Burnstein H., Weiner E et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*. Volume 28, Issue 8, 1 August 2017, Pages 1700–1712.
14. Артамонова Е.В., Коваленко Е.И. Системное лечение рака молочной железы (издание 2-е, исправленное и дополненное). М.: Рекламное агентство «Ре Медиа», 2021. 128 с.: ил.
15. Artamonova E.V., Kovalenko E.I. Systemic treatment of breast cancer (2nd edition, corrected and expanded). M.: Advertising agency 'Re Media', 2021. 128 pp.: ill.
16. Рак молочной железы: руководство для врачей. Под ред. Д.А. Рыбчикова, А.В. Петровского. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 400 с. DOI: 10.33029/9704-7400-0-BRC-2023-1-400, ISBN 978-5-9704-7499-0.
17. Breast cancer: A guide for doctors. Ed. D. A. Ryabchikova, A. V. Petrovsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 400 p. DOI: 10.33029/9704-7400-0-BRC-2023-1-400, ISBN 978-5-9704-7499-0.
18. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12; 384 (9938): 164–72.
19. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, et al. I-SPY2 Trial Consortium et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol*. 2022 Jan; 23 (1): 149–160.
20. Ding Y, Ding K, Yang H, He X, Mo W, Ding X. Does dose-dense neoadjuvant chemotherapy have clinically significant prognostic value in breast cancer? A meta-analysis of 3,724 patients. *PLoS One*. 2020 May 29; 15 (5): e0234058.
21. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12; 379 (2): 111–121.
22. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Kates RE, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Oct; 165 (3): 573–583.
23. Erić I., Petek Erić A., Kristek et al. Breast cancer in young women: Pathologic and immunohistochemical features. *Acta clinica Croatica*. 57 (3), 497–502.
24. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 20; 34 (27): 3308–14.
25. Lian W, Fu F, Lin Y et al. The Impact of Young Age for Prognosis by Subtype in Women with Early Breast Cancer. *Sci Rep*. 2017 Sep 14; 7 (1): 11625.
26. Liu Z, Sahli Z, Wang Y, et al. Young age at diagnosis is associated with worse prognosis in the luminal A breast cancer subtype: A retrospective institutional cohort study. *Breast cancer research and treatment*, 172 (3), 689–702.

Статья поступила / Received 30.06.23
Получена после рецензирования / Revised 12.07.23
Принята в печать / Accepted 17.08.23

About authors

Kovalenko Elena I., PhD Med, senior researcher at Chemotherapy Dept No. 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Zhulikov Yaroslav A., physician at Chemotherapy Dept No. 1¹. ORCID: 0000-0002-4108-439x

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy No. 1¹, professor at Dept of Oncology², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Khoroshilov Maxim V., physician at Chemotherapy Dept No. 1¹. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Petrovsky Alexander V., PhD, oncologist, surgeon, deputy director for educational activities, head of Surgical Dept No. 15 (combined treatment of breast tumors) of Research Institute of Clinical Oncology¹, associate professor at Dept of Oncology of Faculty of Medicine⁴. ORCID: 0000-0002-7514-280x

Denchik Danila A., PhD Med, researcher at Surgical Dept No. 15¹. ORCID: 0000-0003-2572-2547

Vorotnikov Igor K., DM Sci (habil.), professor, leading researcher at Surgical Dept No. 15¹. ORCID: 0000-0001-6699-0738

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

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

⁴First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

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

For citation: Kovalenko E.I., Zhulikov Ya. A., Artamonova E.V., Khoroshilov M.V., Petrovskiy A.V., Denchik D.A., Vorotnikov I.K. Efficacy of dose-dense versus standard neoadjuvant chemotherapy regimens in luminal HER2-negative breast cancer: Interim results of single-centre study. *Medical alphabet*. 2023; (27): 21–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-21-27>.

Роль овариальной супрессии в адъювантной терапии рака молочной железы

М. С. Рубан, Ю. Б. Карагодина, Л. В. Болотина, А. А. Качмазов, А. Л. Корниецкая, В. В. Савчина, С. Ф. Евдокимова, А. А. Феденко

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

РЕЗЮМЕ

Адъювантная эндокринная терапия является неотъемлемым компонентом лечения резектабельного люминального рака молочной железы. Стандартом в течение многих лет было назначение монотерапии тамоксифеном или ингибиторов ароматазы, однако недавние исследования показали, что добавление овариальной супрессии статистически значительно увеличивает показатели выживаемости у пациенток с высоким риском рецидива и с факторами неблагоприятного прогноза. В данном обзоре литературы мы проанализировали последние данные, касающиеся роли овариальной супрессии в адъювантной терапии гормон-положительного рака молочной железы. Подавление функции яичников является наиболее эффективным у молодых пациенток (до 35 лет) в пременопаузе при наличии факторов неблагоприятного прогноза (показания к [нео-]адъювантной ХТ, G3 и др.) Авторами было отмечено, что использование ингибиторов ароматазы вместо тамоксифена у данной подгруппы значительно снижало риск рецидива рака молочной железы. Овариальная супрессия, в особенности в комбинации с ингибиторами ароматазы, сопровождалась увеличением частоты нежелательных побочных явлений, в частности остеопороза и переломов костей, которая может быть снижена путем назначения адекватной сопроводительной терапии ОМА. Оптимальная продолжительность подавления функции яичников также не определена, однако, учитывая результаты крупных клинических исследований, проведение двухлетнего курса представляется оптимальным. В проведенных протоколах не было отмечено значимого влияния временной овариальной супрессии на вероятность последующей беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, адъювантная терапия, гормональная терапия, овариальная супрессия, ингибиторы ароматазы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of ovarian suppression in adjuvant treatment of breast cancer

M. S. Ruban, Yu. B. Karagodina, L. V. Bolotina, A. A. Kachmazov, A. L. Kornietskaya, V. V. Savchina, S. F. Evdokimova, A. A. Fedenko

Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

SUMMARY

Adjuvant endocrine therapy is an integral component of treatment for resectable luminal breast cancer. Tamoxifen or aromatase inhibitors monotherapy has been the standard of practice for many years. However, recent studies have shown that the addition of ovarian suppression statistically significantly increases survival rates in patients at high risk for recurrence and with poor prognosis factors. In this literature review, we summarized recent data regarding the role of ovarian suppression in adjuvant therapy for hormone-positive breast cancer. Suppression of ovarian function was most effective in young patients (< 35 years) in the premenopausal stage when adverse prognostic factors were present (indications for (neo)adjuvant CT, G3, etc.) The authors noted that using of aromatase inhibitors instead of tamoxifen in this subgroup significantly reduced the risk of breast cancer recurrence. Ovarian suppression, especially in combination with aromatase inhibitors, was accompanied by an increase in the incidence of adverse side effects, particularly osteoporosis and bone fractures, which can be reduced by prescribing adequate accompanying therapy with OMA. The optimal duration of ovarian function suppression has also not been determined, but a two-year course seems optimal, given the results of large clinical trials. In the protocols performed, there was no significant effect of temporary ovarian suppression on the likelihood of subsequent pregnancy.

KEYWORDS: breast cancer, adjuvant therapy, endocrine therapy, ovarian suppression, aromatase inhibitors.

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

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения. Согласно базе данных GLOBOCAN, в 2020 году в мире было выявлено 2,3 миллиона новых случаев РМЖ. Это заболевание является второй по значимости причиной смертности женщин от рака во всем мире: в 2020 году было зарегистрировано 685 тысяч смертей. На протяжении последних лет отмечается неуклонный рост заболеваемости РМЖ в различных возрастных группах. Согласно

Cathcart-Rake и соавт., подобная тенденция отмечается в том числе среди женщин моложе 40 лет [1]. Неблагоприятная прогностическая роль выявления заболевания в молодом возрасте известна в течение длительного времени. Так, в работах Adami и соавт., относящихся к 90-м годам прошлого века, сообщается о 13 %-ном относительном снижении 5-летней выживаемости у пациенток с РМЖ в возрасте от 30 до 40 лет по сравнению с группой от 45 до 49 лет [2]. Несмотря на появление более эффективных

методов лечения, согласно крупнейшей базе данных SEER, в период с 2010 по 2015 год по-прежнему отмечалось относительное снижение 5-летней общей выживаемости в когорте пациенток моложе 40 лет. Согласно информации Американского онкологического общества, с 1989 по 2019 год число женщин, умерших от рака молочной железы, сократилось на 42 % благодаря раннему выявлению и совершенствованию подходов к лечению. Однако при анализе отдельных возрастных групп с 2007 года эта положительная динамика отмечается в основном у пациенток в возрасте 50 лет и старше, в то время как в группе до 50 лет данный показатель не изменился [3].

Рак молочной железы представляет собой гетерогенное заболевание, которое включает несколько подтипов с различным течением, биологическими характеристиками, подходами к лечению и клиническими исходами. Большинство опухолей являются гормон-положительными (HR+) и не имеют амплификации гена *HER2/neu*. Эта подгруппа пациенток составляет 65 % среди женщин моложе 50 лет и 75 % среди женщин старше 50 лет. Одним из неотъемлемых компонентов лечения HR+ РМЖ является гормональная терапия (ГТ), в основе которой лежит подавление взаимодействия эстрогенов с рецепторами опухолевых клеток и образования стимулирующих комплексов [4–9]. Абсолютному большинству больных с ранними стадиями люминального рака молочной железы показано проведение адъювантной эндокринной терапии. В последние десятилетия прогноз для данной группы пациентов значительно улучшился, что в том числе связано с совершенствованием гормонотерапии, которая претерпела значительные изменения за свою почти полуторавековую историю развития.

Одно из первых упоминаний о возможной связи гормонов и РМЖ датируется 1896 годом, когда британский хирург G. Beatson сообщил об улучшении состояния пациентки с местнораспространенным раком молочной железы после выполнения двусторонней овариэктомии. Подобная стратегия была принята многими хирургами, и овариэктомия долгие годы оставалась одним из самых эффективных методов лечения неоперабельного РМЖ [10].

Следующим шагом в развитии гормональной терапии РМЖ стало создание нестероидных антиэстрогенов в 1960 году после идентификации рецептора эстрогена (ER) благодаря работам Jensen и Huggins [11, 12]. Тамоксифен, селективный модулятор ER, продемонстрировал выраженный противоопухолевый ответ и относительно хороший профиль безопасности у пациенток с метастатическим HR+ РМЖ [13]. Полученные результаты побудили National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) провести в 1981 году проспективное рандомизированное исследование, в котором оценивался тамоксифен в качестве адъювантной терапии у пациенток с люминальным раком молочной железы. Результаты данного ключевого исследования показали увеличение общей 5-летней выживаемости на 20 % в группе тамоксифена в сравнении с плацебо [14]. Метаанализ, проведенный Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), убедительно продемонстрировал снижение смертности от РМЖ на 31 %

у больных, получавших тамоксифен, причем преимущество было отмечено только у пациенток с HR+-опухолями [15]. Однако известно, что длительное применение данного препарата связано с многочисленными побочными эффектами вследствие его частичного эстрогеноподобного воздействия на эндометрий и сердечно-сосудистую систему. Во многих исследованиях сообщалось о повышении относительного риска развития рака эндометрия при приеме тамоксифена более чем в 2,5 раза [16]. Одним из наиболее серьезных побочных эффектов, связанных с эстрогеноподобным действием тамоксифена на сердечно-сосудистую систему, является увеличение частоты тромбоэмболических событий [17].

Дальнейший прогресс в развитии гормональной терапии РМЖ был связан с открытием ингибиторов ароматазы (ИА). Вследствие неполной блокады сигнальных путей эстрогена у женщин в постменопаузе при применении тамоксифена, в начале 1970 годов Schwarzel и соавт. изучили альтернативный подход к воздействию на продукцию гормона путем подавления фермента ароматазы [18, 19]. Этот подход стал стандартом для лечения женщин в постменопаузе на основании результатов ряда клинических исследований, продемонстрировавших большую эффективность ИА по сравнению с тамоксифеном [20–23].

С 1980 годов началось изучение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) в рамках терапии люминального РМЖ. Первоначально данная группа препаратов предназначалась для лечения первичного бесплодия или эндометриоза. Благодаря работам Harvey (1981, 1984), de Jong (1982, 1985), Waxman (1985), William (1986) было отмечено, что аГнРГ вызывали десенсибилизацию рецепторов гипофиза и подавление функции яичников [24]. В 1982 году Klijn сообщил о снижении эстрадиола до постменопаузальных уровней у пациенток в пременопаузе с метастатическим РМЖ при применении бусерелина [25].

В настоящий момент в адъювантном лечении HR+ РМЖ важен правильный выбор оптимальной тактики ГТ, который обычно основывается на ряде факторов, включая менопаузальный статус и профиль побочных эффектов лекарственных препаратов. Существуют ряд потенциальных стратегий, нацеленных на гормональный путь, которые можно разделить по механизму действия. Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (СМРЭ), такие как тамоксифен и ралоксифен, являются смешанными агонистами / антагонистами РЭ. В молочной железе тамоксифен действует как антагонист, что приводит к прекращению транскрипции эстроген-регулируемых генов и подавлению пролиферативного эффекта, но в то же время оказывает агонистическое действие на эндометрий, вызывая его гиперплазию. Ингибиторы ароматазы (ИА) уменьшают внеовариальную продукцию эстрогенов, подавляя их периферическую конверсию из андрогенов, ингибируя фермент ароматазу [22, 26, 27]. СМРЭ могут использоваться вне зависимости от функции яичников, но при наличии факторов высокого риска рецидива, согласно общепризнанным стандартам, необходимо рассмотреть добавление к ним овариальной супрессии (ОС). Ингибиторы ароматазы рекомендовано назначать пациенткам

в постменопаузе, так как основным источником эстрогенов после прекращения функции гонад служит внеовариальное преобразование андрогенов. У пременопаузальных женщин при назначении ИА для осуществления полной блокады и овариального, и периферического путей требуется проведение ОС [28–31].

Ранний рак молочной железы

Под термином «ранний (первично операбельный) РМЖ» понимают рак стадии I–IIA, который не распространяется за пределы молочной железы или подмышечных и подключичных лимфатических узлов. По оценкам ВОЗ, за последние три десятилетия показатели выживаемости при РМЖ улучшились отчасти благодаря более раннему выявлению и усовершенствованию методов лечения. Тем не менее отмечается стойкая тенденция к «омоложению» раннего рака молочной железы. Согласно данным Partin (2021), пятилетняя выживаемость при локальном (ограничен только молочной железой) и местнораспространенном (при метастатическом поражении регионарных лимфоузлов) раке молочной железы составляет 98,9 и 85,7% соответственно [32]. Однако, несмотря на высокие показатели выживаемости, пациентки с ранним РМЖ часто испытывают тяжелое бремя физических и психологических симптомов спустя долгое время после окончания лечения. На American Society of Breast Surgeons Annual Meeting в 2021 году были представлены данные работы, проведенной Neuman и соавт. В исследование включили 101 женщину с HR+-раком молочной железы стадии I–II – популяцию пациентов с низким риском рецидива, не получавших химиотерапию. Хирургическое лечение было выполнено 71% больных, а 87% получали гормональную терапию. Результаты опроса показали, что почти 50% пациенток с ранним РМЖ сообщили о трех или более клинически значимых нежелательных симптомах. Наиболее часто встречались приливы, связанные с гормональной терапией, усталость, боль в спине и суставах, эмоциональное беспокойство. Из послеоперационных побочных эффектов в основном отмечались лимфедема и боли в области послеоперационной раны [33].

Ранний РМЖ является одним из значимых факторов инвалидизации женщин трудоспособного возраста. Согласно данным Ekenga и соавт., значимая часть пациенток испытывает сложности с последующим трудоустройством, оплатой медицинских расходов, а также социальной реабилитацией [34]. Учитывая высокую общественную и экономическую значимость РМЖ, необходимо при выборе лечебной тактики стремиться к индивидуализации подхода к пациенту [35].

Роль овариальной супрессии

Термин «ОС» подразумевает подавление функции яичников, которое может быть достигнуто несколькими способами. Первым и самым надежным методом является хирургический – выполнение двусторонней овариэктомии. В данном случае эффективность овариальной супрессии достигает практически 100%, но приводит к необратимому климаксу и утрате возможности деторождения, что, в осо-

бенности у молодых женщин, сопряжено со значительным снижением качества жизни и даже увеличением смертности. Согласно данным Росса и соавт., выполнение пациенткам двусторонней овариэктомии статистически значимо увеличивало смертность, в особенности в когорте женщин моложе 45 лет по сравнению с более старшей подгруппой, что объясняется авторами наступлением ранней менопаузы с сопутствующими сердечно-сосудистыми и неврологическими расстройствами (ОР = 1,67; 95% ДИ: 1,16–2,40; $p = 0,006$) [36]. Кроме того, выполнение хирургического пособия может нести риски развития послеоперационных осложнений. Другим вариантом достижения овариальной супрессии является радиоиндуцированная абляция, которая характеризуется высоким риском отсроченных побочных явлений и в настоящее время используется крайне редко. Наиболее предпочтительным методом ОС является обратимое подавление овариальной функции с помощью аГнРГ. Препараты данного класса осуществляют блокаду гонадотропной функции гипофиза, что, по механизму отрицательной обратной связи, способствует уменьшению высвобождения ЛГ и ФСГ, а это, в свою очередь, приводит к ингибированию продукции эстрогена в яичниках и снижению концентрации эстрадиола в плазме крови до постклимактерических значений [37–39].

Согласно данным Andriyanto (2022), двусторонняя овариэктомия и использование аГнРГ равноэффективны. В проведенное ретроспективное когортное исследование было включено 100 пациенток в пременопаузе с HR+ РМЖ, перенесших радикальное хирургическое вмешательство, из которых 50 в послеоперационном периоде получали аГнРГ, а 50 выполнили двустороннюю овариэктомию. Между группами не было существенных отличий в отношении частоты местных рецидивов ($p = 0,408$), отдаленного метастазирования ($p = 0,419$) и 5-летней общей выживаемости [40]. Полученные результаты также согласуются с работами, проведенными Suh (2017) и Hsieh (2016), которые продемонстрировали, что как фармакологическая, так и хирургическая супрессия яичников были эффективны и приводили к одинаковым показателям общей выживаемости [41, 42].

В настоящий момент, согласно текущим клиническим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) и Ассоциации онкологов России (АОР), возможно рассмотрение назначения овариальной супрессии у пациенток с сохранной функцией яичников при наличии факторов высокого риска рецидива, таких как размер первичной опухоли T 3–4, наличие метастатического поражения лимфатических узлов, низкая дифференцировка опухоли, выявление гиперэкспрессии / амплификации *HER2/neu*, высокий уровень Ki-67, выраженная лимфоваскулярная инвазия. Тем не менее однозначные показания о необходимости проведения ОС в различных клинических ситуациях отсутствуют. В зарубежных практических рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN) и European Society for Medical Oncology (ESMO) алгоритмы назначения адъювантного лечения выстроены с использованием предиктивных систем анализа экспрессии генов (Oncotype Dx, MammaPrint), которые

обеспечивают наиболее точную идентификацию генетических подтипов рака молочной железы. В отечественной клинической практике отсутствует возможность рутинного использования данных систем, что требует более точного определения показаний к проведению ОС с учетом суррогатных молекулярно-биологических подтипов РМЖ.

Первые крупные рандомизированные контролируемые исследования SOFT и TEXT, посвященные изучению эффективности и безопасности ОС у женщин в менопаузе, были инициированы в 2003 году. В оба исследования суммарно было включено более 5700 женщин в менопаузе с ранним люминальным РМЖ, подавляющее большинство из которых имели HER2/neu – отрицательный статус. В исследовании SOFT пациентки были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 на три группы в зависимости от варианта ГТ: 5 лет адъювантной терапии только тамоксифеном, тамоксифен с подавлением функции яичников, ОС в сочетании с эксеместаном. Дизайн исследования TEXT был аналогичным, но в нем не было отдельной группы для монотерапии тамоксифеном – все женщины получали овариальную супрессию трипторелином и были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в группы тамоксифена или эксеместана. Первичной конечной точкой обоих исследований была безрецидивная выживаемость (БРВ), вторичной – общая выживаемость (ОВ).

Первоначально согласно анализу 5-летних данных подавление овариальной функции в сочетании с тамоксифеном не привело к статистически значимому увеличению БРВ. Однако с увеличением сроков наблюдения, согласно результатам, опубликованным через 8 лет (табл. 1), было отмечено, что добавление ОС к тамоксифену, по сравнению с монотерапией, улучшало показатели безрецидивной (83,2 % против 78,9 %; ОР = 0,76; 95 % ДИ: 0,62–0,93; $p = 0,009$) и общей выживаемости (93,3 % против 91,5 %; ОР = 0,67; 95 % ДИ: 89,4–93,2 %; $p = 0,001$). Также подавление яичников в сочетании с эксеместаном было эффективнее (БРВ 86,8 % против 82,8 %; ОР = 0,77; 95 % ДИ: 0,67–0,90; $p < 0,001$), чем в сочетании с тамоксифеном. При подгрупповом анализе единственная значимая гетерогенность в лечении была связана с HER2/neu-статусом. Результаты показали большую пользу от добавления ОС к тамоксифену у женщин с HER2/neu – положительным РМЖ (ОР = 0,41; 95 % ДИ: 0,22–0,75), чем среди пациенток с HER2/neu – отрицательным заболеванием (ОР = 0,83; 95 % ДИ: 0,67–1,04; $p = 0,040$). Применение эксеместана с подавлением функции яичников более эффективно у больных с HER2/neu – негативным статусом, чем комбинация с тамоксифеном (БРВ 88,1 % против 82,7 %; ОР = 0,70; 95 % ДИ: 0,60–0,83). Нежелательные явления III степени и выше были зарегистрированы у 24,6 % больных при монотерапии, 31,0 % – в группе тамоксифена + ОС и 32,3 % – в группе эксеместана + ОС. Наиболее выраженные различия отмечались в частоте развития остеопороза – 3,9 % при монотерапии тамоксифеном, 7,2 % – при сочетании тамоксифена с ОС и 14,8 % – в группе с эксеместаном. Клинико-патологической характеристикой с наибольшим вкладом в увеличение риска рецидива являлось поражение четырех или более лимфоузлов, далее следовали степень дифференцировки

Таблица 1
Восьмилетняя безрецидивная выживаемость в исследованиях SOFT и TEXT при различных вариантах адъювантной ГТ

	SOFT		TEXT	
	ХТ	Без ХТ	ХТ	Без ХТ
Тамоксифен	71,4%	87,4%	-	-
Тамоксифен + ОС	76,7%	90,6%	78,2%	89,1%
Эксеместан + ОС	80,4%	92,5%	84,2%	92,7%

опухоли G2–3 и молодой возраст. Метастатическое поражение 1–3 регионарных лимфоузлов, размер опухоли более 2 см, экспрессия рецепторов прогестерона менее 20 % и Ki-67 более 26 % также увеличивали риск рецидива заболевания, но в меньшей степени. Как и ожидалось, большинство отдаленных рецидивов возникало среди пациенток, которым было показано назначение адъювантной химиотерапии. Значительный выигрыш от проведения ОС был получен в когорте участниц, которые после проведенной химиотерапии оставались в менопаузе. В этом случае уровень БРВ, наблюдаемый при применении тамоксифена в сочетании с ОС, был на 5,3 % выше, чем при монотерапии, и на 9,0 % – выше при применении эксеместана с подавлением функции яичников [37, 43–47]. Эти данные также согласуются с другими исследованиями, по результатам которых было выявлено положительное прогностическое влияние аменореи, индуцированной химиотерапией, у менопаузальных женщин с ранним HR+ РМЖ [48–50].

В 2021 году на симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио были представлены обновленные данные исследований SOFT и TEXT после 12 и 13 лет наблюдения соответственно (табл. 2). Двенадцатилетняя выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ) в рандомизированном контролируемом исследовании SOFT составила 87,8 % при использовании эксеместана с подавлением функции яичников, 86,2 % – при использовании тамоксифена в комбинации с ОС и 84,8 % – при использовании только тамоксифена. Объединенный анализ обоих исследований выявил статистически значимую разницу ВБОМ на 1,8 % в пользу эксеместана с овариальной супрессией по сравнению с комбинацией с тамоксифеном ($p = 0,030$). После 13 лет медианного наблюдения существенной разницы в общей выживаемости между двумя группами лечения не наблюдалось. У пациенток в исследовании SOFT, не получавших химиотерапию и соответственно не имевших значимых факторов неблагоприятного прогноза, добавление ОС к адъювантной гормональной терапии существенно не повлияло на отдаленные результаты лечения. Показатели 12-летней общей выживаемости составили 95,8, 95,2 и 97,1 % соответственно. Среди женщин, которым была показана послеоперационная ХТ, ВБОМ составила 75,1 % при применении только тамоксифена, 77,7 % – при применении тамоксифена с подавлением функции яичников и 79,6 % – при применении эксеместана вместе с овариальной супрессией. Отмечалась положительная тенденция в отношении показателей 12-летней общей выживаемости (78,9, 83,6 и 82,9 % соответственно). В исследовании TEXT

Таблица 2
Двенадцатилетняя выживаемость без отдаленных метастазов и общая выживаемость в исследованиях SOFT и TEXT при различных вариантах адъювантной ГТ

	SOFT	TEXT	SOFT	TEXT
	Выживаемость без отдаленных метастазов		Общая выживаемость	
Эксеместан + ОС	79,6%	84,7%	82,9%	87,0%
Тамоксифен + ОС	77,7%	82,3%	83,6%	84,4%

Таблица 3
Двенадцатилетняя ВБОМ и ОВ в когорте пациенток с наличием показаний к (нео)адъювантной ХТ в исследованиях SOFT и TEXT при различных вариантах адъювантной ГТ

	SOFT		TEXT	
	ВБОМ	ОВ	ВБОМ	ОВ
Тамоксифен	75,1%	78,9%		
Тамоксифен + ОС	77,7%	83,6%	82,3%	84,4%
Эксеместан + ОС	79,6%	82,9%	84,7%	87,0%

у пациенток, получавших химиотерапию, ВБОМ составила 84,7% при применении эксеместана с подавлением функции яичников и 82,3% – при применении тамоксифена с ОС. Общая выживаемость составила 87,0 и 84,4% соответственно. Также необходимо отметить выраженные преимущества в группах высокого риска (pN+, опухоль размерами более 2 см и т.д.). Двенадцатилетняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость улучшились на 7,4 и 2,7% соответственно у пациенток с распространенностью метастазов pN1a и на 10,6 и 4,5% соответственно – у пациенток с опухолями более 2 см. Таким образом, наибольшую пользу от овариальной супрессии получили пациентки моложе 35 лет с факторами неблагоприятного прогноза (наличие показаний к [нео]-адъювантной ХТ [табл. 3], G3 и др.). В данных подгруппах проведение ОС обеспечило абсолютное увеличение общей выживаемости примерно на 10% по сравнению с монотерапией тамоксифеном, а применение эксеместана в комбинации с ОС улучшало результаты не менее чем на 15% [51].

Согласно результатам крупного метаанализа, проведенного EBCTCG, в который вошли сведения, полученные не только в исследованиях SOFT и TEXT, но и в других крупных исследованиях, таких как ABCSG XII и NOBOE (суммарно 7030 пациенток), у пременопаузальных женщин назначение ОС с ингибиторами ароматазы может быть предпочтительнее комбинации с тамоксифеном. В метаанализе оценивали преимущество назначения ИА или тамоксифена у женщин в пременопаузе с HR+ раком молочной железы ранних стадий в комбинации с овариальной супрессией. Терапия проводилась в течение 3 (ABCSG-12) или 5 лет (SOFT, TEXT и NOBOE). Общая медиана наблюдения составила 8 лет. По результатам метаанализа исследователи пришли к выводу, что использование ингибиторов ароматазы вместо тамоксифена у женщин в пременопаузе, которым проводится овариальная супрессия, снижает риск рецидива рака молочной железы примерно на 21% и появления отдаленных метастазов – на 17% [52–55].

В настоящее время не определена оптимальная продолжительность подавления овариальной функции. В исследовании ASTRRA пациенткам проводился короткий курс ОС. В это исследование было включено 1298 женщин в пременопаузе с ранним HR+ раком молочной железы. Пациентки были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в группы приема только тамоксифена на протяжении 5 лет или с добавлением гозерелина в течение 2 лет. Первичной конечной точкой была ВБР, а вторичной – ОВ. Более ранний анализ ASTRRA при 5-летнем наблюдении показал уровень безрецидивной выживаемости 89,9% для тамоксифена с ОС по сравнению с 87,2% в группе только тамоксифена. При более длительной медиане наблюдения в 106,4 месяца продолжает наблюдаться статистически значимое снижение безрецидивной выживаемости в группе тамоксифена с овариальной супрессией (85,4% против 80,2%; ОР = 0,67; 95% ДИ: 0,51–0,87). Эти результаты были рассчитаны с момента включения пациентов в исследование, однако при расчете с момента рандомизации показатели безрецидивной выживаемости составили 84,1 и 78,1% соответственно, с абсолютной разницей 6,0%. Также отмечалась положительная тенденция в отношении различий в общей выживаемости, 96,5% в группе с ОС против 95,3% в группе монотерапии (ОР = 0,78; 95% ДИ: 0,486–1,253). Представленные данные по ASTRRA согласуются с результатами протоколов SOFT и ABCSG-12 за исключением длительности проведения овариальной супрессии (2, 3 и 5 лет соответственно). Принимая во внимание схожие показатели ВБП и ОВ в данных исследованиях, а также вероятное снижение частоты побочных эффектов, можно предположить, что более короткая длительность ОС (на протяжении 2 лет) в комбинации с тамоксифеном предпочтительнее [56, 57].

Учитывая значительное улучшение отдаленных результатов лечения в группе молодых пациенток с люминальным РМЖ, в последнее время большое внимание уделено вопросу о возможности использования подавления функции яичников с эндокринной терапией в качестве альтернативы ХТ у отдельных женщин с ранним HR+ РМЖ в пременопаузе. Потенциальный отказ от химиотерапии в этой подгруппе пациенток в перспективе позволит избежать серьезных побочных эффектов и имеет важные клинические последствия для качества жизни, включая сохранение фертильности. В настоящее время существует несколько геномных тестов, таких как EndoPredict, MammaPrint, Oncotype Dx, и Prosigna (PAM50), имеющих прогностическое значение. Однако проспективные данные доступны лишь для двух из них – анализа 70 генов (MammaPrint) и анализа 21 гена (Oncotype Dx), которые использовались в исследованиях TAILORx, MINDACT и RxPonder. Как TAILORx, так и MINDACT были разработаны для оценки того, могут ли женщины с ранним HR+ РМЖ с HER2/neu – отрицательным статусом, которые на основании клинико-патологических признаков были кандидатами на получение ХТ, отказаться от нее, если геномный риск при изучении их опухоли оказался промежуточным (Oncotype Dx) или низким (MammaPrint). В RxPonder, так же как и TAILORx, оценивали выживаемость без признаков инвазивного за-

болевание, но с использованием анализа 21 гена, и были специально ориентированы на пациентов с 1–3 пораженными лимфатическими узлами. По результатам данных исследований, IBCSG подтверждает, что если подобное тестирование доступно, необходимо выявлять пациенток в пременопаузе с низким / промежуточным геномным, но высоким клинико-патологическим риском рецидива, у которых можно безопасно отказаться от адъювантной химиотерапии в пользу рассмотрения варианта ОС в комбинации с гормональной терапией. Однако, несмотря на убедительные результаты, полученные в ходе испытаний, в настоящее время еще недостаточно критериев для более точного выделения данной подгруппы. Вполне вероятно, что в ближайшем будущем появятся дополнительные сведения в отношении стратификации рисков, что будет основанием для более аргументированного суждения о пользе такого подхода [49, 50, 58, 59].

Нежелательные явления ОС

Крайне важным аспектом, требующим рассмотрения при назначении овариальной супрессии, является частота нежелательных явлений. Основные побочные эффекты ассоциированы с наступлением лекарственной менопаузы и включают в себя приливы, снижение либидо, диспареунию, изменения настроения и остеопороз. Согласно систематическому обзору 15 исследований с участием 11 538 женщин в пременопаузе с ранним HR+ раком молочной железы были получены неоднозначные данные в отношении нежелательных явлений, связанных с ОС. Подавление функции яичников несколько увеличивало частоту приливов, но не оказывало большого влияния на изменение настроения (ОР = 1,60; 95 % ДИ: 1,41–1,82; шесть исследований, 5581 пациентка). Лишь в одном протоколе отмечался повышенный риск развития остеопороза (определялся как Т-критерий менее –2,5) вследствие проведения ОС при сроке наблюдения 5,6 лет (ОР = 1,16; 95 % ДИ: 1,10–28,82; 2011 женщин). В двух работах сообщалось об ухудшении показателей качества жизни (например, диспареуния, дневная и ночная потливость) у женщин, получавших овариальную супрессию. Однако в двух других исследованиях нежелательные явления в виде вазомоторных проявлений, снижения либидо, болей в костях и увеличения веса встречались независимо от подавления функции яичников [60]. Примечательно, что, согласно данным исследования SOFT, побочные эффекты со временем могут уменьшаться. У женщин, получавших терапию тамоксифеном в комбинации с ОС, первоначально отмечалась большая частота приливов в течение нескольких лет лечения, однако через 60 месяцев различий с группой монотерапии отмечено не было. Снижение либидо, а также проблемы со сном присутствовали в первые шесть месяцев, но со временем исчезли без дополнительной медикаментозной коррекции [61]. Также, по результатам ранее упомянутого метаанализа исследований ABCSG-12, SOFT, TEXT и НОВОЕ, частота переломов костей была выше при комбинации подавления функции яичников с ингибиторами ароматазы, чем с тамоксифеном (6,4 % против 5,1 %; ОР = 1,27; 95 % ДИ: 1,04–1,54; $p = 0,017$) [52]. Хорошо извест-

но, что менопауза ассоциирована с повышенным риском развития остеопороза. Эстроген ингибирует экспрессию факторов дифференцировки остеокластов и уменьшает потерю костями минеральной плотности. Согласно данным исследований, бисфосфонаты и другие остеомодифицирующие агенты (ОМА) являются высокоэффективной группой препаратов у пациенток в постменопаузе, которые не только способствуют снижению вероятности неблагоприятных костных событий, но и улучшают результаты в отношении выживаемости и частоты рецидивов [62–64]. Согласно данным Vani и соавт., более чем у 70 % пациенток в процессе эндокринной терапии отмечается дефицит 25-гидроксивитамина D и Ca в сыворотке крови [65]. В ряде исследований была доказана выраженная положительная роль дополнительного назначения и витамина D₃ и препаратов кальция пациенткам, получающим ОС [66, 67]. Доказано, что женщинам в пременопаузе, которым проводится подавление овариальной функции, особенно в комбинации с ингибиторами ароматазы, показано назначение ОМА. Данная опция также отмечена в текущих клинических рекомендациях всех профессиональных онкологических сообществ [68–70].

Беременность у пациенток, которым показана ОС

Несмотря на то что молодые пациентки с люминальным раком молочной железы, получающие современную адъювантную эндокринную терапию, имеют отличные отдаленные результаты лечения, одной из главных проблем для них остается фертильность и возможность беременности после завершения противоопухолевого лечения. Согласно данным исследования Helping Ourselves-Helping Others (НОНО), около 51 % женщин с диагнозом РМЖ были обеспокоены вопросами сохранения фертильности, поскольку многие из них не реализовали свою детородную функцию на момент постановки диагноза. У 26 % пациенток эти опасения повлияли на решение о лечении, включая приверженность ГТ [71]. Несмотря на убедительные ретроспективные доказательства того, что беременность после РМЖ не повышает риск рецидива заболевания, особенно у пациенток с HR+-заболеванием, обсуждение вопроса о возможности беременности после постановки диагноза все еще остается проблематичным как для пациентов, так и для врачей [72, 73]. В настоящий момент в исследовании POSITIVE рассматривается возможность временного прерывания гормонотерапии. В POSITIVE было включено 518 пациенток, медиана возраста которых составляла 37 лет, 74,9 % не имели детей на момент включения в исследование. При постановке диагноза у большинства женщин была I (46,8 %) или II (46,4 %) стадия заболевания. У 66 % пациенток не отмечалось метастатического поражения регионарных лимфоузлов, а у 29,4 % было поражено от 1 до 3 лимфоузлов. HER2/neu – негативный статус заболевания имели 73,7 % участниц. Вариант гормонотерапии варьировался в зависимости от возраста: только тамоксифен был назначен 41,8 % пациенток (33,9 % – в возрасте до 35 лет, 43,7 % – в когорте 35–39 лет и 50,0 % женщин в группе 40–42 лет), тамоксифен + ОС – 35,4 % (41,2, 31,1 и 34,7 % соответственно), ИА + ОС – 15,9 % женщин (15,3, 18,5,

11,9% соответственно). Ингибиторы ароматазы в комбинации с овариальной супрессией получали только 15,9%, что свидетельствует о том, что большинство клиницистов предпочитали комбинацию с тамоксифеном в этой популяции. Назначение эндокринной терапии изменилось с 2017 года, вероятно, в связи с результатами исследований SOFT и TEXT, которые продемонстрировали абсолютное улучшение всех исходов заболевания, включая общую выживаемость, за счет эскалации гормонотерапии путем использования комбинации ИА с ОС, что наиболее клинически значимо у пациенток с заболеванием более высокого риска. Результаты исследования POSITIVE могут послужить основой не только для будущих протоколов в этой области, но и для утверждения в клинической практике [74]. Существует мнение, что назначение овариальной супрессии снижает вероятность последующей беременности, однако, согласно данным Tang и соавт., отмечалась одинаковая частота наступления беременности в группах тамоксифена с ОС и только тамоксифена [75].

Выводы

1. Согласно результатам многочисленных крупных клинических исследований, добавление лекарственной овариальной супрессии к адъювантной гормонотерапии является наиболее эффективным вариантом лечения у молодых пациенток с HR+ РМЖ в пременопаузе при наличии факторов неблагоприятного прогноза.
2. Комбинация ОС с ингибиторами ароматазы показывает лучшие результаты в отношении общей выживаемости и вероятности предотвращения рецидивов заболевания, однако характеризуется более высоким риском развития нежелательных явлений, в особенности остеопороза. Более высокий риск различных нежелательных явлений, связанных с назначением ОС, может быть нивелирован посредством назначения адекватной сопроводительной терапии.
3. По имеющимся в настоящий момент данным мировой литературы, назначение ОС также не оказывает значительного влияния на фертильность и возможность беременности у молодых пациенток с люминальным РМЖ, которым показано назначение ОС. Данный вопрос, безусловно, требует более тщательного изучения в крупных клинических исследованиях.
4. Персонализированный подход к назначению адъювантной лекарственной терапии у пациенток с люминальным типом РМЖ во многом основывается на результатах молекулярно-биологического исследования с использованием различных предиктивных систем анализа экспрессии генов. При отсутствии возможности использования тест-систем в рутинной клинической практике показания к назначению или отказу от применения ОС в настоящий момент четко не регламентированы клиническими рекомендациями. Тем не менее, с учетом представленных результатов клинических исследований, представляется целесообразным обсуждение данной опции с каждой конкретной пациенткой при наличии как минимум одного фактора риска прогрессирования заболевания.

Список литературы / References

1. Cathcart-Rake E.J. et al. Breast Cancer in Adolescent and Young Adult Women Under the Age of 40 Years. *JCO Oncol Pract.* 2021. Vol. 17, No. 6. P. 305–313.
2. Adami H.-O. et al. The Relation between Survival and Age at Diagnosis in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* Massachusetts Medical Society, 1986. Vol. 315, No. 9. P. 559–563.
3. DeSantis C.E. et al. Breast cancer statistics, 2019. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2019. Vol. 69, No. 6. P. 438–451.
4. Pagani O. et al. Absolute Improvements in Freedom from Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol.* 2020. Vol. 38, No. 12. P. 1293–1303.
5. Ribnikar D. et al. Breast cancer under age 40: A different approach. *Curr Treat Options Oncol.* 2015. Vol. 16, No. 4. P. 16.
6. Siegel R.L. et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022. Vol. 72, No. 1. P. 7–33.
7. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005. Vol. 365, No. 9472. P. 1687–1717.
8. Regan M.M. et al. Premenopausal endocrine-responsive early breast cancer: who receives chemotherapy? *Ann Oncol.* 2008. Vol. 19, No. 7. P. 1231–1241.
9. Bardia A., Hurvitz S. Targeted Therapy for Premenopausal Women with HR+, HER2- Advanced Breast Cancer: Focus on Special Considerations and Latest Advances. *Clinical Cancer Research.* 2018. Vol. 24, No. 21. P. 5206–5218.
10. Beatson G.T. On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases. *Trans Med Chir Soc Edinb.* 1896. Vol. 15. P. 153–179.
11. Jensen E.V. From chemical warfare to breast cancer management. *Nat Med.* 2004. Vol. 10, No. 10. P. 1018–1021.
12. Ranu H.S., Burlin T.E., Hutton W.C. The effects of x-irradiation on the mechanical properties of skin. *Phys Med Biol.* 1975. Vol. 20, No. 1. P. 96–105.
13. Ward H.W. Anti-oestrogen therapy for breast cancer: A trial of tamoxifen at two dose levels. *Br Med J.* 1973. Vol. 1, No. 5844. P. 13–14.
14. Fisher B. et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet.* 2004. Vol. 364, No. 9437. P. 858–868.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005. Vol. 365, No. 9472. P. 1687–1717.
16. Bergman L. et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet.* 2000. Vol. 356, No. 9233. P. 881–887.
17. Cutuli B. et al. Adjuvant tamoxifen in breast-cancer-treatment in postmenopausal women – occurrence of thromboembolic complications. *Oncol Rep.* 1994. Vol. 1, No. 1. P. 59–63.
18. Fisher B. et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994. Vol. 86, No. 7. P. 527–537.
19. Jordan V.C. Tamoxifen: Toxicities and drug resistance during the treatment and prevention of breast cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1995. Vol. 35. P. 195–211.
20. Meisel J.L. et al. Evolution of Targeted Therapy in Breast Cancer: Where Precision Medicine Began. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* American Society of Clinical Oncology, 2018. No. 38. P. 78–86.
21. Coombes R.C. et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med.* 2004. Vol. 350, No. 11. P. 1081–1092.
22. Baum M. et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002. Vol. 359, No. 9324. P. 2131–2139.
23. Regan M.M. et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12, No. 12. P. 1101–1108.
24. Höfken K., Kath R. The role of LH-RH analogues in the adjuvant and palliative treatment of breast cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2000. Vol. 153. P. 61–70.
25. Klijn J.G., de Jong F.H. Treatment with a luteinising-hormone-releasing-hormone analogue (buserelin) in premenopausal patients with metastatic breast cancer. *Lancet.* 1982. Vol. 1, No. 8283. P. 1213–1216.
26. Puhalla S., Bhattacharya S., Davidson N.E. Hormonal therapy in breast cancer: A model disease for the personalization of cancer care. *Mol Oncol.* 2012. Vol. 6, No. 2. P. 222–236.
27. Belfiglio M. et al. Twelve-year mortality results of a randomized trial of 2 versus 5 years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early-stage breast carcinoma patients (SITAM 01). *Cancer.* 2005. Vol. 104, No. 11. P. 2334–2339.
28. Cardoso F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* Elsevier, 2019. Vol. 30, No. 8. P. 1194–1220.
29. Robertson J.F. et al. Combined endocrine effects of LHRH agonist (Zoladex) and tamoxifen (Nolvadex) therapy in premenopausal women with breast cancer. *Br J Surg.* 1989. Vol. 76, No. 12. P. 1262–1265.
30. Cuzick J. et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet.* 2007. Vol. 369, No. 9574. P. 1711–1723.
31. Gnant M.F.X. et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2007. Vol. 25, No. 7. P. 820–828.
32. Parlin J.F. Special Considerations in Patients with Early-Stage Breast Cancer and Survivors. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 2022. Vol. 49, No. 1. P. 195–208.
33. Low-Risk Breast Cancer Survivors Experience Long-Term Symptoms and Concerns. P. 4.
34. Ekenga C.C. et al. Early-stage breast cancer and employment participation after two years of follow-up: A comparison with age-matched controls. *Cancer.* 2018. Vol. 124, No. 9. P. 2026–2035.
35. de Oliveira N.P.D. et al. Functional Disability in Women Submitted to Breast Cancer Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017. Vol. 18, No. 5. P. 1207–1214.
36. Rocca W.A. et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *The Lancet Oncology.* Elsevier, 2006. Vol. 7, No. 10. P. 821–828.
37. Francis P.A. et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* Massachusetts Medical Society, 2018. Vol. 379, No. 2. P. 122–137.

38. Bernhard J. et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *The Lancet Oncology*. 2015. Vol. 16, No. 7. P. 848–858.
39. Ingle C. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Journal of clinical...* 2010.
40. Andriyanto D. R. et al. Comparison of outcomes in patients with luminal type breast cancer treated with a gonadotropin-releasing hormone analog or bilateral salpingo-oophorectomy: A cohort retrospective study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022. Vol. 77. P. 103614.
41. Suh K. J. et al. KoreaMed Synapse. *Cancer Res Treat. Korean Cancer Association*, 2017. Vol. 49, No. 4. P. 1153–1163.
42. Hsieh A. H.-C. et al. Goserelin toxicities and preferences for ovarian suppression method in pre-menopausal women with breast cancer. *Internal Medicine Journal*. 2016. Vol. 46, No. 10. P. 1153–1159.
43. Francis P. A. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015. Vol. 372, No. 5. P. 436–446.
44. Pagani O. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371, No. 2. P. 107–118.
45. Regan M. M. et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. *Breast*. 2013. Vol. 22, No. 6. P. 1094–1100.
46. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015. Vol. 386, No. 10001. P. 1341–1352.
47. Bartlett J. M. S. et al. HER2 status predicts for upfront AI benefit: A TRANS-AIOG meta-analysis of 12,129 patients from ATAC, BIG 1–98 and TEAM with centrally determined HER2. *Eur J Cancer*. 2017. Vol. 79. P. 129–138.
48. Zhou Q. et al. Prognostic impact of chemotherapy-induced amenorrhea on premenopausal breast cancer: A meta-analysis of the literature. *Menopause*. 2015. Vol. 22, No. 10. P. 1091.
49. Sparano J. A. et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 2018. Vol. 379, No. 2. P. 111–121.
50. Piccart M. et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *The Lancet Oncology*. Elsevier, 2021. Vol. 22, No. 4. P. 476–488.
51. Regan M. M. et al. Abstract GS2-05: Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the combined TEXT and SOFT trials. *Cancer Research*. 2022. Vol. 82, No. 4 Supplement. P. GS2-05GS2-05 p.
52. Bradley R. et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: A patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *The Lancet Oncology*. Elsevier, 2022. Vol. 23, No. 3. P. 382–392.
53. Goss P. E. et al. Exemestane Versus Anastrozole in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer: NCIC CTG MA.27 – A Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2013. Vol. 31, No. 11. P. 1398–1404.
54. Smith I. et al. Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients with Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial.
55. Pan H. et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 2017. Vol. 377, No. 19. P. 1836–1846.
56. Jiang M. et al. Adjuvant ovarian suppression for premenopausal hormone receptor-positive breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine*. 2021. Vol. 100, No. 33. P. e26949.
57. Baek S. Y. et al. Adding ovarian function suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or resume menstruation after chemotherapy: 8-year follow-up of the randomized ASTRA trial. *JCO. Wolters Kluwer*. 2022. Vol. 40, No. 16 suppl. P. 506–506.
58. Bus R. et al. Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index: A TransATAC Study. *JCO. Wolters Kluwer*, 2021. Vol. 39, No. 2. P. 126–135.
59. Arboleda B. et al. Ovarian Function Suppression: A Deeper Consideration of the Role in Early Breast Cancer and its Potential Impact on Patient Outcomes: A Consensus Statement from an International Expert Panel. *The Oncologist*. 2022. P. oyac101.
60. Bui K. T. et al. Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, 2020. No. 3.
61. Ribí K. et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women with Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. *JCO. Wolters Kluwer*, 2016. Vol. 34, No. 14. P. 1601–1610.
62. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: Meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2015. Vol. 386, No. 10001. P. 1353–1361.
63. Imam B. et al. Role of Bisphosphonates in Postmenopausal Women with Osteoporosis to Prevent Future Fractures: A Literature Review. *Cureus*. Vol. 11, No. 8. P. e5328.
64. Black D. M., Rosen C. J. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016. Vol. 374, No. 3. P. 254–262.
65. Arul Vijaya Vani S. et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on side effects profile in patients of breast cancer treated with letrozole. *Clinica Chimica Acta*. 2016. Vol. 459. P. 53–56.
66. Datta M., Schwartz G. G. Calcium and Vitamin D Supplementation and Loss of Bone Mineral Density in Women Undergoing Breast Cancer Therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013. Vol. 88, No. 3. P. 10.1016/j.critrevonc.2013.07.002.
67. Thornton H. Calcium, vitamin D and Aromatase inhibitors. 2022.
68. Eisen A. et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update. *JCO. Wolters Kluwer*, 2022. Vol. 40, No. 7. P. 787–800.
69. Uehara M. et al. Relationship between bone mineral density and ovarian function and thyroid function in perimenopausal women with endometriosis: a prospective study. *BMC Women's Health*. 2022. Vol. 22, No. 1. P. 134.
70. Gnant M. et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011. Vol. 12, No. 7. P. 631–641.
71. Ruddy K. J. et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014. Vol. 32, No. 11. P. 1151–1156.
72. Lambertini M. et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018. Vol. 110, No. 4. P. 426–429.
73. Lambertini M. et al. The BCY3/BCC2017 survey on physicians' knowledge, attitudes and practice towards fertility and pregnancy-related issues in young breast cancer patients. *The Breast*. 2018. Vol. 42. P. 41–49.
74. Partridge A. H. et al. Who are the women who enrolled in the POSITIVE trial: A global study to support young hormone receptor positive breast cancer survivors desiring pregnancy. *The Breast*. 2021. Vol. 59. P. 327–338.
75. Tang S. et al. Long-term comparisons of the efficacy, safety, and pregnancy outcomes of adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal Han and Zhang Chinese patients with hormone receptor-positive early breast cancer. *J Int Med Res*. 2019. Vol. 47, No. 2. P. 641–652.

Статья поступила / Received 30.03.23
Получена после рецензирования / Revised 10.04.23
Принята в печать / Accepted 17.08.23

Сведения об авторах

Рубан Максим Сергеевич, врач-ординатор отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru. SPIN-код: 2319–2693. Author ID: 1170985. ORCID: 0000-0002-1016-2009

Карагодина Юлия Борисовна, н.с. отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: yuliaborisovnakaragodina@gmail.com. SPIN-код: 2409–7696. AuthorID: 1170902. ORCID: 0000-0003-3196-1368

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., зав. отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: lbolotina@yandex.ru. SPIN-код: 2787–5414. AuthorID: 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687

Качмазов Андрей Александрович, м.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: andrewkachmazov@gmail.com. SPIN-код: 7547–7725. AuthorID: 1041704. ORCID: 0000-0001-5530-3234

Корниетская Анна Леонидовна, к.м.н., в.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: kornietskaya@mail.ru. SPIN-код: 2651–7158. AuthorID: 951395. ORCID: 0000-0003-0092-0459

Савчина Виктория Владимировна, н.с. отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: savchina_v.v@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8721-8437

Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, врач-аспирант отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: evdokimova.sevindzh@gmail.com. SPIN-код: 2449–5866. AuthorID: 1160316. ORCID: 0000-0002-1993-3842

Феденко Александр Александрович, д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: fedenko@eesg.ru. SPIN-код: 9847–7668. AuthorID: 823233. ORCID: 0000-0003-4927-5585

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

Автор для переписки: Рубан Максим Сергеевич. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru

About authors

Ruban Maksim S., resident physician at Dept of Chemotherapy, Systemic Treatment of Solid Tumors Department. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru. SPIN-code: 2319–2693. Author ID: 1170985. ORCID: 0000-0002-1016-2009

Karagodina Yulia B., researcher at Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: yuliaborisovnakaragodina@gmail.com. SPIN-code: 2409–7696. AuthorID: 1170902. ORCID: 0000-0003-3196-1368

Bolotina Larisa V., DM Sci (habil.), head of Chemotherapy Unit of Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: lbolotina@yandex.ru. SPIN-code: 2787–5414. AuthorID: 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687

Kachmazov Andrei A., junior researcher at Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: andrewkachmazov@gmail.com. SPIN-code: 7547–7725. AuthorID: 1041704. ORCID: 0000-0001-5530-3234

Kornietskaya Anna L., PhD Med, leading researcher at Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: kornietskaya@mail.ru. SPIN-code: 2651–7158. AuthorID: 951395. ORCID: 0000-0003-0092-0459

Savchina Viktoriya V., researcher at Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: savchina_v.v@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8721-8437

Evdokimova Sevindzh F., physician, postgraduate student of Unit of Chemotherapy of Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: evdokimova.sevindzh@gmail.com. SPIN: 2449–5866 AuthorID: 1160316. ORCID: 0000-0002-1993-3842

Fedenko Aleksandr A., DM Sci (habil.), professor, head of Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: fedenko@eesg.ru. SPIN-code: 9847–7668. AuthorID: 823233. ORCID: 0000-0003-4927-5585

Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

Corresponding author: Ruban Maxim S. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru

Для цитирования: Рубан М.С., Карагодина Ю.Б., Болотина Л.В., Качмазов А.А., Корниетская А.А., Савчина В.В., Евдокимова С.Ф., Феденко А.А. Роль овариальной супрессии в адъювантной терапии рака молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2023; (27): 28–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-28-35>.

For citation: Ruban M.S., Karagodina Yu. B., Bolotina L. V., Kachmazov A. A., Kornietskaya A. L., Savchina V. V., Evdokimova S. F., Fedenko A. A. Role of ovarian suppression in adjuvant treatment of breast cancer. *Medical alphabet*. 2023; (27): 28–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-28-35>.



Первый российский опыт применения комбинации ниволумаба и ипилимумаба в первой линии лечения неоперабельной мезотелиомы плевры

Т. Д. Барболина^{1,2}, С. Г. Багрова¹, М. О. Мандрина¹

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

Цитостатическая терапия до настоящего времени оставалась «золотым стандартом» лечения неоперабельной мезотелиомы плевры с продолжительностью жизни около 9–18 месяцев. В статье представлен клинический случай успешного применения ингибиторов иммунных контрольных точек в первой линии лечения неоперабельной злокачественной мезотелиомы плевры и тактика коррекции иммуноопосредованных осложнений у относительно пожилой пациентки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мезотелиома плевры, двойная иммунотерапия, блокаторы иммунных контрольных точек, лекарственное лечение злокачественной мезотелиомы, иммуноопосредованные осложнения, иммуноопосредованный нефрит.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Clinical case of using combination of nivolumab and ipilimumab in first line of treatment for inoperable pleural mesothelioma

T. D. Barbolina^{1,2}, S. G. Bagrova¹, M. O. Mandrina¹

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

Cytostatic therapy still remains the gold standard for the treatment of inoperable pleural mesothelioma with a life expectancy of about 9–18 months. The article presents the results of the use of immune checkpoint inhibitors in the first treatment line for inoperable malignant pleural mesothelioma and management of immune-related adverse events in an elderly patient.

KEYWORDS: Pleural mesothelioma, dual immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, drug treatment of malignant mesothelioma, immune-related adverse effect, renal immune-related adverse effect.

CONFLICT OF INTEREST. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Мезотелиома плевры считается орфанным заболеванием с медианой общей выживаемости в диапазоне от 9 до 18 месяцев и отсутствием улучшений показателей лечения за последние 15 лет как при локальном, так и метастатическом процессе. В данной статье представлен клинический случай применения двойной иммунотерапии при данном заболевании у пациентки, ранее не получавшей противоопухолевого лечения. Поскольку в 2017 году использование иммунотерапии в первой линии лечения мезотелиомы плевры было возможно только в рамках клинического исследования, данное наблюдение можно считать первым опытом применения такой терапии при нерезектабельной мезотелиоме плевры.

Пациентка К., 1946 года рождения, с апреля 2017 года отметила появление незначительного сухого кашля. В декабре 2017 года появились боли в нижнебоковых отделах

грудной клетки справа, одышка при физической нагрузке, продолжал беспокоить нечастый сухой кашель. В связи с ухудшением общего состояния и отсутствием эффекта от симптоматического лечения выполнено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, при котором выявлен правосторонний плеврит. Пациентка была направлена на лечение в одну из районных больниц Московской области с диагнозом «метастатический плеврит». Выполнена плевральная пункция, по результатам которой выявлены атипичные клетки и заподозрены метастазы аденокарциномы по плевре. Направлена на консультацию в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. Выполнена КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, торакоцентез 01.02.2018, биопсия плевры 06.03.2018 с последующим иммуноцитохимическим и иммуногистохимическим исследованиями. Установлен диагноз «эпите-

лионидная мезотелиома плевры справа. Рецидивирующий правосторонний плеврит. T1bN2M0 – III стадия».

В качестве варианта терапии ей было предложено участие в клиническом исследовании ChakeMate-743 «Международное рандомизированное открытое исследование III фазы по изучению ниволумаба в комбинации с ипилимумабом в сравнении с пеметрекседом в комбинации с цисплатином или карбоплатином в первой линии лечения нерезектабельной мезотелиомы плевры».

Пациентка включена в исследование 22.02.2018. Перед началом терапии 15.03.2018 была выполнена компьютерная томография с контрастным усилением, определены таргетные очаги по mRECIST (рис. 1), которые располагались преимущественно по медиастинальной плевре, максимальным размером до 1,8 см. Нетаргетными очагами были паратрахеальные лимфоузлы до 0,9 см, лимфоузлы в аортальном окне до 1,5 см и правосторонний плеврит.

Пациентка рандомизирована в группу двойной иммунотерапии и с 20.03.2018 получала ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели внутривенно и ипилимумаб 1 мг/кг каждые 6 недель внутривенно.

При контрольном обследовании после первого цикла, который включал в себя одно введение ипилимумаба и три введения ниволумаба, отмечено значительное уменьшение таргетных очагов на 82,9%, некоторые из них перестали определяться. Нетаргетные очаги сохранялись без динамики. Зарегистрирована частичная регрессия (рис. 2).

Переносимость лечения была удовлетворительной. Через 6 недель от начала лечения отмечено бессимптомное повышение уровня ТТГ до 8,53 мМЕ/л и снижение Т3 свободного до 3,8 пмоль/л. Пациентка консультирована эндокринологом, выполнено УЗИ щитовидной железы, выставлен диагноз деструктивного тиреоидита (вероятнее всего, иммуноопосредованного), для компенсации гипотиреоза назначен L-тироксин 50 мкг с последующим увеличением дозы. Лечение иммунными препаратами продолжено в полном объеме.



Рисунок 1. КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием до начала лечения. Стрелками указаны пораженные участки плевры и лимфатические узлы.

При контрольном обследовании после второго цикла терапии отмечена дальнейшая положительная динамика: все таргетные очаги перестали определяться, нетаргетные оставались без динамики. (рис. 3).

Терапия продолжена без изменений. Гипотиреоз медикаментозно скорректирован.

При контрольном обследовании 15.10.2018 в S9 правого легкого обнаружены фокусы воспаления, что расценено как проявление бронхоиолита, а также незначительное увеличение лимфатического узла в аортальном окне с $1,5 \times 1,3$ до $1,7 \times 1,3$ см. С учетом отсутствия гипертермии, лейкоцитоза, кашля, одышки, рентгенологические изменения в легком были расценены как иммуноопосредованный пульмонит I степени. Противоопухолевое лечение было приостановлено.

При КТ-контроле через 3 недели в S9 правого легкого сохранялись фиброзные изменения, в базальных отделах нижней доли правого легкого – единичные фокусы скорее склеротического характера. Таргетные очаги по-прежнему не определялись, таким образом, сохранялась частичная регрессия опухоли. Решено продолжить лечение в полном объеме.

После девятого цикла комбинированной иммунотерапии отмечено дальнейшее уменьшение паратрахеальных лимфатических узлов с 0,9 до 0,7 см, лимфатических узлов в аортальном окне – с 1,3 до 1,0 см по наименьшему диаметру. Сохранялся стойкий частичный ответ.

К маю 2019 года (1 год лечения) отмечено повышение креатинина до 142 мкмоль/л. Клиренс креатинина при этом составил 33 мл/мин по формуле Коккрафта – Голта. Периферических отеков нет, диурез в норме. Нейропатия, вероятнее всего, носила иммуноопосредованный характер, введение ниволумаба отложено на неделю. Однако, несмотря на временную отмену иммунотерапии, в течение последующих 7 дней отмечался рост креатинина до 188 мкмоль/л со снижением его клиренса до 24 мл/мин, появились жалобы на тошноту и рвоту до трех раз в день (I степень по CTC AE V 4.0), анорексию II степени, общую слабость II степени. Все вышеуказанные симптомы были расценены как проявление интоксикации на фоне иммуноопосредованной нефротоксичности III степени. Начата кортикостероидная терапия метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь, дезинтоксикация реамберинотом 1,5% – 400 мл в сутки внутривенно капельно. Специфическое лечение было отложено до улучшения общего состояния и нормализации показателей крови.

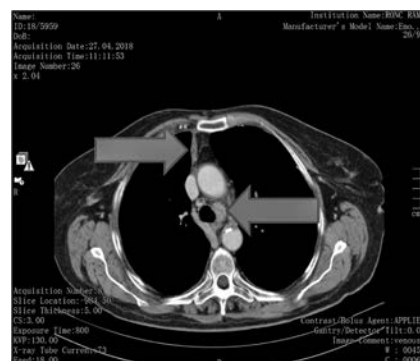


Рисунок 2. КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием после первого курса лечения. Стрелками указаны пораженные участки плевры и лимфатические узлы.



Рисунок 3. КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием после второго курса лечения. Стрелками указаны пораженные участки плевры и лимфатические узлы.

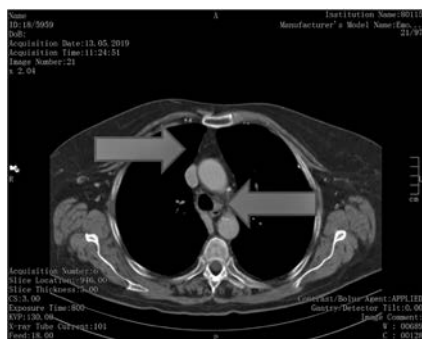


Рисунок 4.
КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием после 10-го курса лечения. Стрелками указана полная регрессия контрольных очагов пораженной плевры и лимфоузлов.

Несмотря на проводимую терапию, состояние в динамике ухудшалось: рост креатинина – до 240 мкмоль/л, снижение клиренса – до 18 мл/мин, сохранялись жалобы на слабость, тошноту и рвоту, статус ECOG 2. Принято решение о полном прекращении иммунотерапии. Продолжены симптоматическая терапия и активное наблюдение.

Через месяц от начала симптоматической терапии и 1,5 месяца от последнего введения ниволумаба в биохимическом анализе крови появилась тенденция к улучшению, креатинин снизился до 127 мкмоль/л, клиренс креатинина – 35 мл/мин.

Доза метилпреднизолона была снижена до 0,5 мг/кг в сутки и далее снижалась постепенно на 4 мг каждые 3 дня. Полностью отменить стероиды не удалось: на дозе 23 мг в сутки вновь было отмечено повышение креатинина до 140 мкмоль/л, что подтверждает иммуноопосредованный характер данного нежелательного явления. Снижение дозы замедлено до 4 мг в неделю.

Уровень креатинина нормализовался в сентябре 2019 года.

Полностью отменить кортикостероиды удалось только в ноябре 2020 года.

Продолжение противоопухолевого лечения решено было отменить из-за иммуноопосредованного нефрита.

Длительность комбинированной иммунотерапии у данной пациентки составила 14 месяцев (с 20.03.2018 по 15.05.2019). При динамическом наблюдении, по данным КТ от 29.07.2019, сохранялся достигнутый полный ответ по таргетным очагам. Поскольку наименьшие диаметры нетаргетных лимфатических узлов средостения составляли меньше 1,0 см (0,7 см – паратрахеальный лимфоузел и 0,3 см – лимфоузел в аортальном окне), ответ по нетаргетным очагам также расценен как полный и общий ответ на проведенное лечение – как полная регрессия (рис. 4).

В октябре 2020 года пациентке проведена ПЭТ-КТ, по результатам которой данных о наличии активной опухолевой ткани не получено. Контрольные КТ-обследования пациентка проходила каждые 12 недель до 06.2022. Далее – раз в год. На момент 27.10.2022 сохраняется полная регрессия опухоли. Состояние пациентки стабильное, гипотиреоз медикаментозно компенсирован. Данных за пневмонит и нефрит нет. Других осложнений лечения не наблюдалось.

Таким образом, период наблюдения за пациенткой с момента начала лечения составил 5 лет, и полная регрессия опухоли при двойной иммунотерапии сохраняется на протяжении 4 лет.

Дискуссия

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% при монотерапии цисплатином до 41,3% в группе комбинированного режима ($p < 0,0001$); времени до прогрессирования (ВБП) – с 3,9 до 5,7 месяца соответственно ($p = 0,0010$) и общей выживаемости (ОВ) – с 9,3 до 12,1 месяца соответственно ($p = 0,0200$) [1].

Программа расширенного доступа и три нерандомизированных исследования II фазы в последующем показали сопоставимость показателей эффективности и общей выживаемости при замене цисплатина на карбоплатин, что стало обоснованным решением для лечения ослабленных пациентов для снижения потенциальной токсичности [2–4]. Оптимальный период лечения исторически зафиксировался на отметке 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 более 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 активного агента в схему стандартного лечения. В 2015 году при исследовании 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 химиотаргетной терапии [10, 11].

К сожалению, в ходе исследования LUME-Meso III фазы нинтеданиб не смог улучшить общую выживаемость. А вот 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), но привело к некоторому увеличению токсичности. Комбинация ХТ с бевацизумабом сегодня входит в рекомендации NCCN, Российского общества

клинической онкологии и Ассоциации онкологов России в качестве терапии первой линии нерезектабельной МП.

Попытка добиться улучшения эффективности лечения при добавлении бевацизумаба к альтернативному режиму химиотерапии с гемцитабином не улучшила показатели ОБ и ВБП у пациентов с МП. В исследовании фазы II, по данным Kindler и соавт., ЧОО составила 24,5 против 21,8%; МОВ – 15,6 против 14,7 месяца [12].

Несмотря на все это, прогноз при МП остается неблагоприятным: медиана ОБ при проведении ХТ составляет 12–18 месяцев, и преодолеть эту отметку за последние годы не удавалось. Основываясь на успехах иммунотерапии в онкологии, начат поиск молекулярно-биологических характеристик данной опухоли.

Клетки МП экспрессируют PD-L1 в 40 % случаев, по данным A. S. Mansfield (2014) [13, 14]. Эти знания и отсутствие стандартов лечения II линии послужили началом изучения иммунотерапии при этой нозологии [14–18].

В исследованиях Ib–II фазы MAPS2, MERIT и NivoMes изучалась эффективность ниволумаба и его комбинация с ипилимумабом во второй и третьей линиях лечения после прогрессирования болезни на ХТ. Так, в исследовании MAPS2 в группе пациентов, получавших лечение ниволумабом и комбинацией ниво/ипи, 12-недельный контроль заболевания был достигнут у 25 (40%; 28–52) из 63 пациентов в группе ниволумаба и у 32 (52%; 39–64) из 62 пациентов в группе комбинированного лечения. Поскольку исследователями было заявлено, что первичная конечная точка будет достигнута, если контроль заболевания будет достигнут по крайней мере у 40 % пациентов, то полученные результаты лишь убедили в необходимости дальнейшего изучения эффективности двойной иммунотерапии при МП.

В Японии ниволумаб был одобрен в августе 2018 года для пациентов с МП, получавших пеметрексед-платиновый дуплет, на основании результатов исследования MERIT. В исследование были включены 34 пациента. При минимальном периоде наблюдения 36 месяцев ЧОО составила 29,4 % ($n = 10$; 95 % ДИ: 16,8–46,2), а медиана длительности ответа – 11,1 месяца. Двух- и трехлетняя ОБ составила 35,3 % (95 % ДИ: 19,9–51,0) и 23,5 % (95 % ДИ: 11,1–38,6) соответственно. Кроме того, двух- и трехлетняя ВБП составила 17,0 % (95 % ДИ: 6,3–32,0) и 12,7 % (95 % ДИ: 3,7–27,6) соответственно. Таким образом, ниволумаб в монорежиме продемонстрировал устойчивую долгосрочную эффективность, имея управляемый профиль безопасности.

К сожалению, лечение ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) при МП менее эффективно по сравнению с другими злокачественными новообразованиями. Исследования KEYNOTE-028, KEYNOTE-158 и PROMIS-meso были посвящены пембролизумабу [19–24]. Исследование PROMISE-meso фазы III не показало улучшения ВБП и ОБ во второй линии анти-PD-1 терапии (пембролизумаб) по сравнению с монокимиотерапией (выбором исследователей были гемцитабин или винорелбин) [25]. Считается, что отсутствие эффективности лечения ИКТ при МП связано с небольшим количеством

опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) при данной опухоли [26, 27] и иммуносупрессивного микроокружения опухоли [28, 29].

В исследовании DETERMINE анти-CTLA4 препарат тремелиумаб во II линии также не увеличил ОБ 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 [OR = 0,92, 95 % ДИ: 0,76–1,12]; $p = 0,41$) [30].

Изучение комбинации двух ингибиторов иммунных контрольных точек при ряде солидных опухолей не могло не остаться незамеченным и в отношении лечения МП. Надо отметить, что первые исследования комбинаций анти-PD 1 и анти-CTLA4 препаратов при прогрессировании на стандартной терапии все более уверенно отрывали двери в изучении новых подходов к лечению данной нозологии. 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: 50,0–83,0) [31, 32].

Рандомизированное исследование CheckMate-743 стало переломным моментом в лечении МП [33]. Впервые два иммунных препарата ниволумаб и ипилимумаб сравнивались со стандартной ХТ у пациентов, ранее не получавших лечения по поводу неоперабельной МП. В исследование включались пациенты как с благоприятным эпителиоидным типом опухоли, так и с наиболее злокачественным саркоматоидным типом. Двойная иммунотерапия (ИТ) улучшила ОБ при обоих гистологических подтипах по сравнению со стандартной химиотерапией (18,1 против 14,1 месяца соответственно). Более того, число пациентов, удерживающих ответ через 4 года, составило 16 % при иммунотерапии в сравнении с 0 % при ХТ.

Впечатляющие отдаленные результаты: 2-летняя ОБ в группе с иммунотерапией составила 40,8 % против 27,0 % в группе с ХТ. ВБП за 4 года наблюдения составила 9 % против 0 % в группе с иммунотерапией против ХТ соответственно, а 4-летняя ОБ – 17 и 11 % соответственно.

Ошеломительным результатом оказалось увеличение более чем в два 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 лечения 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 лечебная тактика лекарственного лечения для пациентов с эпителиоидным гистологическим подтипом опухоли. Медиана ОБ при проведении ИТ составила 18,7 месяца 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 месяца 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 и открыло новую опцию терапевтических возможностей для увеличения продолжительности жизни пациентов с этим серьезным заболеванием.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Т. Д. Барболина, С. Г. Багрова. Сбор, обработка материала и написание текста: Т. Д. Барболина, М. О. Мандрина. Редактирование: С. Г. Багрова.

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, Ismaili 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, Stahel RA, et al: Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: Results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 756–63.
- Castagneto B, Boffa M, Aihini 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.
- Castagneto 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 Haarst 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, No. 5. P. 574–583.
- Mansfield AS et al. B7-H1 expression in malignant pleural mesotheliomas is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. *J Thorac Oncol.* 2014; 9 (7): 1036–1040.
- 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.

- Karpenko T.D. et al. Analysis of PD-L1 protein expression in malignant pleural mesothelioma cells. *Russian journal of oncology.* 2018. Vol. 23, No. 1. P. 4–9.
- Eltinger DS, Wood DE, Aiser DL, et al. NCCN Guidelines Insights: Malignant Pleural Mesothelioma, Version 1.2021. *National Comprehensive Cancer Network.* Accessed January 15, 2021.
- Lievense L.A., Sterman 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.
- Cedrès S., Ponce-Aix S., Zugazagoitia J., Sansano I., Enguita A., Navarro-Mendivil A., Martínez-Martí A., Martínez P., Felpé 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 Dô 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.
- Morihito 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 Buikhuisen 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 Kyre 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.
- 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.
- Popat S., Curioni-Fontecedro A., Polydoropoulou V., Shah R., O'Brien M., Pope A. A multicentre randomized phase III trial comparing pembrolizumab (P) vs single agent chemotherapy (CT) for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma (MPM): results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9–15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol.* 2019; 30: v931.
- Marq E, Siozopoulou V, de Waele J, Van Audenaerde J, Zwaenepoel K, Santermans E. Prognostic and predictive aspects of the tumor immune microenvironment and immune checkpoints in malignant pleural mesothelioma. *Oncolimmunology.* 2017; 6.
- Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science.* 2013; 339: 286–291.
- Minne-Luiting J, Vroman H, Aerts J, Cornelissen R. Heterogeneity in immune cell content in malignant pleural mesothelioma. *Int J Mol Sci.* 2018; 19.
- Yap TA, Aerts JG, Popat S, Fennell DA. Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17: 475–488.
- 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.
- 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.
- 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 (INITATE): Results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(3): 260–270.
- 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.

Статья поступила / Received 25.07.23

Получена после рецензирования / Revised 09.10.23

Принята в печать / Accepted 11.10.23

Сведения об авторах

Барболина Татьяна Дмитриевна, врач-онколог, к.м.н., н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3¹, ассистент кафедры онкологии факультета постдипломного дополнительного образования². E-mail: katan4ik@list.ru. ORCID: 0000-0002-4548-1026

Багрова Светлана Геннадиевна, врач-онколог, к.м.н., н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1¹. E-mail: s.bagrova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2981-7666

Мандрина Марьяна Олеговна, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 16¹. E-mail: minavasaya@mail.ru

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

About authors

Barbolina Tatyana D., oncologist, PhD Med, research associate at Oncology Dept of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 3¹, assistant at Dept of Oncology of the Faculty of Postgraduate Additional Education². E-mail: katan4ik@list.ru. ORCID: 0000-0002-4548-1026

Bagrova Svetlana G., oncologist, PhD Med, research associate at Oncology Dept of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 1¹. E-mail: s.bagrova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2981-7666

Mandrina Mariana O., oncologist at Oncology Dept of Surgical Methods of Treatment No. 16¹. E-mail: minavasaya@mail.ru

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

Для цитирования: Барболина Т.Д., Багрова С.Г., Мандрина М.О. Первый российский опыт применения комбинации ниволумаба и ипилиумаба в первой линии лечения неоперабельной мезотелиомы плевры. *Медицинский алфавит.* 2023; (27): 36–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-36-40>.

For citation: Barbolina T.D., Bagrova S.G., Mandrina M.O. Clinical case of using combination of nivolumab and ipilimumab in first line of treatment for inoperable pleural mesothelioma. *Medical alphabet.* 2023; (27): 36–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-36-40>.



Клинические особенности онкогематологических заболеваний у близнецов (обзор литературы)

Г. А. Раджабова¹, Т. Т. Валиев^{1,2,3}

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Вступление. По данным Всемирной организации здравоохранения, самыми частыми онкологическими заболеваниями в детском возрасте являются гемобластозы. В частности, острые лейкозы занимают первое место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями, неходжкинские лимфомы – третье, лимфома Ходжкина – пятое место у детей от 0 до 19 лет. Убедительных свидетельств наследования этих заболеваний нет, тем не менее в литературе описаны случаи развития одного и того же заболевания с одинаковым иммунофенотипом в рамках одной семьи у моно- или дизиготных близнецов, что является одним из доказательств персистенции прелекемических клеток и возможностей их миграции от одного близнеца к другому в рамках антенатального развития. Эти данные позволяют исследовать особенности онкогенеза при лейкозах у близнецов, в частности монозиготных: сроки развития опухоли, особенности течения и молекулярно-биологические характеристики, а также ответ на проводимую терапию.

Цель. Изучить клинические и молекулярно-генетические особенности гемобластозов у близнецов.

Материалы и методы. При написании литературного обзора проведен анализ данных в специализированных медицинских базах PubMed, Scopus, Web of Science с самых первых описаний случаев проявления опухолей кроветворной системы у монозиготных близнецов с 1964 по 2023 год.

Результаты. В ходе написания данного литературного обзора мы подтвердили, что генетическая составляющая играет существенную роль в развитии гемобластозов. Исследования на близнецах позволили выявить генетические мутации, которые предрасполагают к развитию злокачественных новообразований крови, что, в свою очередь, открывает новые возможности для ранней диагностики. Близнецовый метод позволяет проводить сравнительные исследования эффективности различных лечебных подходов, что помогает выбирать оптимальную терапию и улучшать прогноз заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гемобластозы, близнецы, острый лимфобластный лейкоз, неходжкинские лимфомы, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, синдром Дауна.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical features of oncohematological diseases in twins (literature review)

G. A. Radjabova¹, T. T. Valiev^{1,2,3}

¹First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

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

SUMMARY

Relevance. According to the World Health Organization, the most common oncological diseases in childhood are hemoblastoses. In particular, acute leukemia ranks the first in the structure of malignant tumors, non-Hodgkin's lymphomas – the third, Hodgkin lymphoma – the fifth in children aged 0 to 19 years. There is no convincing evidence of the inheritance of these diseases, but nevertheless, the literature describes cases of the development of the same disease with the same immunophenotype within the same family in mono- or dizygotic twins, which is one of the proofs of the persistence of preleukemic cells and the possibility of their migration from one twin to another during the antenatal development. These data allow us to study the features of oncogenesis in leukemia in twins, in particular monozygotic twins: the timing of tumor development, clinical features and molecular biological characteristics, as well as the response to therapy.

Aim. To study the clinical and molecular-genetic features of hemoblastoses in twins.

Materials and methods. When writing a literature review, we analyzed data in specialized medical databases PubMed, Scopus, Web of Science with the very first descriptions of the manifestations of tumors of the hematopoietic system in monozygotic twins from 1964 to 2023.

Results. In the course of writing this literature review, we confirmed that the genetic component plays a significant role in the development of hemoblastoses. Studies on twins reveal genetic mutations that predispose to the development of malignant blood tumors, which in turn opens up new opportunities for the early diagnosis of hemoblastoses. The twin method allows for comparative clinical trials of different treatment approaches, which help to choose the optimal therapy and improve the prognosis of diseases.

KEYWORDS: hemoblastoses, twins, acute lymphoblastic leukemia, non-Hodgkin's lymphomas, Langerhans cell histiocytosis, Down's syndrome.

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

Введение

Близнецы всегда вызывали к себе интерес в научном сообществе, поскольку проявление одного и того же заболевания у таких людей свидетельствует о том, что оно является конкордантным (тогда как признак, присутству-

ющий у одного близнеца, но отсутствующий у другого, называется дискордантным). Такой близнецовый метод особенно важно применять в онкогематологии, так как в основе патогенеза развития злокачественной клетки ле-

жат последовательно возникающие специфические генные мутации, обеспечивающие формирование клона клеток гемобластоза и приводящие к нестабильности генома клетки, нарушению апоптоза, уклонению от иммунного ответа и т.д. [1]

Пользу близнецового метода ученые поняли давно: Mel F. Greaves и др. в своем обзоре указывали, что еще в 1882 году в литературе впервые был описан клинический случай конкордантного лейкоза у детей-близнецов в Германии, а затем, после долгого перерыва в 1930-х, 1960-х и 1970-х, было описано несколько подобных случаев [2]. В статье, опубликованной в 1964 году, MacMahon и Levy представили первые оценки коэффициентов конкордантности для детской лейкемии (25%), а также сделали важный вывод о внутриутробном происхождении болезни (или, как они считали, о «презиготном генетическом влиянии») [3]. Затем спустя более 30 лет K. E. Richkind и др. подтвердили, что причиной конкордантности острых лейкозов является миграция лейкозного клона во время внутриутробного развития и клональная эволюция прелейкемического клона может происходить за годы до начала заболевания. На основании данных фактов изучение приобретенных генетических изменений у близнецов, конкордантных по развитию лейкоза, в педиатрической, а в особенности младенческой возрастных группах может предоставить информацию о сроках развития, в течение которых формируются аномальные лейкемические клоны [4].

Далее рассмотрим отдельные варианты гемобластов, которые чаще всего наблюдали у близнецов и были описаны в научных публикациях.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее часто встречающимся детским онкологическим заболеванием, характеризующимся многолетней бессобытийной выживаемостью 80% и выше в развитых странах [5, 6]. Лечение улучшилось за счет разработки риск-адаптированных протоколов терапии, включающих адекватную индукционную, консолидирующую, реиндукционную и поддерживающую терапию, а также химио- и химиолучевую профилактику нейролейкоза. Но, к сожалению, рецидивы ОЛЛ диагностируются достаточно часто [7]. Причинами риска дебюта и рецидивов при ОЛЛ, как показало полногеномное профилирование и секвенирование с высоким разрешением, остаются специфические биологические особенности лейкемических клеток, включая геномные изменения: хромосомная анеуплоидия (менее 31 хромосомы), связанная с делецией и мутациями гена *TP53*; высокая гиперплоидия (более 50 хромосом), ассоциированная с мутациями в сигнальном пути *RAS* и генетическая транслокация $t(12;21)(p13;q22)$, образующая химерный транскрипт *ETV6-RUNX1*; транслокация $t(9;22)(q34;q11.2)$ / *BCR-ABL*, которая приводит к образованию филадельфийской хромосомы; транслокация $t(4;11)(q21;q23)$ / *KMT2A-AFF1*, встречающаяся и у младенцев и связанная с неблагоприятным исходом [8]. Присутствие указанных хромосомных aberrаций в бластных клетках при ОЛЛ у детей в возрасте до 1 года указывает на воз-

можное внутриутробное происхождение младенческих лейкозов [9]. Исследования среди монозиготных близнецов показывают, что уровень конкордантности лейкозов при дебюте заболевания в возрасте от 2 до 5 лет не превышает 15% [2]. Чем раньше произошел дебют лейкоза, тем выше уровень конкордантности, и наоборот. Так, например, уровень конкордантности при младенческом лейкозе приближается к 100%, а у взрослых – менее 1% [2, 13]. Поэтому уровень дискордантности примерно в 90% показывает, что одних транслокаций и кровного химеризма недостаточно для развития ОЛЛ. Должны случиться еще дополнительные генетические мутации и aberrации, эпигенетические события, которые будут дополнительно способствовать развитию заболевания, к примеру гипометилирование ДНК [10]. Или, другой пример, – химерный транскрипт *BCR-ABL1* сам по себе не является лейкозогенным, но возникающая в дальнейшем постнатальная делеция *IKZF1* способствует развитию прогностически неблагоприятного варианта Ph⁺ ОЛЛ [11, 12]. Что касается двух наиболее часто встречаемых aberrаций при ОЛЛ – хромосомной транслокации $t(12;21)$, которая приводит к образованию химерного слитого гена *ETV6-RUNX1*, и хромосомной гипердиплоидии, то здесь наблюдается похожая ситуацию, особенно в отношении гипердиплоидии: около 25% случаев В-линейного ОЛЛ характеризуются именно гипердиплоидией, тогда как мутации *RAS* встречаются у 30% пациентов с гипердиплоидным В-линейным ОЛЛ. В данном случае, как при гиперплоидном Ph⁺ ОЛЛ, гипердиплоидия возникает внутриутробно, а мутации *RAS* – постнатально [14]. Подобные события происходят при конкордантном лейкозе с конкордантным исходом. Однако в литературе описаны три случая конкордантного лейкоза с дискордантными исходами у монозиготных близнецов: первый был описан в 2014 году Henning Fedders *et al.*, объяснив развитие рецидива у одного из близнецов тем, что так называемые близнецовые клетки (то есть те опухолевые клетки, которые возникли у одного близнеца и через общий плацентарный кровоток передались другому) при рецидиве могут уклоняться от иммунного надзора [15]. Затем в 2015 году Fedders *et al.* сообщили о втором подобном случае. На основании их исследований было предположено, что наличие высокого уровня экспрессии DSC 2 в остаточных опухолевых клетках может быть патогенетическим механизмом заболевания у пациентов с рецидивом младенческого MLL- ОЛЛ [16]. И наконец, Bahoush *et al.* в 2020 году описали третий похожий случай, при котором у одного близнеца была обнаружена ранее неизвестная транслокация $t(2;7)(p10;q10)$, а у второго ее не было обнаружено, в связи с чем еще предстоит изучить лейкемический потенциал $t(2;7)(p10;q10)$ в сочетании с реаранжировками гена *MLL* в развитии В-линейного ОЛЛ у близнецов [17].

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – это группа лимфоидных злокачественных заболеваний с различными клиническими, биологическими и морфологическими особенностями. Они представляют собой новообразо-

вания из В-, Т- и редко – НК-клеток, которые обычно инфильтрируют как лимфоидную, так и гемопоэтическую ткани, но могут распространяться и за их пределы. В 2020 году, по данным ВОЗ, было выявлено 25 100 новых случаев НХЛ у лиц в возрасте от 0 до 19 лет, а погибло 9962 больных [18]. Хотя существует более 60 вариантов НХЛ, наиболее распространенными из них являются фолликулярная лимфома (ФЛ) и агрессивная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) [19]. Нередки случаи семейного заболевания, даже если речь не идет о монозиготных близнецах – когда у одного члена семьи развивается лейкоз или НХЛ, у другого повышается риск развития того же заболевания. Когортное исследование семейного риска НХЛ показало, что стандартизированное отношение заболеваемости для кумулятивного риска НХЛ в течение жизни у сиблингов с НХЛ составляет 1,6 % (95 % ДИ: 1,2–1,9) по сравнению с кумулятивным риском в течение жизни для близнецов, в зависимости от пола и возраста на момент постановки диагноза – 3,1–12,9 % [20]. На сегодняшний день основные гены предрасположенности к семейным вариантам лимфом не идентифицированы, но Morton и соавт. в своем исследовании оценили распространенные генетические варианты в 20 генах-кандидатах, участвующих в клеточном цикле, апоптозе и развитии лимфоидных клеток у 1946 пациентов с НХЛ и 1808 лиц группы контроля. Наиболее сильные ассоциации были обнаружены для варианта *BCL2L1* (*rs3789068*), связанного с ФЛ, и варианта *BCL7A* (*rs1880030*), связанного с ДВККЛ. В данной работе были описаны ассоциации НХЛ с мутациями в генах *BCL6*, *CCND1* и *MYC* [21]. Таким образом, наличие в семейном анамнезе НХЛ, диагностированной в любом возрасте, может рассматриваться как фактор риска НХЛ у родственников, особенно когда НХЛ была диагностирована у близнеца, сестры или двух родственников первой степени родства.

В литературе представлены немногочисленные описания случаев развития НХЛ различных локализаций у монозиготных близнецов: чаще всего с поражением кожи [22–24], лимфоузлов [25–27], нервной системы [28] и конъюнктивы [29]. Возникновение кожной лимфомы, вероятно, вызвано комбинацией генетических и экологических факторов: специфические генетические аномалии, такие как *t(14;18)(q32;q21)*, включающие локус тяжелой цепи иммуноглобулина (IgH) и ген *MALT1* [24]. Кроме того, инфекционные агенты также играют роль в дебюте и развитии НХЛ: М. К. Jansen еще в 1997 году опубликовали работу, в которой описали два клинических случая EBV (вирус Эпштейна – Барр) + первичных лимфом ЦНС у монозиготных близнецов с общим варибельным иммунодефицитом [28]. Кроме EBV, играющего потенцирующую роль в патогенезе лимфомы Беркитта [30], НХЛ могут вызывать и другие инфекции: в 80 % случаев В-клеточные лимфомы конъюнктивы ассоциированы с *Chlamydia psittaci* [31], а *Helicobacter pylori* может быть связана с MALT-лимфомой желудка [32]. Однако стоит отметить, что в литературе у монозиготных близнецов таких случаев не было описано.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) – редкое заболевание, характеризующееся нарушением дифференцировки и (или) регуляции пролиферации миелоидных клеток с последующей инфильтрацией соседних органов, вызывая их дисфункцию. Пиковый возраст при постановке диагноза – от 1 до 3 лет. ГКЛ развивается из миелоидных предшественников, которые дифференцируются в CD1a⁺/CD207⁺-клетки, что приводит к поражению и дисфункции целого ряда органов (от изолированных поражений костей или кожи до угрожающих жизни мультисистемных поражений) [33]. Главным виновником развития ГКЛ являются соматические мутации в генах сигнального пути *MAPK*, прежде всего *BRAF V600E*, которые были обнаружены в 60 % случаев данного заболевания [34]. Хотя ГКЛ обычно является спорадическим, ненаследственным заболеванием, возникновение семейной кластеризации ГКЛ считается свидетельством в пользу генетического компонента в патогенезе заболевания. И действительно, научные данные показывают более высокий уровень конкордантности для ГКЛ (92,3 %) у предполагаемых монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными (10 %) и убедительно свидетельствуют о том, что генетический компонент имеет значение в патогенезе ГКЛ [35, 36].

Транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ), связанный с синдромом Дауна – чрезвычайно редкая патология, еще реже встречающаяся у монозиготных близнецов. Синдром Дауна, обусловленный конституциональной трисомией 21-й хромосомы, является наиболее распространенной числовой хромосомной аномалией у новорожденных, встречающейся приблизительно у одного на 800 живорожденных [37]. Распространенность синдрома не зависит от расы, национальности и социально-экономического статуса. В России общая частота синдрома Дауна увеличилась с 15,53 случая на 10 тысяч рождений в 2011 году до 19,93 на 10 тысяч в 2017-м. В то же время частота синдрома Дауна только среди новорожденных за этот период снизилась с 9,91 до 7,54 случая на 10 тысяч рождений; это можно объяснить улучшением антенатальной диагностики и увеличением случаев прерывания беременности при выявлении трисомии 21-й хромосомы у плода [38]. Дети с синдромом Дауна имеют необычную склонность к развитию миелоидных (мегакариоцитарных) злокачественных новообразований. Около 10 % детей с синдромом Дауна рождаются с транзиторным миелопролиферативным расстройством, обычно называемым транзиторным аномальным миелопоэзом (ТАМ) [39]. ТАМ является уникальным состоянием новорожденных с синдромом Дауна и характеризуется накоплением клональных мегакариобластов в периферической крови и печени [40]. Но само состояние не зря названо «транзиторным», ведь чаще всего оно самостоятельно проходит бесследно через несколько месяцев. Лишь в очень редких случаях возможен летальный исход в результате печеночной недостаточности на фоне тотального фиброза печени [41–43]. В 30 % случаев возможно развитие острого мегакариобластного лейкоза, поэтому

за такими пациентами необходимо вести тщательное динамическое наблюдение [39]. Ранее считалось, что в основе возникновения ТАМ и острого мегакариобластного лейкоза, ассоциированного с синдромом Дауна, лежит мутация *GATA1*, возникшая у одного близнеца и передающаяся через общий кровоток другому [44], но L. Yin и соавт. в своей работе выявили, что мутация *GATA1* гена, ответственного за нормальное развитие эритроидного и мегакариоцитарного ростков гемопоэза, может происходить независимо друг от друга постнатально у каждого из близнецов. И только лишь в случае возникновения дополнительных мутаций в 30% случаев ТАМ в течение первых четырех лет жизни, развивается острый мегакариобластный лейкоз [45]. Какие именно aberrации этому способствуют, точно не известно, но обсуждается роль *JAK3*, *JAK2*, *TP53* и *FLT3* [46].

Заключение

Близнецовый метод является широко используемым в течение многих десятилетий в медицине. С развитием технологии секвенирования генома интерес к этому методу возрос и современные представления о конкордантности при ряде заболеваний постепенно обогащают фундаментальную и клиническую науку. Благодаря изучению генетических основ опухолей системы крови у близнецов стало очевидно, что, несмотря на отсутствие убедительных наследственных ассоциаций, приводятся наблюдения о возникновении аналогичного варианта гемобластоza у второго близнеца из монозиготной двойни. Чем в более раннем возрасте возникает заболевание у одного из близнецов, тем выше вероятность его развития у второго. Подобные закономерности заставляют проводить тщательное наблюдение за вторым близнецом, рассматривая его в группе высокого риска развития гемобластоza.

Список литературы / References

1. Внутренние болезни по Дэвидсону: в 5 т. Т. 3. Онкология. Гематология. Клиническая биохимия. Возраст и болезни. Под ред. С. Г. Рэстона, И. Д. Пенмана, М. В. Дж. Строчена, Р. П. Хобсона. Пер. с англ. под ред. В. В. Фомина, Д. А. Напалкова. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 416 с. ил. (Серия «Внутренние болезни по Дэвидсону»). DOI: 10.33029/9704-6005-4-pap-2020-f-416. Internal diseases according to Davidson: In 5 volumes. Vol. 3. Oncology. Hematology. Clinical biochemistry. Age and illness. Ed. S. G. Ralston, J. D. Penman, M. V. J. Strochen, R. P. Hobson. Translated from English under ed. V. V. Fomin, D. A. Napalkov. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 416 p., ill. ('Davidson Internal Medicine' Series). DOI: 10.33029/9704-6005-4-pap-2020-f-416.
2. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: Lessons in natural history. *Blood*. 2003 Oct 1; 102 (7): 2321–33. DOI: 10.1182/blood-2002-12-3817. Epub 2003 Jun 5. PMID: 12791663.
3. Macmahon B, Levy MA. Prenatal origin of childhood leukemia. Evidence from twins. *N Engl J Med*. 1964 May 21; 270:1082–5. DOI: 10.1056/nejm196405212702102. PMID: 14121487.
4. Rickkind KE, Loew T, Meisner L, Harris C, Wason D. Identical cytogenetic clones and clonal evolution in pediatric monozygotic twins with acute myeloid leukemia: presymptomatic disease detection by interphase fluorescence in situ hybridization and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998 May-Jun; 20 (3): 264–7. DOI: 10.1097/j00043426-199805000-00015. PMID: 9628441.
5. Maloney K.W., Devidas M., Wang C., Mattano L.A., Friedmann A.M., Buckley P., et al. Outcome in children with standard-risk B cell acute lymphoblastic leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0331. *J Clin Oncol* 2020; 38 (6): 602–12.
6. Pieters R., de Groot-Kruseman H., Van der Velden V., Fiocco M., van den Berg H., Bont E.D., et al. Successful therapy reduction and intensification for childhood acute lymphoblastic leukemia based on minimal residual disease monitoring: Study ALL10 from the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* 2016; 34 (22): 2591–60.
7. Gaynon P. S. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol* 2005; 131 (5): 579–8.
8. Wang J, Mack TM, Hamilton AS, Hwang AE, Nathwani BN, Masood K, Buchanan LH, Bernstein L, Deapen DM, Martinez-Maza O, Cozen W. Common immune-related exposures/conditions and risk of non-Hodgkin lymphoma: A case-control study of disease-discordant twin pairs. *Am J Epidemiol*. 2015 Sep 1; 182 (5): 417–25. DOI: 10.1093/aje/kwv053. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26271116; PMCID: PMC4552265.
9. Wiemels J.L. et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet* 354, 1499–1503 (1999).
10. Nickels EM, Li S, Myint SS, Arroyo K, Feng Q, Siegmund KD, de Smith AJ, Wiemels JL. DNA methylation at birth in monozygotic twins discordant for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Nat Commun*. 2022 Oct 14; 13 (1): 6077. DOI: 10.1038/s41467-022-33677-z. PMID: 36241624; PMCID: PMC9568651.
11. Cazzaniga G, van Delft FW, Lo Nigro L, Ford AM, Score J, Iacobucci I, Mirabile E, Taj M, Colman SM, Biondi A, Greaves M. Developmental origins and impact of BCR-ABL1 fusion and IKZF1 deletions in monozygotic twins with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011 Nov 17; 118 (20): 5559–64. DOI: 10.1182/blood-2011-07-366542. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21960589; PMCID: PMC3217357.
12. Martinelli G, Iacobucci I, Storlazzi C.T., Vignetti M., Paoloni F., Cilloni D., ... Foà R. (2009). IKZF1 (Ikzf1) Deletions in BCR-ABL1-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Are Associated with Short Disease-Free Survival and High Rate of Cumulative Incidence of Relapse: A GIMEMA AL WP Report. *Journal of Clinical Oncology*, 27 (31), 5202–5207. DOI: 10.1200/jco.2008.21.6408.
13. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013 Jun 1; 381 (9881): 1943–55. DOI: 10.1016/s0140-6736(12)62187-4. Epub 2013 Mar 22. PMID: 23523389; PMCID: PMC3816716.
14. Davidow K, Mumanachit S, Mangu DS. The two-hit hypothesis in practice: Monozygotic twins with simultaneous hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Oct; 69 (10): e29885. DOI: 10.1002/pbc.29885. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35856567.
15. Fedders H., Alsadeq A., Petersen B.-S., Kellner C., Peipp M., Valerius T., Haesler R., Alten J., Möricke A., Strube S., et al. Analyses of a Pair of Concordant Twins with Infant ALL and Discordant Clinical Outcome Reveals Immunescape As a Mechanism of Disease Persistence in MLL-Rearranged Leukemia. *Blood* 2014, 124, 3791.
16. Fedders H., Petersen B., Alsadeq A., Kellner C., Peipp M., Bulduk M., Valerius T., Häslér R., Alten J., Möricke A., et al. A Case of Concordant Twins with Infant ALL and Discordant Clinical Outcome—Part I: The genetic basis—identification of DSC as a gene with prognostic impact in infant MLL-rearranged ALL. *Klin. Pädiatrie* 2015, 227, A16.
17. Bahoush G, Vafapour M, Kariminejad R. Detection of New Translocation in Infant Twins with Concordant ALL and Discordant Outcome. *Pediatr Rep*. 2020 Dec 24; 13 (1): 9–14. DOI: 10.3390/pediatric13010002. PMID: 33374488; PMCID: PMC7839053.
18. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer 2023. GLOBOCAN2020: Estimated number of new cases and deaths in 2020, World, both sexes, ages 0–19 <https://gco.iarc.fr>
19. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel)*. 2021 Jan 30; 9 (1): 5. DOI: 10.3390/medsci9010005. PMID: 33573146; PMCID: PMC7930980.
20. Fallah M, Kharazmi E, Pukkala E, Tretli S, Olsen JH, Tryggvadóttir L, Sundquist K and Hemminki K: Familial risk of non-Hodgkin lymphoma by sex, relationship, age at diagnosis and histology: A joint study from five Nordic countries. *Leukemia* 30: 373–378, 2016.
21. Morton LM, Purdue MP, Zheng T, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma associated with germline variation in genes that regulate the cell cycle, apoptosis, and lymphocyte development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1259–70.
22. Schneider BF, Christian M, Hess CE and Williams ME: Familial occurrence of cutaneous T cell lymphoma: A case report of monozygotic twin sisters. *Leukemia* 9: 1979–1981, 1995.
23. Dickinson PD, Patel A, Woolton C, Bessell EM and O'Connor S: Primary cutaneous marginal zone B cell lymphoma in monozygotic twins. *BMJ Case Rep* 3: pii: bcr1120103515, 2011.
24. Bahig H, Petrogiannis-Haliotis T, Pehr KL and Roberge D: Primary cutaneous B-cell lymphoma in young monozygotic twins: A case report. *J Cutan Med Surg* 20: 582–585, 2016.
25. Salawu L, Fatusi OA, Kemi-Rofimi F, Adeodu OO and Durosini MA: Familial Burkitt's lymphoma in Nigerians. *Ann Trop Paediatr* 17: 375–379, 1997.
26. Marco F, Manjón R, Richard C, Mazorra F, García-Valluile A, Delgado MD, Loyo ML, Cuadrado MA and Zubizarreta A: Simultaneous occurrence of follicular lymphoma in two monozygotic twins. *Br J Haematol* 107: 461–462, 1999.
27. Chakravarti A, Leslie WT and Venugopal P: Relapsed non-Hodgkin lymphoma in fraternal twins managed successfully with rituximab maintenance therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 3: 136–140, 2005.
28. Jensen M.K., Koch-Henriksen N, Johansen P, Varming K, Christiansen CB and Knudsen F: EBV-positive primary central nervous system lymphomas in monozygote twins with common variable immunodeficiency and suspected multiple sclerosis. *Leuk Lymphoma* 28: 187–193, 1997.
29. Ishibashi N., Sugaya S., Takahashi H., Nishimaki H., Nakanishi Y., Chinen Y., & Maebayashi T. (2018). Conjunctival lymphomas in Japanese monozygotic twins: A case report. *Oncology Letters*. DOI: 10.3892/ol.2018.9723.
30. Hsu JL, Glaser SL. Epstein-barr virus-associated malignancies: Epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000 Apr; 34 (1): 27–53. DOI: 10.1016/s1040-8428(00)00046-9. PMID: 10781747.
31. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzone M, De Conciliis C, Dell'Oro S, Fleischhauer K, Caggiari L, Leffini AA, Dal Cin E, Ieri R, Freschi M, Villa E, Bolocchi M, Dolcetti R. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Apr 21; 96 (8): 586–94. DOI: 10.1093/jnci/djh102. PMID: 15100336.
32. Sjö NC, Foegh P, Juhl BR, Nilsson HO, Prause JU, Ralkkjaer E, Wadström T, Heegaard S. Role of *Helicobacter pylori* in conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Ophthalmology*. 2007 Jan; 114 (1): 182–6. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.09.020. PMID: 17198854.
33. Rodríguez-Galindo C., & Allen C.E. (2020). Langerhans Cell histiocytosis. *Blood*. DOI: 10.1182/blood.2019000934.
34. Gulati N., & Allen C.E. (2021). Langerhans cell histiocytosis: Version 2021. *Hematological Oncology*, 39 (S1), 15–23. DOI: 10.1002/hon.285.
35. Maurizio Aricò, Susi Scappaticci, Cesare Danesino. The genetics of Langerhans cell histiocytosis. Cambridge Books Online. The Librarian-Seeley Historical Library, on 09 Dec 2019. DOI: 10.1017/cbo9780511545252.006.
36. В. С. Фоминых, Н. А. Батманова, Т. Т. Валиев, И. А. Назаренко, К. И. Киргизов, С. Р. Варфоломеева. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у близнецов: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2023; 102 (3): 196–202. DOI: 10.2414/10j0031-403x-2023-102-3-196-202.

- V.S. Fominykh, N.A. Batmanova, T.T. Valiev, I.A. Nazarenko, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva. Langerhans cell histiocytosis in twins: Literature review and clinical observation. *Pediatrics* n.a. G.N. Speransky. 2023; 102 (3): 196–202. DOI: 10.24110/0031-403x-2023-102-3-196-202.
37. Antonarakis S.E., Skotko B.G., Rafii M.S. et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2020; 6: 9. DOI: 10.1038/s41572-019-0143-7.
38. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. и соавт. Динамика частоты трисомии 21 (синдрома Дауна) в регионах Российской Федерации за 2011–2017 гг. *Педиатрия*. 2019; 98 (2): 43–48. DOI: 10.24110/0031-403x-2019-98-2-42-48. Demikova N.S., Podolnaya M.A., Lapina A.S. et al. Dynamics of the frequency of trisomy 21 (Down syndrome) in the regions of the Russian Federation for 2011–2017. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 43–48. DOI: 10.24110/0031-403x-2019-98-2-42-48.
39. Baumann I., Niemeyer CM, Brunning RD, et al. Myeloid proliferation related to Down syndrome. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008: 142–144.
40. Pine SR, Guo Q, Yin C, et al. Incidence and clinical implications of GATA1 mutations in newborns with Down syndrome. *Blood*. 2007; 10: 2128–2131.
41. Zipursky A, Brown E, Chistensen H, et al. Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. *Semin Perinatol*. 1997; 21: 97–101.
42. Al-Kasim F, Doyle JJ, Massey GV, et al. Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukemia of Down syndrome: Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24: 9–13.
43. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood*. 2006; 107: 4606–4613.
44. Shimada A, Xu G, Toki T, et al. Fetal origin of the GATA1 mutation in identical twins with transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia accompanying Down syndrome. *Blood*. 2004; 103: 366.
45. Ge Y, Dombkowski AA, LaFlura KM, et al. Differential gene expression, GATA1 target genes, and the chemotherapy sensitivity of Down syndrome megakaryocytic leukemia. *Blood*. 2006; 107: 1570–1581.
46. Roy A, Robert I, Norton A, et al. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: A multistep model of myeloid leukaemogenesis. *Br J Haematol*. 2009; 147: 3–7.

Статья поступила / Received 24.08.23
Получена после рецензирования / Revised 08.09.23
Принята в печать / Accepted 15.09.23

Сведения об авторах

Раджабова Галимат Абдухаликовна, студентка VI курса¹.
E-mail: radjabova01@icloud.com. ORCID: 0009-0008-8297-3629

Валиев Тимур Теймурович, д.м.н., проф. кафедры онкологии¹, зав. отделением химиотерапии гемобластозов № 1 НИИ детской онкологии и гематологии², проф. кафедры детской онкологии³.
E-mail: timurvaliev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1469-2365

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Раджабова Галимат Абдухаликовна.
E-mail: radjabova01@icloud.com

About authors

Radjabova Galimat A., 6th-year student¹. E-mail: radjabova01@icloud.com. ORCID: 0009-0008-8297-3629

Valiev Timur T., DM Sci (habil.), professor at Oncology Dept¹, chief of Dept of Chemotherapy of Hemoblastoses No. 1 of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology², professor at Dept of Pediatric Oncology³.
E-mail: timurvaliev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1469-2365

¹First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia
²National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia
³Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Radjabova Galimat A. E-mail: radjabova01@icloud.com

Для цитирования: Раджабова Г.А., Валиев Т.Т. Клинические особенности онкогематологических заболеваний у близнецов (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2023; (27): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-41-45>.

For citation: Radjabova G.A., Valiev T.T. Clinical features of oncohematological diseases in twins (literature review). *Medical alphabet*. 2023; (27): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-41-45>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-27-45-50

Нейробиологические основы тревожности у подростков с лимфоидными опухолями при программной терапии

Е. И. Кузнецова

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Поиск электроэнцефалографических, психологических и нейробиологических показателей тревожности у подростков с лимфоидными опухолями (ЛО).

Материал и методы. У 23 подростков в возрасте от 11 до 16 лет с ЛО, получающих химиотерапию по программам, рекомендованным группой BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) проведены электроэнцефалографическое (ЭЭГ), биохимическое и психологическое исследования уровня тревожности по методике Спилбергера. Группа контроля – здоровые подростки.

Результаты. Электроэнцефалограммы у подростков с ЛО существенно отличались от показателей, характерных для этой возрастной категории лиц в норме. На фоне химиотерапии обнаружены варианты ЭЭГ, несвойственные здоровым ровесникам. Выявлено значимое увеличение уровня ситуативной тревожности по сравнению с группой контроля. Уровни как ситуативной, так и личностной тревожности коррелировали со значениями мощности в бета-1, -2 – полосе (17–21 Гц) в лобных областях коры головного мозга. Выявлена связь уровня личностной тревожности со значениями мощности в тета-полосе частот (4–6 Гц) в лобной и височной областях коры левого полушария. Обнаружены взаимосвязи между нейробиологическими показателями стресса и нейротоксичности с повышенным содержанием бета-1 и бета-2 – активности в центрально-теменных областях и дефицитом активности альфа-полосы частот, по данным ЭЭГ, и повышением уровня тревожности.

Выводы. 1. У подростков с ЛО опухолевый процесс и химиотерапия оказывают негативное влияние на функционирование ЦНС, что находит отражение в изменении уровня тревожности и появлении патологических форм активности в ЭЭГ и в динамике нейробиологических показателей. 2. Повышенный уровень тета- и бета-активности в лобно-височных областях коры головного мозга у подростков с ЛО, коррелирующий с повышенным уровнем тревожности, может быть одним из маркеров нейротоксичности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подростки, лимфомы, лейкозы, химиотерапия, тревожность, электроэнцефалография.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Neurobiology basis of anxiety in adolescents with lymphoid tumors

E. I. Kuznetsova

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

SUMMARY

Relevance. Search for electroencephalographic, psychological and neurochemical correlates of anxiety in adolescents with lymphoid tumors (LT). **Material and methods.** In 23 adolescents aged 11 to 16 years with LT, receiving chemotherapy according to the programs recommended by group BFM (Berlin – Frankfurt – Munster), an electroencephalographic (EEG), biochemical and psychological study of the level of anxiety was performed using the Spielberger method. The control group included healthy adolescents.

Results. Electroencephalograms in adolescents with LT differed significantly from those typical for this age group in the norm. During the chemotherapy, EEG variants were found that are not characteristic of healthy peers. A significant increase in the level of situational anxiety was revealed, compared with the control group. The level of both situational and personal anxiety correlated with power values in the beta-1, -2 band (17–21 Hz) in the frontal areas of the cerebral cortex. Relationships were found between neurochemical indicators of stress (VMA) and neurotoxicity (N-ANA) with an increased content of beta-1 and beta-2 activity in the central-parietal regions and a deficit in the activity of the alpha frequency band, according to EEG data, and an increase in the level of anxiety.

Conclusions. 1. In adolescents with LT, the tumor process and chemotherapy have a negative impact on the functioning of the central nervous system, which is reflected in the change in the level of 'anxiety' and the appearance of pathological forms of activity in the EEG and in the dynamics of neurochemical parameters. 2. An increased level of theta- and beta-activity in the frontotemporal areas of the cerebral cortex in adolescents with LT, which correlates with an increased level of anxiety, may be one of the markers of neurotoxicity.

KEYWORDS: adolescents, lymphomas, leukemias, chemotherapy, anxiety, electroencephalography.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Разработанные и успешно используемые программы лечения острых лейкозов и лимфом у детей, подростков и молодых взрослых, позволяют получить высокие показатели многолетней выживаемости больных. Так, при одной из наиболее частой лимфоидной опухоли (ЛО) у детей, подростков и молодых взрослых – лимфоме Беркитта – 5-летняя общая выживаемость составляет 96,5 и 85,0% у детей/подростков и молодых взрослых соответственно [1, 2]. При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей 10-летняя общая выживаемость достигает 91,8% [3]. В связи с увеличением числа вылеченных пациентов, перед врачами-исследователями встает задача уделить существенное внимание отдаленным последствиям проведенного лечения, психологическому статусу и качеству жизни [4].

По данным литературы, тревожность у детей встречается в 15–30% наблюдений [5]. Подростковый возраст является одним из критических периодов онтогенеза. Некоторые авторы рассматривают этот период как сенситивный для развития устойчивой тревожности [6]. При ряде объективных и субъективных условий тревожность становится выраженной, теряет адаптивный характер и приобретает патологические характеристики. Подростки с опухолевыми заболеваниями переживают длительное пребывание в стационаре, отрыв от ровесников и друзей, напряженное ожидание, изменение жизненной ситуации в целом [7]. Основным методом лечения подростков с ЛО является химиотерапия (ХТ), оказывающая нейротоксические эффекты [8].

У подростков, излеченных от опухолевых заболеваний, возникают психологические проблемы и психические нарушения, а также снижение физической активности и интеллектуального функционирования, которые значительно ухудшают качество жизни больных и негативно влияют на эффективность реабилитационных программ [9, 10]. У больных опухолевыми заболеваниями изменения функциональной активности головного мозга могут быть обусловлены токсическим влиянием опухоли и влиянием химиотерапии на ЦНС.

Объективным и информативным методом оценки функционального состояния головного мозга является количественная электроэнцефалография (ЭЭГ). Сопоставление ЭЭГ с психологическим статусом позволяет выявить нейробиологические механизмы патологических состояний, что способствует объективной оценке состояния ЦНС подростков с ЛО на этапах противоопухолевого лечения. Своевременная сопроводительная терапия, основанная на понимании причин и физиологических предпосылок психопатологических нарушений, имеет большое практическое значение при реабилитации детей и подростков с опухолевыми заболеваниями.

Целью настоящего исследования был поиск электроэнцефалографических, психологических и нейрохимических показателей для выяснения нейробиологической основы тревожности у подростков с ЛО.

Материал и методы

Обследованы 23 подростка в возрасте от 11 до 16 лет (средний возраст $14,6 \pm 2,9$ года) с ЛО, из них с ОЛЛ – 14 (61%), с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) – 9 (39%) пациентов. При НХЛ проводилось лечение по протоколу В-NHL-BFM-90/95 (В-non-Hodgkin lymphomas Berlin – Frankfurt – Munster – 90/95, В-НХЛ Берлин – Франкфурт – Мюнстер-90/95), больные ОЛЛ получали лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002 (Acute Lymphoblastic Leukemia – Intercontinental – Berlin – Frankfurt – Munster – 2002; острый лимфобластный лейкоз – межконтинентальный протокол Берлин – Франкфурт – Мюнстер-2002). Программы включают метотрексат в дозах 1–5 г/м², высокие дозы цитарабина, антрациклины, глюкокортикостероиды, винкристин, циклофосфамид/ифосфамид и другие в комбинации с интратекальным введением метотрексата (6–12 мг), цитозара (16–30 мг) и преднизолон (4–10 мг) в зависимости от возраста пациента [11, 12]. При установлении диагноза ЛО у пациентов поражения ЦНС не было (табл. 1). Группа контроля – 40 здоровых подростков, учащихся школ Москвы.

Электроэнцефалографическое исследование (табл. 2) проводили 23 подросткам с ЛО до начала лечения и во время ХТ и 20 подросткам из группы контроля. Психологическое обследование тревожности осуществляли индивидуально для каждого пациента с ЛО во время терапии и для каждого здорового подростка из группы контроля. 40 подростков из группы контроля и 16 подростков с ЛО во время терапии однократно тестировали методом Ч. Д. Спилбергера по показателям ситуативной тревожности (СТ) и личностной тревожности (ЛТ). Психологические тесты оценивали в баллах и затем проводили количественный анализ результатов.

ЭЭГ регистрировали с помощью 16-канального микропроцессорного нейрокатографа «Нейро-КМ» (Россия). Мостиковые электроды располагали по международной системе «10–20». Запись осуществляли монополярно в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах. Количественную обработку ЭЭГ осуществляли методом преобразования Фурье при помощи программного комплекса «Система анализа и картирования электрической активности головного мозга Brainsys» (Россия). В анализ включали не менее 12 эпох по 4 с безартефактной записи ЭЭГ. Результаты спектрального анализа ЭЭГ представляли в виде абсолютных спектральной мощности (Power) в узких частотных диапазонах от 1 до 30 Гц с шагом 1,0–1,5 Гц.

Биоэлектрическая активность головного мозга в детском и подростковом возрасте имеет особенности. В норме у детей в возрасте 9 лет в ЭЭГ преобладают альфа-волны (основной ритм) частотой 9 Гц и лучше выражены в затылочных областях. У подростков 11–16 лет – частота альфа-ритма 10 Гц с минимальной амплитудой 56 мкВ. С увеличением возраста уменьшается количество медленных волн (тета и дельта) и к 9 годам медленные волны составляют 25 % от всех регистрируемых событий на ЭЭГ, а у подростков 13–19 лет – 0,5 %. Пароксизмальные знаки, спайки, комплексы «пик – волна» составляют 15 % ЭЭГ-событий у детей и 5 % – у подростков.

Для изучения метаболических / биохимических процессов наряду с ЭЭГ-исследованием у 12 детей и подростков

Таблица 1
Распределение подростков с лимфоидными опухолями по нозологическим формам

Диагноз	Число больных, абс.	Число больных, %
ОЛЛ	14	61
НХЛ	9	39
ВСЕГО	23	100

Таблица 2
Методы обследования больных, включенных в исследование

Метод	Подростки с ЛО	Группа контроля (здоровые подростки)
ЭЭГ	23 (до начала и во время лечения)	20
Психологические тесты по методикам Спилбергера	16	40
Биохимические тесты	12	11

с ЛО определяли уровни нейрохимических показателей. В сыворотке крови – концентрацию молекул средних масс (МСМ) как показателя общей токсичности, N-ацетилнейраминаовой кислоты (N-АНК) – нейротоксичности, каталазы – показателя антиоксидантной защиты. В суточной моче определяли уровни ванилилминдальной кислоты (ВМК) как показателя катехоламинергической системы. Обследования проводили до начала лечения, во время ХТ и по завершению терапии. Одновременно в день забора крови проводили ЭЭГ-исследование.

Статистический анализ результатов исследования и корреляционный анализ осуществлялись с помощью пакета программ Statistica 6.0. Проводили корреляционный анализ отдельных физиологических параметров (максимального балла психологического тестирования, средних значений нейрохимических показателей) с нормализованными спектральными параметрами ЭЭГ от 16 зон коры с использованием критериев Пирсона, Спирмена, Кендалла. Различия считали значимыми при $p < 0,050$.

Результаты

ЭЭГ подростков с ЛО еще до начала лечения существенно отличались от ЭЭГ подростков группы сравнения. У них регистрировали диффузные изменения в виде дезорганизации и замедления альфа-ритма и наличия билатеральных всплесков альфа-, тета- и дельта-волн; у трети пациентов эти изменения были значительные. Анализ спектральных характеристик ЭЭГ выявил для всей группы пациентов с ЛО до начала терапии значимое снижение значений мощности в альфа- и бета-полосах частот и увеличение значений мощности в дельта- и тета-полосах частот по сравнению со значениями в группе сравнения ($p < 0,050$).

Визуальный анализ ЭЭГ позволил определить особенности типов ЭЭГ у детей и подростков с ЛО во время терапии (рис. 1). Организованный тип ЭЭГ у подростков с ЛО на фоне терапии встречался реже по сравнению со здоровыми

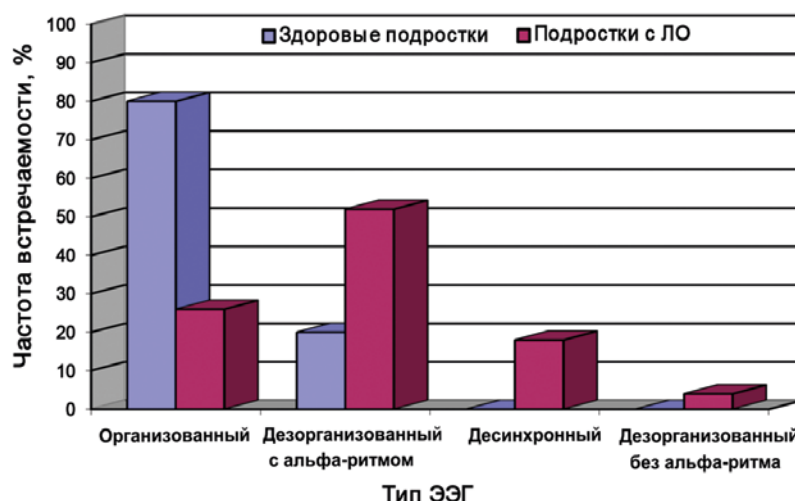


Рисунок 1. Частота встречаемости типов ЭЭГ у подростков с лимфоидными опухолями ($n = 23$) и у здоровых ровесников ($n = 20$).

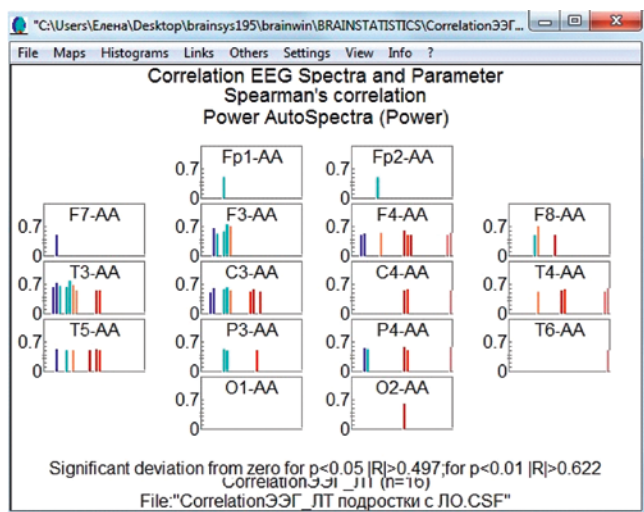


Рисунок 2. Корреляции спектров ЭЭГ и уровня личностной тревожности (методика Спилбергера) у подростков с ЛО. Корреляция Спирмена. Ось X – частоты ЭЭГ. Ось Y – уровни корреляционных связей. Значимо отличны от нуля: при $p < 0,050$ $[r] > 0,497$; при $p < 0,010$ $[r] > 0,622$. Выявлены корреляции повышения уровня личностной тревожности и увеличения значений спектральной мощности в полосе бета-1 – диапазона (16–17 Гц) в отведениях F4, C3, C4, P4 ($r = 0,67$; $p < 0,010$) и увеличения значений в полосах тета-1 и альфа-1 (6–8 Гц) в отведениях F3, C3, T3 ($r = 0,70$; $p < 0,010$).

ровесниками (26 и 80%; $p < 0,010$). Дезорганизованный тип ЭЭГ с наличием альфа-ритма чаще регистрировался у больных, чем у здоровых (52 и 20%; $p < 0,050$). У пациентов с ЛО наблюдали десинхронный (в 17,4%) и дезорганизованный без альфа-ритма (в 4,3%) варианты ЭЭГ, которые не встречали у здоровых. Таким образом, у подростков с ЛО имелось нарушение паттерна ЭЭГ.

Во время ХТ почти у половины 17 (48%) пациентов отмечали отрицательную динамику ЭЭГ в виде увеличения амплитуды и билатеральных всплесков медленных волн. Спектральный анализ ЭЭГ выявил значимое увеличение, по сравнению с данными до начала лечения, значений мощности тета-полосы частот (4–6 Гц) и бета-полосы (17–19 Гц) в лобно-центральных областях коры ($p < 0,050$).

Количественный анализ после применения метотрексата в высоких дозах (1–5 г/м²) выявил значимое увеличение относительной мощности в полосе бета-1, -2 – активности (17–21 Гц) в теменно-затылочных областях ($p < 0,050$) при уменьшении альфа-активности.

При исследовании тревожности по методике Спилбергера у подростков с ЛО во время терапии СТ превышала показатель у здоровых подростков в группе контроля более чем в 2 раза: у 37 и у 15% соответственно ($p < 0,050$). Уровень нормальной СТ у подростков с ЛО был в 1,5 раза меньше по сравнению с группой контроля: 65 и 43,8% соответственно. Однако по этому показателю и по уровню ЛТ не выявлено значимых различий в исследуемых группах (табл. 3). Корреляционный анализ ЭЭГ, записанной в период терапии, обнаружил взаимосвязь между уровнем СТ по методике Спилбергера и параметрами ЭЭГ: чем больше выражена бета-1, -2 – активность (17–18 Гц, 21–22 Гц) в лобно-височных областях коры правого полушария, тем больший уровень СТ свойственен подростку с ЛО ($r = 0,60$; $p < 0,050$). Выявлена корреляция между ЛТ у подростков с ЛО и повышением спектральной мощности бета-1 (17–18 Гц) – активности в лобно-центральных областях коры правого полушария ($r = 0,67$; $p < 0,001$). Обнаружена связь между повышенным уровнем ЛТ и значениями спектральной мощности в тета-полосе частот (4–6 Гц) в лобной и височной областях левого полушария ($r = 0,70$; $p < 0,001$) (рис. 2). Во время ХТ у большинства пациентов возникали клинические проявления центральной нейротоксичности: нарушение настроения, сонливость, апатия, агрессивность, изменение вкусовых ощущений. Во время терапии выявлено увеличение значений спектральной мощности бета-2 – активности (20–22 Гц) в переднелобных, лобных и передневисочных областях ($r = 0,55$; $p < 0,050$). Отмечено уменьшение когерентности в полосе альфа-3 – частот (12–13 Гц) в затылочных областях ($r = -0,55$; $p < 0,050$).

При исследовании нейрохимических показателей у пациентов с ЛО до начала лечения обнаружено повышение в сыворотке крови уровней МСМ (общей токсичности)

Таблица 3
Показатели уровня тревожности у подростков с лимфоидными опухолями на фоне терапии и у здоровых подростков (по методике Спилбергера)

Характеристика тревожности	Личностная тревожность		Ситуативная тревожность	
	Подростки с ЛО, n = 16	Здоровые подростки, n = 40	Подростки с ЛО, n = 16	Здоровые подростки, n = 40
Повышена	6 (37,0%)	15 (37,0%)	16 (37,5%)*	6 (15,0%)
Нормальная	10 (62,5%)	23 (57,5%)	7 (43,8%)	26 (65,0%)
Понижена	0,0%	2 (5,0%)	3 (18,7%)	8 (20,0%)

Примечание: * – значимые различия по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Таблица 4
Средние значения нейрохимических показателей у детей и подростков с лимфоидными опухолями до начала лечения и во время химиотерапии ($M \pm SD$)

Больные	N-АНК, мкмоль/л	МСМ, у.е.	ВМК, мг/сут	Каталаза, ммоль $H_2O_2 \times 10^3$ эр/мл
Группа контроля, n = 11	1,89 $\pm$ 0,26	0,86 $\pm$ 0,12	+	37,00 $\pm$ 8,00
До начала терапии, n = 12	2,47 $\pm$ 0,70**	1,26 $\pm$ 0,38**	2,41 $\pm$ 1,26	37,50 $\pm$ 7,82
Во время терапии с применением МТХ (1–5 г/м ²), n = 11	2,73 $\pm$ 0,76**	0,86 $\pm$ 0,10*	3,44 $\pm$ 1,33	18,30 $\pm$ 1,31* и **
После окончания ХТ, n = 7	3,20 $\pm$ 0,50	0,94 $\pm$ 0,13*	4,88 $\pm$ 1,37*	48,32 $\pm$ 12,70* и **

Примечание: * – значимые различия с показателями до лечения ($p < 0,05$); ** – значимые различия с показателями группы контроля ($p < 0,05$). + – нормы концентрации ВМК в мг/сут: 6–10 лет – 3,60; 11–15 лет – 4,80. * – нормативные данные в зависимости от возраста.

и N-АНК (нейротоксичности) (табл. 4). Обнаружена обратная зависимость между повышенным уровнем МСМ и снижением значений мощности в альфа-полосе частот ($r = -0,63$; $p < 0,050$).

На фоне ХТ уровень МСМ снижался до нормальных значений, однако происходило значимое повышение уровней N-АНК и ВМК при снижении показателя антиоксидантной защиты – уровня каталазы ($p < 0,050$). Корреляционный анализ выявил взаимосвязи между спектральными характеристиками ЭЭГ и нейрохимическими показателями. При проведении ХТ регистрировалась положительная корреляция между повышенным уровнем N-АНК и значениями мощности бета-2 – полосы частот ($r = 0,55$; $p = 0,010$). Обнаружена обратная зависимость повышенного уровня N-АНК и значениями мощности альфа-2, -3 – полосы частот ($r = -0,57$; $p < 0,01$). Уровень ВМК коррелировал со значениями мощности в альфа-2, -3 – полосе (11–13 Гц) ($r = 0,88$; $p < 0,0085$) в теменно-затылочных областях. После окончания терапии определялась прямая зависимость между повышенным уровнем ВМК и значениями мощности тета-полосы (4–6 Гц) ($r = 0,89$; $p = 0,020$) и бета-2-полосы частот ($r = 0,88$; $p = 0,008$).

Обсуждение

У подростков с ЛО повышенная тревожность во время терапии может приводить к психическим нарушениям и ухудшать процесс лечения [13]. Мы провели комплексное обследование с целью поиска нейробиологических основ тревожности у подростков с ЛО. Исследование показало, что ЭЭГ у подростков с ЛО существенно отличались от показателей, характерных для этой возрастной категории в норме. У подростков с ЛО выявлены варианты ЭЭГ, которые в норме не встречаются (с дезорганизацией или отсутствием альфаритма). Это связано с тем, что при ЛО опухолевый процесс изменяет функционирование организма в целом, в том числе оказывает патологическое влияние на ЦНС. В сыворотке крови до начала лечения были повышены уровни общей токсичности и нейротоксичности. Выявленная обратная зависимость между повышением уровня МСМ и значениями мощности в альфа-полосе частот ($r = -0,63$; $p < 0,050$) свидетельствовала о токсическом влиянии опухолевого процесса на функции ЦНС. Во время ХТ нарастание мощности тета-диапазона частот (4–6 Гц) в лобно-центральных областях можно расценивать как проявления токсического влияния ХТ на функции ЦНС. «Наличие тета-активности в сенсомоторных областях полушарий указывает на дисфункцию лобных отделов коры головного мозга и коррелирует со снижением памяти и внимания у детей» [14]. Снижение спектральной мощности в альфа-полосе частот и увеличение значений спектральной мощности бета-диапазона, возможно, связано с повышенной активацией подкорковых структур на фоне снижения функциональной активности префронтальной коры под влиянием химиотерапии.

При исследовании тревожности методом Спилбергера у подростков с ЛО во время ХТ уровень повышенной СТ был значимо выше по сравнению с показателем в группе контроля ($p < 0,050$). Важными являются результаты корреляционного анализа уровня тревожности и количественных показателей ЭЭГ. Уровень как ситуативной, так и личностной тревожности положительно коррелировали с мощностью

бета-активности в лобных областях головного мозга. Выявлена прямая взаимосвязь между повышенным уровнем ЛТ и значениями спектральной мощности тета-полосы частот в лобной и височной областях коры левого полушария.

На фоне ХТ, по данным нейрохимических исследований, отмечались разнонаправленные процессы: уменьшалась интоксикация опухолевым процессом – снижались уровни МСМ до нормальных значений, однако повышался уровень показателей N-АНК и ВМК. В связи с тем N-АНК входит в состав ганглиозидов [15] и ее уровень увеличивается при деструкции нервной ткани [16], повышение концентрации этого показателя в сыворотке крови у пациентов с ЛО, по сравнению с группой контроля, является отражением интоксикации опухолевым процессом. Сохранение повышенного уровня N-АНК во время терапии с применением метотрексата в высоких дозах, а также значительное увеличение (по сравнению со значениями до начала лечения) после окончания терапии свидетельствовало о нейротоксичности ХТ. Выявленная корреляция между высоким уровнем N-АНК и значениями мощности бета-2 – составляющих ($r = 0,55$; $p < 0,001$) отражала токсическое влияние терапии на функции ЦНС. Нейротоксическое влияние ХТ отражается на состоянии нейромедиаторного обмена, который нарушается у детей и подростков с ЛО [17]. Выявлены тесные взаимосвязи между нейрохимическими показателями МСМ, ВМК и N-АНК с повышенным содержанием бета-1- и бета-2 – активности и дефицитом активности альфа-полосы частот, по данным ЭЭГ. Вероятно, токсическое влияние терапии на ЦНС, проявляющееся в ухудшении клинического состояния и сопровождающееся нарушениями в ЭЭГ, изменениями нейрохимических показателей, приводит к повышению уровня тревожности.

Нарушение паттерна ЭЭГ и значимое повышение тревожности у подростков с ЛО, вероятно, связано с нейротоксичностью препаратов, таких как метотрексат в высоких дозах, особенно при интратекальном введении [18]. Патогенез нейротоксических реакций, вызванных метотрексатом, возникает в результате свободно-радикального окисления и связанного с этим увеличением апоптоза, что подчеркивает роль оксидативного стресса в развитии нейротоксичности, связанной с введением препарата [19, 20].

Во время терапии у подростков с ЛО происходило значимое снижение уровня каталазы. В процессе повреждения дофаминовых нейронов участвуют механизмы, усиливающие развитие оксидативного стресса: образование свободных радикалов, низкий уровень антиоксидантной защиты в головном мозге (каталазы) [21]. После окончания терапии увеличение уровня этого фермента указывало на улучшение и восстановление процессов свободно-радикального окисления. Однако у пациентов с ЛО происходило увеличение уровня ВМК. ВМК является метаболитом адреналина и норадреналина, выработка которых находится под контролем гипоталамуса. Имеется связь гипоталамуса с ретикулярной активирующей системой. Таламические ядра модулируют частоты в альфа-ритме. Хорошо выраженный альфа-ритм указывает на состояние расслабленного бодрствования. В состоянии напряжения, стресса определенные ядра таламуса усиливают или подавляют активность альфа-ритма. На фоне терапии обнаруженная корреляция уровня ВМК с альфа-2, -3

(11–13 Гц), вероятно, свидетельствовала о нарушениях в эмоциональной сфере. Увеличение альфа-ритма связано с активацией дофаминергической церебральной системы, которая локализуется в вентральном тегментуме и является предпосылкой эмоциональной устойчивости и адаптации [22, 23]. Увеличение концентрации ВМК во время терапии, а также значимое увеличение после окончания лечения свидетельствовало о нейротоксичности. Обнаруженные связи между ВМК и значениями мощности в тета- и бета-2 – диапазонах частот свидетельствовали о токсическом влиянии на функции ЦНС.

Таким образом, отклонение от нормы психологического показателя «тревожности» у подростков с ЛО во время лечения связано с применением метотрексата в высоких дозах и обусловлено нейробиологическими механизмами при патологических состояниях.

Выводы

1. У подростков с ЛО опухолевый процесс и ХТ оказывают негативное влияние на функционирование ЦНС, что находит отражение в изменении уровня тревожности и появлении патологических форм активности в ЭЭГ и в динамике нейрохимических показателей.
2. Повышенный уровень тета- и бета-активности в лобно-височных областях коры головного мозга у подростков с ЛО, коррелирующий с повышенным уровнем тревожности и показателями нейротоксичности и стресса может быть одним из маркеров нейротоксичности.

Список литературы / References

1. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореферат дис. ... доктора медицинских наук. Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАН. Москва, 2014.
Valiev T.T. Modern strategy for the diagnosis and treatment of non-Hodgkin lymphomas in children. Abstract of thesis. ... Doctor of Medical Sciences. Ross. oncol. scientific center n.a. N.N. Blokhin. Moscow, 2014.
2. Барях Е.А., Тюрин Н.Г., Воробьев В.И., Гемджян Э.Г., Мангасарова Я.К., Клясова Г.А., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е., Вернюк М.А., Червонцева А.М., Поляков Ю.Ю., Мисюрин А.Е., Валиев Т.Т., Жеребцова В.А., Магомедова А.У., Галстян Г.М., Яцков К.В., Нестерова Е.С., Воробьев А.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу LB-M-04. Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 7. С. 4–14.
Baryakh E.A., Tyurin N.G., Vorobyov V.I., Gemdzhyan E.G., Mangasarova Y.K., Klyasova G.A., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Zvonkov E.E., Vernyuk M.A., Chervontseva A.M., Polyakov Yu. Yu., Misyurina A.E., Valiev T.T., Zhrebtsova V.A., Magomedova A.U., Galstyan G.M., Yatskov K.V., Nesterova E.S., Vorobyov A.I. and others. Twelve years of experience in the treatment of Burkitt's lymphoma according to the LB-M-04 protocol. Therapeutic Archive. 2015. T. 87. No. 7. P. 4–14.
3. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурулцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алексерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Смирнов В.Ю., Побережная О.А., Юдашова С.Н., Бабич И.А., Батманова Н.А., Варфоломеева С.Р. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2022. Т. 15. № 2. С. 119–129.
Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burlutskaya T.I., Popova N.A., Osmulskaya N.S., Aleskerova G.A., Sabantsev S.L., Gordeeva Z.S., Smirnov V. Yu., Poberezhnaya O.A., Yuldasheva S.N., Babich I.A., Batmanova N.A., Varfolomeeva S.R. ALL-IC BFM 2002 protocol: Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children in a multicenter clinical trial. Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice, 2022. Vol. 15. No. 2. Pp. 119–129.
4. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф., Моисеенко Е.И., Медведовская Е.Г., Михайлова С.Н., Синягина Ю.В. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. Современная онкология. 2016. Т. 18. № 1. С. 55–60.

5. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф., Моисеенко Е.И., Медведовская Е.Г., Михайлова С.Н., Синягина Ю.В. Long-term consequences of therapy for malignant tumors in children: 35 years of clinical observation experience. Modern Oncology. 2016. Vol. 18. No. 1. P. 55–60.
5. Чутко А.С., Сурушкина С.Ю., Анисимова Т.И. Тревога и страхи у детей и подростков. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. 116 (1) 99–103.
Chutko A.S., Surushkina S. Yu., Anisimova T.I. Anxiety and fears in children and adolescents. Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov. 2016. 116 (1) 99–103.
6. Астапов В.М. Тревожность у детей. ПЕРСЭ: Москва. 2008. 98 с.
Astopov V.M. Anxiety in children. PERSE: Moscow. 2008. 98 p.
7. Прихожан А.М. Тревожность у детей и подростков: психологическая природа и возрастная динамика. М. Воронеж: НПО «Модек» 2000.
Prikhozhan A.M. Anxiety in children and adolescents: Psychological nature and age dynamics. M. Voronezh: NPO 'Modek' 2000.
8. Śliwa-Tytka P., Kaczmarek A., Lejman M. et al. Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy. Int. J. Mol. Sci. 2022. 23 (10): 5515. Review.
9. Podbielska M., Jablonski M., Kamińska E. The influence of acute lymphoblastic leukaemia and its treatment on the patient's mental functioning – a literature review. Psychiatr. Pol. 2007. Vol. 1. No. 41. 121–128.
10. Parasole R., Petruzzello F., Menna G., et al. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. Leuk. Lymphoma. 2010. Vol. 51, No. 6. 1063–1071.
11. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С., Беляева Е.С., Куличкина Н.С., Курдюков Б.В., Равшанова Р.С., Менткевич Г.Л. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2016. Т. 9. № 4. С. 420–437.
Valiev T.T., Popa A.V., Levashov A.S., Belyaeva E.S., Kulichkina N.S., Kurdyukov B.V., Ravshanova R.S., Mentkevich G.L. Non-Hodgkin's lymphomas in children: 25 years of therapy. Clinical oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. 2016. Vol. 9. No. 4. Pp. 420–437.
12. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. Онкогематология. 2020. Т. 15. № 3. С. 12–26.
Shervashidze M.A., Valiev T.T. Improving treatment programs for acute lymphoblastic leukemia in children: Emphasis on minimal residual disease. Oncohematology. 2020. Vol. 15. No. 3. Pp. 12–26.
13. Кравченко Н.Е., Суетина О.А., Сачук О.В., Валиев Т.Т. Нарушения психического здоровья при онкогематологических заболеваниях у детей и подростков. Медицинский алфавит. 2023; (17): 26–31.
Kravchenko N.E., Suetina O.A., Sachuk O.V., Valiev T.T. Mental health disorders in oncohematological diseases in children and adolescents. Medical Alphabet. 2023; (17): 26–31.
14. Горбачевская Н.А. Особенности формирования ЭЭГ у детей в норме и при разных типах общих (первизивных) расстройств развития: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.: МГУ. 2000. 43 с.
Gorbachevskaya N.A. Features of EEG formation in children normally and with different types of general (pervasive) developmental disorders: Abstract of thesis. Dis... Dr. Biol. Sci. M.: MSU. 2000. 43 p.
15. Патофизиология. Под ред. Е.А. Строева, В.Г. Макаровой. М., ГОУ «ВУНМЦ». 2002. 233 с.
Pathobiology. Ed. E.A. Stroeve, V.G. Makarova. M. All-Russian Educational, Scientific and Methodological Center for Continuing Medical and Pharmaceutical Education 2002. 233 p.
16. Справочник по клинико-биохимической диагностике. Под ред. Камышников В.С. Минск: Беларусь. 2000. Т. 1, С. 344–351.
Handbook of clinical and biochemical diagnostics. Ed. Kamyschnikov V.S. Minsk, Belarus. 2000 Vol. 1, pp. 344–351.
17. Кузнецова Е.И., Горбачевская Н.А., Байкова В.Н., и др. Связь ЭЭГ и биохимических показателей у детей с лимфобластными опухолями. Нейрохимия. 2005. Т. 22. № 2. С. 131–138.
Kuznetsova E.I., Gorbachevskaya N.A., Baykova V.N., et al. Relationship between EEG and biochemical parameters in children with lymphoblastic tumors. Neurochemistry. 2005. Vol. 22. No. 2. Pp. 131–138.
18. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N. Engl J Med 2009; 360. 26. 2730–2741.
19. Taylor OA., Hockenberry MJ., McCarthy K. et., al. Evaluation of Biomarkers of Oxidative Stress and Apoptosis in Patients With Severe Methotrexate Neurotoxicity: A Case Series. J Pediatr Oncol Nurs. 2015. 32 (5): 320–5.
20. Chaudhary P., Kumari S., Dewan P., et al. Chemotherapy-Induced Oxidative Stress in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Cureus 2023. 15 (3): 35968.
21. Gao HM, Liu B, Hong JS. Critical role for microglial NADPH oxidase in rotenone-induced degeneration of dopamine-ergic neurons. J. Neurosci. 2002. 23(15). 6181–7.
22. Depue RA, Collins PF. Neurobiology of the structure of personality: Dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. Behav Brain Sci. 1999; 22 (3): 491–517.
23. Спилбергер Ч.Д. Концептуальные и методологические проблемы исследования тревожности. Стресс и тревога в спорте. М., 1983. 288 с.
Spielberger C.D. Conceptual and methodological problems in anxiety research. Stress and anxiety in sports. M., 1983. 288 p.

Статья поступила / Received 30.06.23

Получена после рецензирования / Revised 19.09.23

Принята в печать / Accepted 05.10.23

Сведения об авторе

Кузнецова Елена Ивановна, д.б.н., н.с. отделения функциональной диагностики Консультативно-диагностического центра.
ORCID: 0000-0001-9341-316x

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

Для переписки: Кузнецова Елена Ивановна. E-mail: kuznetsovaee@mail.ru

About author

Kuznetsova Elena I., DBo Sci (habil.), senior researcher at Dept of Functional Diagnostics of Consultative and Diagnostic Centre.
ORCID: 0000-0001-9341-316x

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

For correspondence: Kuznetsova Elena I. E-mail: kuznetsovaee@mail.ru

Для цитирования: Кузнецова Е.И. Нейробиологические основы тревожности у подростков с лимфобластными опухолями при программной терапии. Медицинский алфавит. 2023; (27): 45–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-45-50>.

For citation: Kuznetsova E.I. Neurobiology basis of anxiety in adolescents with lymphoid tumors. Medical alphabet. 2023; (27): 45–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-45-50>.



Результаты стереотаксической лучевой терапии в лечении пациентов с T1N0M0 почечно-клеточным раком

Ж. Е. Сабельникова¹, М. М. Сарычева^{1,2}, Е. Я. Мозерова^{1,2},
А. В. Важенин², А. А. Ложков¹

¹ГАОУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск
²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В настоящее время основным методом лечения T1N0M0 рака почки является хирургическое вмешательство, преимущественно в объеме резекции почки. Однако не все пациенты могут быть прооперированы, при этом чаще всего из-за тяжести сопутствующей патологии некоторые пациенты отказываются от операции. В таких случаях возникает необходимость поиска приемлемого альтернативного метода лечения. Таким требованиям может соответствовать стереотаксическая лучевая терапия (СТАТ), являясь неинвазивным методом лечения почечно-клеточного рака.

Цель. Определить показатели общей выживаемости (ОВ), локального контроля и почечной токсичности после лечения T1N0M0 почечно-клеточного рака (ПКР) методом стереотаксической лучевой терапии.

Материал и методы. С 2011 по 2022 год в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины 50 пациентам с верифицированным ПКР проводилась СТАТ до 30–45 Гр за три фракции на аппарате CyberKnife. Средний возраст больных составил 69,8 года. Первичная опухоль диагностирована в 44 случаях, в 6 – рецидив после предшествующего оперативного лечения, в том числе у одного пациента – рецидив рака обеих почек. Средний объем опухоли составил 29,1 см³.

Результаты. Медиана ОВ не была достигнута, так как большинство пациентов на момент исследования живы. Показатели 1-, 3- и 5-летней ОВ – 94,8, 87,3 и 75,1 % соответственно. В 74,5 % случаев по критериям RECIST 1.1 спустя 6 месяцев после СТАТ зафиксирована стабилизация процесса, в 21,6 % случаях – частичный ответ, в 3,9 % – прогрессирование процесса. Однолетний локальный контроль – 98 %. Ренальная токсичность возникла у 26 % пациентов спустя 6 месяцев после проведенной лучевой терапии, но в течение года функция почек у этих пациентов была восстановлена.

Выводы. Стереотаксическая лучевая терапия T1N0M0 рака почки в СОД = 30–45 Гр позволяет стабилизировать опухолевый процесс с достаточно высокими результатами общей выживаемости и локального контроля при низкой почечной токсичности, соответственно, может быть применена в лечении неоперабельных пациентов с локализованным почечно-клеточным раком.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак почки, локализованный рак почки, стереотаксическая лучевая терапия, рецидив рака почки, почечная токсичность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of stereotactic radiation therapy in treatment of patients with T1N0M0 kidney cancer

Zh. E. Sabelnikova¹, M. M. Sarycheva^{1, 2}, E. Ya. Mozerova^{1, 2},
A. V. Vazhenin², A. A. Lozhkov¹

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

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

SUMMARY

Background. Currently, the main treatment for T1N0M0 kidney cancer is surgery, mainly in the amount of kidney resection. However, not all patients can be operated on, and most often due to the severity of comorbidity, some patients refuse surgery. In such cases, it becomes necessary to search for an acceptable operation of an alternative method of treatment. Such requirements can be met by stereotactic radiotherapy (SBRT), being a non-invasive method of treating renal cell carcinoma.

Purpose. To determine overall survival (OS), local control, and renal toxicity after treatment of T1N0M0 renal cell carcinoma (RCC) with stereotactic radiotherapy.

Material and methods. Since 2011 to 2022 in the Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, 50 patients with verified RCC underwent SBRT up to 30–45 Grey in three fractions using the CyberKnife. The mean age of the patients was 69.8 years. Primary tumor was diagnosed in 44 cases, recurrence after previous surgical treatment in 6 cases, including one patient with recurrence of cancer of both kidneys. The average tumor volume was 29.1 cm³.

Results. Median overall survival was not reached as most patients were alive at the time of the study. Indicators of 1-, 3- and 5-year OS are 94.8%, 87.3% and 75.1%, respectively. In 74.5% of cases, according to the RECIST 1.1 criteria, stabilization of the process was recorded 6 months after STLT, in 21.6% of cases – a partial response, in 3.9% – progression of the process. One-year local control – 98%. Renal toxicity occurred in 26% of patients 6 months after radiation therapy, but within a year, kidney function was restored in these patients.

Conclusions. Stereotactic radiation therapy T1N0M0 of kidney cancer in SOD = 30–45 Grey allows to stabilize the tumor process with sufficiently high results of overall survival and local control with low renal toxicity, respectively, can be used in the treatment of inoperable patients with localized renal cell carcinoma.

KEYWORDS: kidney cancer, localized kidney cancer, stereotactic radiotherapy, kidney cancer recurrence, renal toxicity.

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

Введение

«Золотым стандартом» лечения локализованного почечно-клеточного рака (ПКР) является хирургическое вмешательство в объеме резекции почки или нефрэктомии [1] в связи с тем, что оперативное лечение позволяет достичь крайне высоких показателей общей выживаемости (ОВ), вплоть до 10-летней выживаемости почти в 80% при низкой частоте 10-летнего прогрессирования (4,1%) [2]. Однако в силу различных причин, чаще всего из-за невозможности прооперировать пациента в связи с тяжестью сопутствующей патологии, проведение хирургического лечения невозможно. Нам известны альтернативные способы лечения локализованного рака почки, а именно – аблативные методики, в частности – стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), при которой подводят высокие разовые очаговые дозы в опухоль, что позволяет преодолеть радиорезистентность ПКР к традиционному режиму фракционирования и, возможно, стать оптимальной альтернативой хирургическому лечению у тех пациентов, которым невозможно провести оперативное вмешательство [3].

На сегодняшний день имеется только одно крупномасштабное ретроспективное исследование по сравнению результатов лечения ПКР разными способами: хирургическое вмешательство, криоабляция и СТЛТ. Операция проводилась 165298 пациентам, абляция опухоли – 17196 пациентам, 104 пациента получили СТЛТ и 18240 пациентов были в группе наблюдения. Как и ожидалось, показатели ОВ в группе оперативного лечения были выше среди сравниваемых групп. Пациенты, получившие СТЛТ, имели более высокие показатели ОВ в сравнении с пациентами, находившимися под наблюдением: 5-летняя ОВ составила 73% против 43%, что все же указывает на имеющуюся эффективность данной неинвазивной методики лечения рака почки [4].

Все вышеперечисленное приводит к мысли о необходимости более углубленного изучения вопросов эффективности применения СТЛТ в лечении неоперабельных пациентов с локализованным раком почки. И как показал W. Наке с соавт., использование СТЛТ для лечения данной патологии увеличилось с 2004 по 2013 год с 25,0 до 95,4% [5].

По результатам все больше появляющихся исследований СТЛТ позволяет обеспечить высокие показатели ОВ и локального контроля. Так, S. Siva с соавт. продемонстрировали результаты 5-летнего локального контроля в 87%, 1-летней общей выживаемости – в 100%, 2-летней – в 92% случаев [6]. R.J.M. Correa с соавт. исследовали пациентов с ПКР в единственной почке и продемонстрировали показатели локального контроля, выживаемости без прогрессирования (ВБП), онкоспецифической выживаемости и ОВ через 2 года в 98,0, 77,5, 98,2 и 81,5% соответственно [7].

В 2018 году было проведено многоцентровое исследование, включившее 223 пациентов, которым была проведена стереотаксическая лучевая терапия ПКР в режиме гипофракционирования или радиохирургии. Были достигнуты показатели 4-летнего локального контроля в 97,8%, 4-летней онкоспецифической выживаемости – в 91,9% без значимой разницы в представленных подгруппах [8].

Вопрос о режиме СТЛТ – радиохирургия или гипофракционирование – остается пока открытым, но имеющиеся метаанализы, включающие почти 400 пациентов, демонстрируют высокие показатели ОВ, локального контроля, ВБП в обоих случаях [8, 9]. Однако в группе радиохирургии наблюдается незначительная тенденция к более высоким показателям ОВ, ВБП и локального контроля, но, по заявлению самих авторов, такие результаты, вероятно, связаны с более молодым возрастом пациентов и меньшим размером опухоли в группе радиохирургии.

Соответственно размер опухоли является не менее важным параметром в прогностическом плане. Были проведены ряд исследований по этому вопросу. Так, в 2019 году R.E. Wegner с соавт. определили, что независимыми факторами снижения выживаемости являются возраст старше 74 лет, опухоль больше 4 см в диаметре [10]. В продолжение этого вопроса в 2020 году S. Siva с соавт. исследовали эффективность СТЛТ при размерах опухоли почки более 4 см в диаметре. Как и ожидалось, увеличение размера опухоли было связано с уменьшением онкоспецифической выживаемости [11].

В связи с необходимостью подведения высоких разовой и суммарной очаговых доз важным является вопрос развития почечной токсичности после СТЛТ. На сегодняшний день не определена оптимальная схема СТЛТ, не определены физико-технические аспекты планирования лучевой терапии. В исследованиях применялись разные очаговые дозы и в случае радиохирургии, и при гипофракционирования. L. Ponsky с соавт. в своем исследовании 19 пациентов сравнивали 24, 32, 40 и 48 Гр за четыре фракции, демонстрируя, что 48 Гр за четыре фракции позволяет достичь частичного ответа в 20% случаев без значимой почечной токсичности [12]. A. V. Peddada зафиксировал снижение СКФ в среднем на 1,5% через год и на 14,2% – через 5 лет [13]. А в исследовании C. Senger наблюдалась стабильность почечной функции у 10 пациентов после курса СТЛТ [14]. Более того, необходимость диализа после проведения лучевой терапии практически отсутствует [15].

Таким образом, для неоперабельных пациентов с локализованным ПКР СТЛТ может являться оптимальной опцией лечения, так как демонстрирует эффективность при незначительной токсичности.

Итак, вышеперечисленное послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: определить показатели общей выживаемости, локального контроля и почечной токсичности после лечения T1N0M0 почечно-клеточного рака методом стереотаксической лучевой терапии.

Материалы и методы

В ЧОКЦО и ЯМ с 2011 по 2022 год 50 пациентам с гистологически верифицированным почечно-клеточным раком была проведена СТЛТ. Выбор такой тактики лечения осуществлялся на мультидисциплинарном консилиуме. В связи с тем, что лучевая терапия первичного ПКР не рекомендована в рутинной практике из-за недостаточной изученности вопроса, настоящее исследование проводилось на основании решения этического комитета Челябинского областного клинического онкологического диспансера.

Таблица 1
Характеристика пациентов

Показатель		Количество	
		Процент	Абс. число
Пол	Мужчины	54,0%	27
	Женщины	46,0%	23
Сторона поражения	Правая почка	56,9%	29
	Левая почка	43,1%	22
Характер поражения	Первичная опухоль	86,3%	44
	Рецидив	13,7%	7
Подводимая суммарная доза (СОД)	< 30 Гр	7,8%	4
	30 Гр	13,7%	7
	36 Гр	11,8%	6
	39 Гр	7,8%	4
	45 Гр	58,9%	30

Средний возраст больных составил 69,8 года (от 49 до 93 лет). СТЛТ проводилась в случае неоперабельности пациента с учетом различных факторов (тяжесть сопутствующей патологии, степень анестезиологического риска ASA IV), при размерах опухоли до 5 см в диаметре. Не проводилась СТЛТ при декомпенсации сопутствующей патологии, генерализации процесса, при хронической болезни почек С5, в случае опухоли более 5 см в диаметре. СТЛТ проводилась по поводу лечения как первичной опухоли почки, так и по поводу рецидива ПКР после предшествующего хирургического лечения.

Во всех случаях опухоль почки имела гистологическую структуру почечно-клеточного рака, в большинстве случаев – светлоклеточный вариант (47 почек), в трех почках – папиллярный рак, в одном случае – темноклеточный вариант.

В 44 случаях диагностирована первичная опухоль, а в 7 – рецидив после предшествующего хирургического лечения, в том числе у одного пациента – рецидив рака обеих почек.

Более подробно характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Лечение осуществлялось на аппарате CyberKnife. Проведение СТЛТ требует определенной подготовки: установку трех рентгеноконтрастных меток в опухоль почки под контролем УЗИ на расстоянии не менее 2 см и под углом не менее 15 градусов друг от друга, чтобы можно было оценить не только линейные смещения, но и вращение опухоли во время дыхания; изготовление индивидуального фиксирующего матраца; проведение на нем МСКТ-разметки через 7 дней после имплантации меток в почку ввиду их возможной миграции (в среднем на 3–5 мм). Лечение проводилось с обязательным использованием системы слежения за дыханием Synchrony®.

Всем пациентам проводилась СТЛТ в режиме гипофракционирования. Средний объем опухоли составил 29,1 см³. С учетом планирования по 80%-ной изодозе средняя доза в опухоли была 51,3 Гр (от 30 до 63 Гр). СТЛТ проводилась с суммарной очаговой дозой (СОД) 30–45 Гр за три фракции на аппарате CyberKnife (Accuray, США). Выбор разовой очаговой дозы (РОД) и режима фракционирования зависел от объема первичной опухоли, толерантности критических структур. Чаще всего использовался режим подведения 45 Гр за три фракции (30 случаев).

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics v. 20 (IBM, США). Основным критерием оценки результатов лучевой терапии при лечении пациентов с локализованным раком почки были показатели общей выживаемости, 1-, 3- и 5-летней общей выживаемости (время от момента начала лечения до смерти от любой причины), рассчитанные по методу Каплана – Майера, отображенные кривой Каплана – Майера. Оценка локального контроля осуществлялась с использованием критериев RECIST 1.1. Токсичность лучевой терапии в аспекте нарушения почечной функции оценивалась по изменению скорости клубочковой фильтрации.

Результаты и обсуждение

Медиана ОВ не достигнута в связи с тем, что большинство пациентов на момент исследования живы (44 человека). Однако в среднем продолжительность жизни

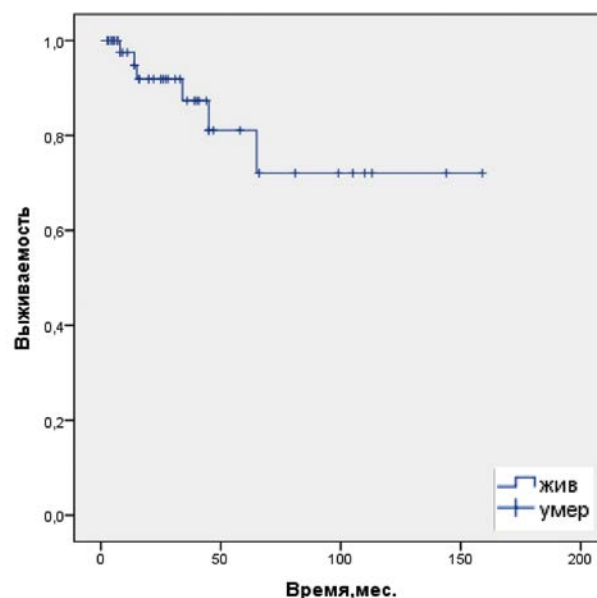


Рисунок 1. Общая выживаемость у пациентов с опухолью почки (по оси абсцисс – время жизни в месяцах, по оси ординат – показатель выживаемости).

составила 125 месяцев (95% ДИ: 97–152). Показатели 1-, 3- и 5-летней ОВ составили 94,8, 87,3 и 75,1% соответственно (рис. 1). Однолетняя онкоспецифическая выживаемость составила 100%. Медиана ВБП не достигнута (два случая продолженного роста опухоли).

При анализе локального контроля, как и ожидалось, отмечена стабилизация процесса в большинстве случаев (рис. 2). Так, в 74,5% (38 пациентов) случаев по критериям RECIST 1.1 спустя 6 месяцев после СТЛТ зафиксирована стабилизация процесса, в 21,6% (11 пациентов) случаев – частичный ответ, в 3,9% (2 пациента) – прогрессирование процесса: продолженный рост опухоли через 144 месяца в случае подведения СОД 30 Гр и через 12 месяцев – в случае СОД 45 Гр. Зафиксирован уровень однолетнего локального контроля в 98% случаев.

Токсичность лучевой терапии мы оценивали по изменению показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, через 6 месяцев после проведенного лечения. Так, нами было отмечено появление ренальной токсичности у 13 (26%) пациентов спустя 6 месяцев после проведенной лучевой

Ответ на лечение по критериям RECIST1.1

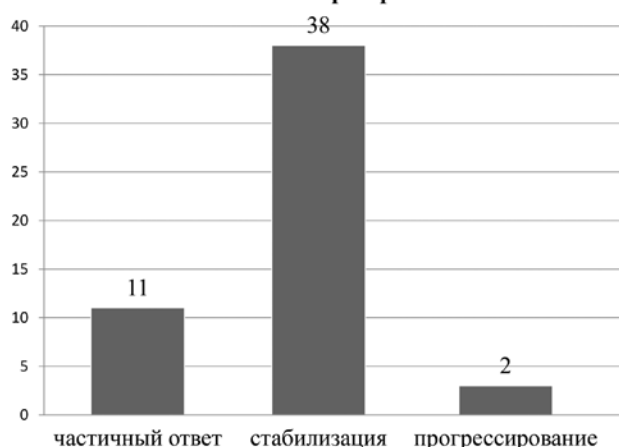


Рисунок 2. Ответ на лечение по критериям RECIST1.1 (цифры у вершин столбцов соответствуют количеству почек, в которых был тот или иной ответ по критериям RECIST 1.1).

терапии (табл. 2), но в течение года функция почек у этих пациентов была восстановлена.

Таким образом, проведение СТЛТ сопряжено с низкой токсичностью, что является одним из самых важных аспектов лучевой терапии, учитывая высокие разовые очаговые дозы.

Клинический пример

Пациентка С., 61 год, в январе 2006 года перенесла нефрэктомиию слева в связи с почечно-клеточным раком. Спустя 5 лет в единственной (правой) почке было выявлено образование до 20 мм в диаметре. Проведена резекция единственной (правой) почки, верифицирован почечно-клеточный рак, светлоклеточный вариант. Пациентку активно наблюдали после хирургического лечения. В апреле 2013 года по результатам компьютерной томографии были выявлены признаки рецидива опухоли в единственной (правой) почке. С учетом объема ранее перенесенного хирургического вмешательства был запланирован и проведен курс СТЛТ на область рецидива опухоли правой почки с РОД 11 Гр до СОД 33 Гр (ноябрь 2013 года). Данный режим лучевой терапии был определен объемом опухоли, толерантностью критических структур. Объем опухоли составил 25 см³. Физико-дозиметрическое планирование показано на рисунке 3.

По настоящее время после проведенного лечения пациентка наблюдается со стабилизацией процесса, иммуно-терапию не получает. Перед проведением СТЛТ с учетом предшествующих нефрэктомиии слева и резекции почки справа почечная функция была снижена (СКФ составляла 41 мл/мин/1,73 м²). Спустя год после завершения лучевой терапии СКФ снизилась до 39 мл/мин/1,73 м², а еще через 2 года – до 36 мл/мин/1,73 м², более не снижалась. Проведение СТЛТ в этом случае было альтернативой нефрэктомии и, как следствие, диализа, регулярная необходимость которого, несомненно, снижает качество жизни.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что СТЛТ T1N0M0 рака почки в СОД 30–45 Гр позволяет стабилизировать опухолевый процесс с достаточно

Таблица 2
Динамика СКФ через 6 месяцев после СТАТ

Показатель	Количество
Снижение СКФ	13 пациентов (26%)
Стабилизация СКФ	37 пациентов (74%)
Максимальное снижение СКФ	33%
Минимальное снижение СКФ	6%
Среднее снижение СКФ	18%

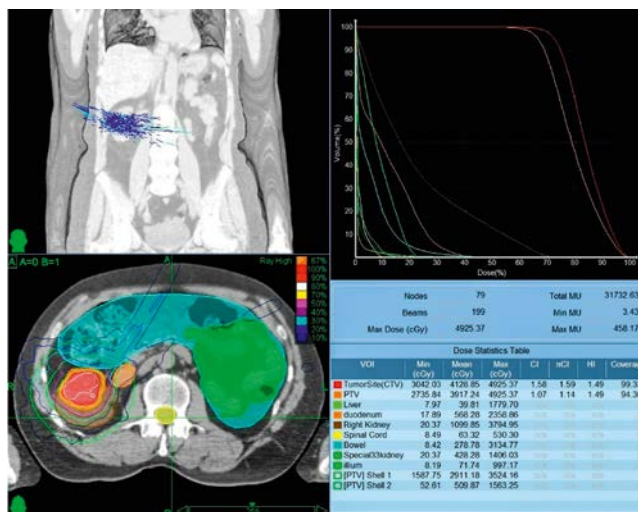


Рисунок 3. Физико-дозиметрическое планирование СТАТ рецидива опухоли правой почки (в области облучаемой мишени показано изодозное распределение, красная линия – область субклинического распространения опухоли, оранжевая линия – область клинического облучаемого объема).

высокими результатами ОВ и ВБП, сопровождается развитием умеренной почечной токсичности, в связи с чем может быть рекомендована к лечению неоперабельных пациентов с почечно-клеточным раком при соблюдении критериев толерантности критических структур.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации МЗ, 2021 г. Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health 2021.
2. Hendrik an Poppel, Luigi Da Pozzo et al. A Prospective, Randomised EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Oncologic Outcome of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. Eur Urol 2011; 59 (4): 543–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.12.013.
3. Chang JH, Cheung P, Erler D, Sonier M, Korol R, Chu W. Stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma in non-surgical candidates: Initial clinical experience. Clinical Oncology (R Coll Radiol) 2016; 28 (9): e109–e114. DOI: 10.1016/j.clon.2016.04.002.
4. Stephen R Grant, Xiudong Lei, Kenneth R Hess, Grace L Smith, Surena F Matin, Christopher G Wood, Quynh Nguyen, Steven J Frank, Mitchell S Anscher, Benjamin D Smith, Jose A Karam, Chad Tang. Stereotactic Body Radiation Therapy for the Definitive Treatment of Early-Stage Kidney Cancer: A Survival Comparison with Surgery, Tumor Ablation, and Observation. Ad Radiat Oncol. 2020 Jan 21; 5 (3): 495–502. DOI: 10.1016/j.adro.2020.01.002. eCollection 2020 May-Jun.
5. Haque W, Verma V, Lewis GD, Lo SS, Butler EB and Teh BS: Utilization of radiotherapy and stereotactic body radiation therapy for renal cell cancer in the USA. Future Oncol 14 (9): 819–827, 2018. PMID: 29527938. DOI: 10.2217/fon-2017-0536.
6. Siva S, Jackson P, Kron T, Bressel M, Lau E, Hofman M. Impact of stereotactic radiotherapy on kidney function in primary renal cell carcinoma: Establishing a dose-response relationship. Radiother Oncol. 2016 Mar; 118 (3): 540–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.01.027 Epub 2016 Feb 9.
7. Correa RJM, Louie A, Zaorsky NG, Lehrer EJ, Ellis R et al.: The emerging role of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Eur Urol Focus 5 (6): 958–969, 2019. PMID: 31248849. DOI: 10.1016/j.euf. 2019.06.002.
8. Siva S, Louie A, Warner A, Muacevic A, Gandhidasan S, Ponsky L, Ellis R, Kaplan I, Mahadevan A, Chu W, Swaminath A, Onishi H, Teh B, Correa RJ, Lo SS and Staehler M: Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). Cancer 124 (5): 934–942, 2018. PMID: 29266183. DOI: 10.1002/cnrc.31156.

9. Siva S, Chesson B, Bressel M, Pryor D, Higgs B and all. TROG 15.03 phase II clinical trial of Focal Ablative Stereotactic Radiosurgery for Cancers of the Kidney –FAS-TRACK II/BMC Cancer. 2018 Oct 23; 18 (1): 1030. DOI: 10.1186/s12885-018-4916-2v.
10. Wegner RE, Abel S, Vemana G, Mao S and Fuhrer R: Utilization of stereotactic ablative body radiation therapy for intact renal cell carcinoma: Trends in treatment and predictors of outcome. *Ad Radiat Oncol* 5 (1): 85–91, 2019. PMID: 32051894. DOI: 10.1016/j.adro.2019.07.018v.
11. Siva S, Correa RJM, Warner A, Staehler M et al.: Stereotactic ablative radiotherapy for $\geq$ T1b primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 108 (4): 941–949, 2020. PMID: 32562838. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.014.
12. Ponsky L, Lo SS, Zhang Y, Schluchter M, Liu Y, Patel R et al.: Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for poor surgical candidates with localized renal cell carcinoma. *Radiother Oncol* 117 (1): 183–187, 2015. PMID: 26362723. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.08.030.
13. Peddada A, Anderson D, Blasi OC, McCollough K, Jennings SB and Monroe AT: Nephron-sparing robotic radiosurgical therapy for primary renal cell carcinoma: Single-institution experience and review of the literature. *Ad Radiat Oncol* 5 (2): 204–211, 2019. PMID: 32280820. DOI: 10.1016/j.adro.2019.10.001.
14. Senger C, Conti A, Kluge A, Pasemann D et al.: Robotic stereotactic ablative radiotherapy for renal cell carcinoma in patients with impaired renal function. *BMC Urol* 19 (1): 96, 2019. PMID: 31638979. DOI: 10.1186/s12894-019-0531-z.
15. Carolina DE LA Pinta, Raquel García Latorre, Raquel Fuentes. SBRT in Localized Renal Carcinoma: A Review of the Literature. *Anticancer Res.* 2022 Feb; 42 (2): 667–674. DOI: 10.21873/anticancer.15525.

Статья поступила / Received 25.08.23
Получена после рецензирования / Revised 04.09.23
Принята в печать / Accepted 04.10.23

Сведения об авторах

Сабельникова Жанна Евгеньевна, врач-радиотерапевт¹.
E-mail: jbourakova@mail.ru. SPIN-код: 5969-0120. ORCID: 0000-0001-9379-8063

Сарычева Марина Михайловна, к.м.н., врач-радиотерапевт¹, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии².
E-mail: pimenovamm@mail.ru. SPIN-код: 6116-6776. ORCID: 0000-0002-0284-275x

Мозерова Екатерина Яковлевна, к.м.н., гл. внештатный специалист – радиолог Челябинской области, зав. отделением радиотерапии № 1¹, доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии².
E-mail: e.mozerova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5269-7450

Важенин Андрей Владимирович, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии².
E-mail: vav222@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7912-9039

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

About authors

Sabelnikova Zhanna E., radiotherapist¹. E-mail: jbourakova@mail.ru. SPIN-код: 5969-0120. ORCID: 0000-0001-9379-8063

Sarycheva Marina M., PhD Med, radiotherapist¹, assistant at Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy². E-mail: pimenovamm@mail.ru. SPIN-код: 6116-6776. ORCID: 0000-0002-0284-275x

Mozerova Ekaterina Ya., PhD Med, chief freelance specialist – radiologist of the Chelyabinsk Region, head of Radiotherapy Dept No. 1¹, associate professor at Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy². E-mail: e.mozerova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5269-7450

Vazhenin Andrey V., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, head of Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy². E-mail: vav222@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7912-9039

Lozhkov Alexey A., PhD Med, radiotherapist in Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine¹. E-mail: al615@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6385-807x

¹ГАОУ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск
²ФГБОУ ВО «Ожно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia
²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Автор для переписки: Сабельникова Жанна Евгеньевна. E-mail: jbourakova@mail.ru

Corresponding author: Sabelnikova Zhanna E. E-mail: jbourakova@mail.ru

Для цитирования: Сабельникова Ж.Е., Сарычева М.М., Мозерова Е.Я., Важенин А.В., Ложков А.А. Результаты стереотаксической лучевой терапии в л T1N0-е-нии пациентов с T1N0M0 почечно-клеточным раком. Медицинский алфавит. 2023; (27): 51–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-51-55>.

For citation: Sabelnikova Zh. E., Sarycheva M. M., Mozerova E. Ya., Vazhenin A. V., Lozhkov A. A. Results of stereotactic radiation therapy in treatment of patients with T1N0M0 kidney cancer. *Medical alphabet*. 2023; (27): 51–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-51-55>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-27-55-60

Химиотерапия с включением доксорубицина, ифосфамида при распространенной злокачественной гломусной опухоли мягких тканей предплечья (клинический случай и обзор литературы)

В. В. Савчина, Е. И. Ратова, Л. В. Болотина, Ю. Б. Карагодина, А. А. Феденко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Злокачественная гломусная опухоль представляет собой крайне редкое и агрессивное новообразование, состоящее из модифицированных клеток гломусного тела. Постановка верного морфологического диагноза затруднительна и требует тщательной дифференциальной диагностики между нейроэндокринными опухолями, перидитарными опухолями, новообразованиями гладкой мускулатуры. В литературе описаны лишь единичные клинические наблюдения, серии случаев и результаты небольшого количества ретроспективных исследований. В связи с редкостью нозологии оптимальной стратегии лечения данного заболевания не выработано. В большинстве случаев при местнораспространенном процессе применяется хирургическое лечение. Случаи метастазирования злокачественной гломусной опухоли встречаются крайне редко. Единого консенсуса по тактике системного лечения на сегодняшний день не достигнуто. В данной статье мы представляем клинический случай достижения стабилизации опухолевого процесса после проведения пяти курсов химиотерапии доксорубицином, ифосфамидом у 49-летнего пациента со злокачественной гломусной опухолью мягких тканей левого предплечья с метастатическим поражением тканей передней стенки грудной клетки слева с распространением на левую малую грудную мышцу, третье ребро и плевральную полость, с метастатическим поражением паренхимы легких.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: редкая опухоль, злокачественная гломусная опухоль, химиотерапия, мезенхимальное новообразование, *poth*, иммуногистохимия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chemotherapy with inclusion of doxorubicin, ifosfamide for common malignant glomus tumor of soft tissues of forearm (clinical case and literature review)

V. V. Savchina, E. I. Ratova, L. V. Bolotina, Y. B. Karagodina, A. A. Fedenko

National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

SUMMARY

Malignant glomus tumor is an extremely rare, aggressive neoplasm, which is contain from modified glomus body's cells. The correct morphological diagnosis is difficult, and requires careful differential diagnosis between neuroendocrine tumors, pericytic tumors, smooth muscle neoplasms. The literature describes only sporadic clinical observations, a series of cases and the results of a small number of retrospective studies. Due to the rarity of nosology, the optimal treatment strategy for this disease has not been developed. Most cases, surgical treatment is used in a locally common process. Cases of metastasis of a malignant glomus tumor are extremely rare. There is no consensus on the tactics of systemic treatment to date. In this article, we present a clinical case of achieving stabilization of the tumor process after 5 courses of chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide in a 49-year-old patient with a malignant glomus tumor of the soft tissues of the left forearm with metastatic lesion of the tissues of the anterior chest wall on the left with spread to the left small pectoral muscle, 3rd rib and pleural cavity, with metastatic lesion lung parenchyma.

KEYWORDS: rare tumor, malignant glomus tumor, chemotherapy, mesenchymal neoplasm, notch, immunohistochemistry.

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

Введение

Гломусное тело (или гломусный орган) – это компонент дермального слоя кожи, участвующий в регуляции температуры тела. Тело гломуса представляет собой небольшой артериовенозный анастомоз, окруженный капсулой из соединительной ткани. Гломусные тела (glomera) наиболее многочисленны в пальцах рук и ног [1].

Гломусные опухоли (ГО) являются мезенхимальными новообразованиями, состоящими из клеток, которые подобны модифицированным гладкомышечным клеткам нормального гломусного тела [2]. Как правило, большинство из них не проявляют признаков злокачественности.

Для них характерна поверхностная локализация в областях, богатых гломусными телами, таких как ногтевые ложа или дерма ладони, запястья и предплечья. Однако ГО встречаются и в менее характерных для них более глубоких тканях и органах, в частности – в легких, желудочно-кишечном тракте, мочеполовой системе [3, 4].

Злокачественные гломусные опухоли (ЗГО) встречаются в 1 % от ГО. В связи с редкостью нозологии данные по частоте встречаемости в структуре всех ЗНО не описаны в статистических реестрах. На сегодняшний день в литературе представлен лишь ряд клинических случаев, однако единый консенсус по тактике ведения данного заболевания не достигнут. В большинстве клинических наблюдений в качестве радикального лечения при местнораспространенном процессе предпочтение отдается хирургическому вмешательству, однако частота возникновения рецидивов колеблется от 10 до 16 % [5, 6]. Считается, что ЗГО не склонны к образованию отдаленных метастазов, в литературе встречаются лишь единичные случаи, посвященные метастатическим формам этого редкого заболевания.

Мы представляем клинический случай злокачественной гломусной опухоли мягких тканей левого предплечья у мужчины 49 лет с метастатическим поражением тканей передней стенки грудной клетки слева с распростране-

нием на левую малую грудную мышцу, третье ребро и плевральную полость, с метастатическим поражением паренхимы легких.

Клинический случай

В 2015 году пациент отметил появление округлого плотного образования на уровне верхней трети левого предплечья размерами 8 см в диаметре, безболезненного при пальпации, дополнительно отмечал онемение I пальца кисти. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) мягких тканей левого предплечья, выявлено патологическое объемное образование по ходу сосудисто-нервного пучка по передней поверхности верхней трети левого предплечья. За медицинской помощью обратился лишь в феврале 2017 года по месту жительства в многопрофильный медицинский центр отделения нейрохирургии, где было выполнено микрохирургическое удаление опухоли срединного нерва на уровне верхней трети левого предплечья. Проведено морфологическое исследование операционного материала, по данным которого морфологическая картина соответствует новообразованию мезенхимального происхождения, предположительно, злокачественного, с низкой степенью активности. Окончательный морфологический диагноз не установлен. Пациент оставлен под динамическое наблюдение.

Спустя 5 лет, в апреле 2022 года, отметил появление плотного образования на передней грудной стенке, безболезненного при пальпации, до 4 см в диаметре. В мае 2022 года выполнена биопсия, по данным морфологического исследования – злокачественное новообразование неясного генеза. При позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ), выполненной в июле 2022 года, определялось объемное образование на передней грудной стенке слева в области переднего отрезка третьего ребра с повышенной метаболической активностью размерами 121 × 117 мм

SUV_{max} до 8,75, с деструкцией переднего отрезка третьего ребра, распространяющееся на малую грудную мышцу и пролабирующее в плевральную полость, компримирующее паренхиму левого легкого. В паренхиме легких выявлены множественные очаги метастатического характера. В августе 2022 года пациент обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена с жалобами на одышку в покое, боли в грудной клетке. С целью уточнения генеза опухолевого очага на передней грудной стенке выполнен пересмотр морфологического материала, полученного при биопсии в мае 2022 года. В ходе микроскопического исследования выявлены срезы полосовидных фрагментов поперечно-полосатой мышцы с разрастаниями злокачественной мезенхимальной опухоли, частично окруженной фиброзной широкой псевдокапсулой, имеющей строение злокачественной гломусной опухоли, состоящей из средних и крупных полиморфных округлой формы клеток с широкой эозинофильной цитоплазмой и гиперхромным крупным, неправильной формы ядром, с наличием единичных многоядерных гигантских клеточных форм с атипичными митозами и без очагов некроза, расположенных среди сосудов синусоидного типа и вокруг стенок сосудов среднего калибра. При ИГХ в опухолевых клетках выявляется экспрессия: Vimentin – мембранно-цитоплазматическая положительная реакция в большинстве опухолевых клеток; aSMA – мембранная положительная реакция в большинстве опухолевых клеток. CD99 – мембранная положительная реакция в части опухолевых клеток; Caldesmon – цитоплазматическая положительная реакция в части опухолевых клеток.

Исходя из гистологического строения опухоли и результатов ИГХ исследования новообразование третьего ребра, распространяющееся на окружающие мягкие ткани и плевральную полость слева, классифицировано как метастаз злокачественной гломусной опухоли мягких тканей левого предплечья с высокой пролиферативной активностью (Ki-67 – 70%) (рис. 1).

Выполнено молекулярно-биологическое исследование, по данным которого, опухоль рап-TRK негативна, ИГХ-признаков микросателлитной нестабильности не обнаружено, мутаций в V600E, V600D, V600E2, V600K 15-го экзона гена *BRAF* не выявлено.

До начала терапии, по данным ультразвукового (УЗ) исследования, отмечалась свободная жидкость в плевральной полости слева объемом около 2000 мл, в связи с чем проводилось симптоматическое дренирование плевральной полости.

К моменту поступления в отделение химиотерапии МНИОИ имени П. А. Герцена, у пациента на передней поверхности левой половины грудной клетки в области третьего ребра пальпировалось объемное образование около 11 см в диаметре округлой формы, безболезненное при пальпации, несмещаемое, плотной консистенции. Кожные покровы в области образования – физиологической окраски, без признаков воспаления и отека.

В связи с генерализованным характером опухолевого процесса было принято решение о проведении системного лекарственного лечения.

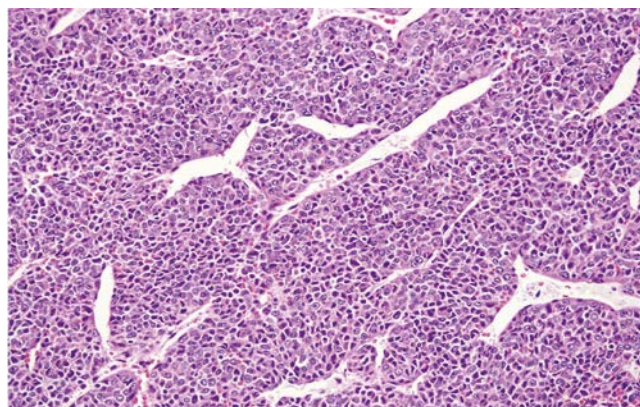


Рисунок 1. Микроскопическая картина. Иллюстрация представлена по данным сайта PathologyOutlines.com (www.pathologyoutlines.com/topic/softtissueglomus.html).

Злокачественная гломусная опухоль, ув. 20х: злокачественные варианты могут проявлять ядерную атипичность от умеренной до выраженной, повышенную митотическую активность, атипичные митозы и участки некроза; эта опухоль очагово сохраняла характерную васкуляризацию. Предоставлено Фарресом Обейдином, доктором медицины.

С сентября по декабрь 2022 года проведены пять курсов ПХТ по схеме А1: доксорубин 60 мг/м² внутривенно в день + ифосфамид 2500 мг/м² в сутки внутривенно 3-часовая инфузия в 1-й – 3-й дни, месна 100–120 % дозы ифосфамида 21-дневного цикла на фоне профилактической стимуляции Г-КСФ в межкурсовом периоде.

Уже после первого курса лечения было отмечено уменьшение темпов накопления и объема левостороннего гидроторакса; по данным УЗ-исследования плевральных полостей, слева в проекции заднего синуса определялась свободная жидкость объемом около 600 мл.

На фоне проводимого лечения клинически отмечены выраженная положительная динамика за счет отсутствия болевого синдрома, регресс диспноэ, в том числе ввиду уменьшения объема жидкости в левой плевральной полости. По данным контрольного КТ-исследования, после двух курсов терапии в сравнении с ПЭТ-КТ отмечается гипervasкулярное многоузловое образование мягких тканей грудной клетки слева на уровне переднего отрезка третьего ребра размерами 115 × 112 мм (ранее 121 × 117 мм). Опухоль инфильтрирует вышеописанное ребро, малую грудную мышцу, а также распространяется в левый гемоторакс с вовлечением костальной плевры, без убедительных данных за инфильтрацию легочной паренхимы. Пациенту продолжена ПХТ по схеме А1. По данным контрольного КТ-исследования, после пяти курсов в мягких тканях передней грудной стенки слева на уровне третьего ребра отмечается многоузловое объемное образование размерами до 89 × 121 мм неоднородной структуры, богато васкуляризовано, интенсивно накапливает контраст. По верхнему контуру определяются множественные расширенные венозные коллатерали. Отмечается контактная деструкция передних отрезков третьего ребра. Образование оттесняет кпереди большую и малую грудные мышцы, распространяется в левый гемоторакс. Множественные очаги в паренхиме легких также в рамках стабилизации в отношении их количества и размерах (рис. 2). Согласно критериям RECIST 1.1 достигнута стабилизация опухолевого процесса.



Рисунок 2. Компьютерная томография образования в мягких тканях передней грудной стенки слева на уровне третьего ребра.

В связи с развившейся кардиотоксичностью, согласно консультациям кардиолога, рекомендована смена схемы лечения на безантрациклиновый режим. В настоящее время пациент получает лекарственное лечение по схеме GemTax.

Обсуждение

Гломусные опухоли составляют около 2 % опухолей мягких тканей. Обычно они возникают поверхностно, в областях, богатых гломусными телами. Впервые атипичное строение гломусной опухоли было описано Энзингером и Вейсом в первом издании «Опухоли мягких тканей» как области злокачественного роста веретенообразных клеток, имеющих признаки фибросаркомы и лейомиосаркомы [7].

Гулд и соавт. впервые в своей работе «Локальные инфильтративные гломусные опухоли и гломангиосаркомы» в 1990 году предприняли попытку создания гистологической классификации атипичных гломусных опухолей. В работе авторы изучили шесть образцов опухолей с гломусной дифференцировкой, имеющих атипичные патологические признаки, такие как инфильтративный рост, клеточность, плеоморфизм ядер, фигуры митоза. В результате исследования авторы выделили три типа гломусных опухолей, относящихся к «атипичным»: LIGT – локальные инфильтративные опухоли с признаками типичного гломуса; GABG – цитологически злокачественные опухоли, возникающие в типичной гломусной опухоли; GADN – опухоли, состоящие из недифференцированных маленьких круглых клеток, образующих пласты, с числом митозов от 1 до 10 на 10 полей зрения при 400-кратном увеличении (HPF) без доброкачественного компонента [4].

В 2001 году А. Л. Фольпе и соавт. была проведена ретроспективная оценка характеристик образцов атипичных гломусных опухолей, полученных от 52 пациентов. На основании данного анализа исследователями были определены основные критерии злокачественности: глубина расположения, размер более 2 см, присутствие атипичных митотических фигур, или умеренный, или высокий ядерный уровень, пять и более митотических фигур / 50 HPF. В соответствии с вышеизложенными критериями были выделены четыре группы.

1. Гломангиоматоз – опухоль с гистологическими признаками диффузного ангиоматоза и избытком гломусных клеток.

2. Гломусная опухоль неопределенного злокачественного потенциала – опухоль, которая не имеет критериев злокачественной гломусной опухоли или симпластической гломусной опухоли, но имеет высокую митотическую активность и только поверхностное расположение, или только большой размер, или только глубокое расположение.
3. Симпластическая гломусная опухоль – опухоль с высокой степенью злокачественности при отсутствии каких-либо других злокачественных признаков.
4. Злокачественная гломусная опухоль – опухоль с глубоким расположением и размером более 2 см, или с присутствием атипичных митотических фигур, или от умеренной до высокой степени ядерной атипии и пять фигур митоза на 50 усиленных полей зрения (HPF).

Как показал анализ, проведенный авторами, метастатическая форма заболевания не была характерна для опухолей, классифицированных как симпластическая гломусная опухоль, гломусная опухоль неопределенного злокачественного потенциала или гломангиоматоз [8].

Данная классификация была утверждена или принята в Классификации опухолей мягких тканей и костей ВОЗ 2002 года [9].

В 2014 году произведен пересмотр критериев злокачественности ГО, в соответствии с которыми к ЗГО относятся опухоли с выраженной ядерной атипией и любым уровнем митотической активности или с присутствием атипичных фигур митоза [6]. Опухоли с размером более 2,0 см и глубоким расположением при отсутствии ядерной атипии были отнесены к опухолям неопределенного злокачественного потенциала. В настоящее время данные критерии сохраняют актуальность [7].

Для морфологической картины ЗГО также характерно присутствие веретенообразных клеток, напоминающих фибросаркому / лейомиосаркому, или пластов злокачественных круглых клеток. Компонент доброкачественной гломусной опухоли часто можно обнаружить на периферии, что помогает в диагностике [10]. При проведении иммуногистохимического исследования наблюдается положительная реакция на виментин (100 %), гладкомышечный актин (SMA) (99 %), мышечный специфический актин (95 %), кальпонин (80 %), коллаген IV типа, Н-кальдесмон (87 %) [11].

Спорадические доброкачественные и злокачественные гломусные опухоли мягких тканей или висцерального происхождения содержат повторяющиеся перестройки генов семейства NOTCH с генами слияния *MIR143-NOTCH1/2/3*, присутствующими более чем в половине случаев. Мутация *BRAF V600E* иногда выявляется в ГО и связана со злокачественными гистологическими характеристиками. Н. Карамзаде Дашти и соавт. изучили 95 случаев ГО на наличие мутации в гене *BRAF V600E*. В результате исследования в 6 % случаев ГО была обнаружена вышеуказанная мутация, среди которых не было ни одного случая доброкачественных ГО (ДГО). В связи с этим авторы делают вывод о возможной связи мутации в гене *BRAF V600E* со злокачественным фенотипом ГО [12].

Н. П. Агарам и соавт. оценили распространенность и специфичность слияния генов *NOTCH* в большой группе ГО. Они изучили 93 гистологических образца ГО разных локализаций, из которых 72 случая были расценены как доброкачественные, 17 – как злокачественные и 4 – неопределенного злокачественного потенциала. Перестройка в одном из генов *NOTCH* наблюдалась в 34 (47%) образцах ДГО и в 16 (94%) образцах ЗГО. В оставшихся 43 образцах не было выявлено генных перестроек [13].

Что касается локализации, то, в отличие от доброкачественных, ЗГО характеризуются глубоким и висцеральным расположением, реже встречается поверхностно [8]. Описаны случаи первичного поражения желудочно-кишечного тракта [14, 5, 15–21], мочеполовой системы [22–24], легких [25–28], костей и поражением глубоких мягких тканей [29–33].

Исходя из представленных описанных клинических наблюдений следует, что при резектабельности процесса на первом этапе осуществлялось хирургическое вмешательство и в случае радикально выполненной операции адъювантный компонент противоопухолевого лечения не предусматривался. При рецидиве заболевания авторами выполнялась повторная операция с дальнейшим динамическим наблюдением [6, 18, 34–36]. Кейджи Нагата и соавт. описывают случай рецидивирующей ЗГО сосудистой сети лопаточной области. В течение 40 лет болезни по поводу четырех местных рецидивов ЗГО проводилось только хирургическое лечение в объеме резекции опухолевого очага на фоне отсутствующего системного или дополнительного локального воздействия [35].

Лучевая терапия в качестве основного метода лечения, исходя из данных литературы, на сегодняшний день не используется. Однако этот вид локального воздействия нашел свое место в качестве дополнительного этапа после нерадикального хирургического вмешательства (R1) или в качестве паллиативного и симптоматического лечения при нерезектабельном процессе [5, 15, 37].

Роль системной терапии в лечении ЗГО также не определена. На сегодняшний день не существует единого мнения об эффективности цитостатической терапии в качестве неоадъювантного и адъювантного этапов лечения. Ряд исследователей изучали применение системной лекарственной терапии при местнораспространенной форме заболевания в рамках комплексного подхода в качестве неоадъювантного воздействия. Так, Р. Мяо и соавт. проводили три курса химиотерапии по схеме А1 пациентке с ЗГО IV сегмента печени в качестве неоадъювантного этапа лечения. Клинически отмечалась положительная динамика в виде уменьшения интенсивности болевого синдрома, что в последующем было подтверждено уменьшением размеров опухолевого очага, по данным рентгенологического исследования. Вторым этапом была выполнена радикальная резекция печени. В результате при исследовании послеоперационного материала зафиксирован некроз 90% клеток опухоли, что подтвердило противоопухолевый эффект от проведения НАПХТ [38].

Д. Х. Чунг и соавт. применили схему химиотерапии адриамицином с цисплатином на этапе адъювантного воздействия в составе комплексного лечения пациента с ЗГО щитовидной железы. Комбинация методов обеспечила выживаемость без прогрессирования (ВБП) в 30 месяцев [39].

Метастатические формы ЗГО встречаются крайне редко. Из представленных клинических случаев можно сделать вывод о том, что при генерализованном процессе болезнь приобретает агрессивное течение. Описаны наблюдения по применению системной лекарственной терапии при генерализованной ЗГО, в результате чего была достигнута стабилизация болезни [15, 18, 23, 27, 40, 36, 37, 39, 41–45]. Э. М. Гертнер и соавт. сообщили о случае ЗГО правого легкого, при котором через 4 месяца после радикального хирургического лечения выявлено метастатическое поражение легких, верхнего средостения, головного мозга, печени, а также подкожной клетчатки нижней конечности. Пациенту проведено четыре курса МХТ доксорубицином с полным клиническим ответом, по данным контрольного обследования. ВБП составила 68 недель [27]. Другой случай эффективного лекарственного лечения ЗГО описан Л. Кьяра и соавт. Пациенту на первом этапе комплексного лечения проведена НАПХТ эпирубицином с ифосфамидом с последующим радикальным хирургическим лечением по поводу ЗГО правой подключичной артерии. Через 10 месяцев после начала первичного комбинированного лечения было обнаружено метастатическое поражение в стенке правого желудочка, верхушке сердца, легких. Назначена системная лекарственная терапия пегилированным липосомальным доксорубицином и ифосфамидом, которая обеспечила достижение стабилизации заболевания. Через год установлено прогрессирование процесса за счет отрицательной динамики в отношении метастатического поражения легких. Впоследствии после прогрессирования на нескольких линиях лекарственного лечения (гемцитабин, трабектедин, дакарбазин, паклитаксел) пациенту в течение 2 лет проводилась таргетная терапия пазопанибом с достижением стабилизации заболевания [43].

Заключение

ЗГО представляют собой крайне редкое новообразование, состоящее из модифицированных клеток гломусного тела. В случае прогрессирования болезнь приобретает свойства высокоагрессивного заболевания, имеющего неблагоприятный прогноз. На сегодняшний день нет единых алгоритмов лечения данного ЗНО ввиду его спорадического характера. Происходящее в последнее время накопление клинического материала с применением различных методов локального и системного воздействия способствует увеличению показателей выживаемости при этой редкой нозологии, но не отменяет необходимости дальнейших исследований, направленных на определение оптимальной последовательности и объема комбинированной терапии, а также поиска возможных мишеней для таргетного воздействия. В настоящий момент одной из важнейших составляющих успешного лечения ЗГО является грамотная и полноценная морфологическая диагностика, что позволяет установить достоверный диагноз и провести радикальное хирургическое лечение на раннем этапе развития заболевания, которое коррелирует с улучшением отдаленных результатов лечения. Тактика терапии должна выработываться на индивидуальной основе, предпочтительно – в условиях многопрофильных онкологических

центров, имеющих современное оснащение. Приведенный в данной статье клинический случай демонстрирует потенциал применения стратегии комбинированного лечения пациента с генерализованным заболеванием и агрессивным течением процесса, на фоне которого была достигнута стабилизация заболевания.

Список литературы / References

- Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice (Forty-first ed), [Philadelphia], 2016. p. 135, ISBN 9780702052309 [WorldCat.org] [Electronic resource]. 2022. URL: <https://web.archive.org/web/20220722130414/https://www.worldcat.org/title/gray's-anatomy-the-anatomical-basis-of-clinical-practice/oclc/920806541> (accessed: 11.03.2023).
- Fletcher: Pathology and genetics of tumours of soft... - Академия Google [Electronic resource]. URL: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Pathology+and+Genetics+of+Tumours+of+Soft+Tissue+and+Bone&publication_year=2002& (accessed: 20.11.2022).
- Weiss S.W., Goldblum J.R., Enzinger F.M. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. Mosby, 2001. 1662 p.
- Gould E.W. et al. Locally infiltrative glomus tumors and glomangiosarcomas. A clinical, ultrastructural, and immunohistochemical study. Cancer. 1990. Vol. 65, No. 2. P. 310–318.
- Bray A.P.J., Wong N.A. C.S., Narayan S. Cutaneous metastasis from gastric glomus tumour. Clin. Exp. Dermatol. 2009. Vol. 34, No. 8. P. e719–721.
- Karamzadeh Dashti N. et al. BRAF V600E Mutations Occur in a Subset of Glomus Tumors, and Are Associated With Malignant Histologic Characteristics. Am. J. Surg. Pathol. 2017. Vol. 41, No. 11. P. 1532–1541.
- Enzinger F.M., Weiss S.W. Soft tissue tumors. St. Louis: Mosby, 1983. 866 p.
- Folpe A.L. et al. Atypical and malignant glomus tumors: analysis of 52 cases, with a proposal for the reclassification of glomus tumors. Am. J. Surg. Pathol. 2001. Vol. 25, No. 1. P. 1–12.
- Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone – NLM Catalog – NCBI [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101184724> (accessed: 05.02.2023).
- Mravac M. et al. Clinical and Histopathological Diagnosis of Glomus Tumor: An Institutional Experience of 138 Cases. Int. J. Surg. Pathol. 2015. Vol. 23, No. 3. P. 181–188.
- Glomus tumor [Electronic resource]. URL: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissueglomus.html> (accessed: 14.11.2022).
- Mosquera J.-M. et al. Novel MIR 143-NOTCH fusions in benign and malignant glomus tumors. Genes. Chromosomes Cancer. 2013. Vol. 52, No. 11. P. 1075–1087.
- Agaram N.P. et al. A Molecular Reappraisal of Glomus Tumors and Related Pericytic Neoplasms with Emphasis on NOTCH-gene Fusions. Am. J. Surg. Pathol. 2020. Vol. 44, No. 11. P. 1556–1562.
- Miettinen M. et al. Gastrointestinal glomus tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 32 cases. Am. J. Surg. Pathol. 2002. Vol. 26, No. 3. P. 301–311.
- Song S.E. et al. Malignant glomus tumor of the stomach with multiorgan metastases: report of a case. Surg. Today. 2010. Vol. 40, No. 7. P. 662–667.
- Zhang Y., Li H., Zhang W. Malignant Glomus Tumor of the Esophagus with Mediastinal Lymph Node Metastases. Ann. Thorac. Surg. 2013. Vol. 96, No. 4. P. 1464–1466.
- Bali G.S. et al. A Rare Case of Malignant Glomus Tumor of the Esophagus. Case Rep. Oncol. Med. 2013. Vol. 2013. P. 1–5.
- Chen J.-H. et al. Malignant glomus tumor of the intestinal ileum with multiorgan metastases: A case report and review of literature. World J. Gastroenterol. 2020. Vol. 26, No. 7. P. 770–776.
- Alshawwan A.G. et al. Rare gastric neoplasm: Malignant glomus tumor of the stomach. A case report. Int. J. Surg. Case Rep. 2021. Vol. 81. P. 105802.
- Girard N. et al. CARMN-NOTCH2 fusion transcript drives high NOTCH2 expression in glomus tumors of the upper digestive tract. Genes. Chromosomes Cancer. 2021. Vol. 60, No. 11. P. 723–732.

- A.X. et al. Rare malignant glomus tumor of the esophagus with pulmonary metastasis: a case report. AME Case Rep. AME Case Rep. 2022. Vol. 6.
- Masson-Lecomte A. et al. High-flow priapism due to a malignant glomus tumor (glomangiosarcoma) of the corpus cavernosum. J. Sex. Med. 2011. Vol. 8, No. 12. P. 3518–3522.
- Lamba G. et al. Malignant glomus tumor of kidney: the first reported case and review of literature. Hum. Pathol. 2011. Vol. 42, No. 8. P. 1200–1203.
- Chen Y.-A. et al. Malignant Glomus Tumor of the Kidney: A Case Report and Review of the Literature. Clin. Genitourin. Cancer. 2017. Vol. 15, No. 1. P. e151–e153.
- Zhang Q. et al. Malignant glomus tumour of the lung. Pathology (Phila.). 2010. Vol. 42, No. 6. P. 594–596.
- Kleontas A. et al. Primary glomangiosarcoma of the lung: A case report. J. Cardiothorac. Surg. 2010. Vol. 5. P. 76.
- Gaertner E.M. et al. Pulmonary and Mediastinal Glomus Tumors: Report of Five Cases Including a Pulmonary Glomangiosarcoma: A Clinicopathologic Study with Literature Review. Am. J. Surg. Pathol. 2000. Vol. 24, No. 8. P. 1105–1114.
- Cunningham J.D. et al. Case report of malignant pulmonary parenchymal glomus tumor: imaging features and review of the literature. Clin. Imaging. 2016. Vol. 40, No. 1. P. 144–147.
- Cecchi R., Pavesi M., Apicella P. Malignant glomus tumor of the trunk treated with Mohs micrographic surgery. J. Dtsch. Dermatol. Ges. J. Ger. Soc. Dermatol. JDDG. 2011. Vol. 9, No. 5. P. 391–392.
- Matsumoto K. et al. Malignant glomus tumor in the brachial muscle of a 16-year-old girl. Pathol. Int. 2001. Vol. 51, No. 9. P. 729–734.
- Terada T. et al. Malignant glomus tumor of the palm: A case report. J. Cutan. Pathol. 2011. Vol. 38, No. 4. P. 381–384.
- Brasky T.M., White E., Chen C.-L. Long-Term, Supplemental, One-Carbon Metabolism-Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35, No. 30. P. 3440–3448.
- Dabek B. et al. A rare mutation in a rare tumor – SMARCB1-deficient malignant glomus tumor. Genes. Chromosomes Cancer. 2016. Vol. 55, No. 1. P. 107–109.
- Aslam N. et al. Malignant glomus tumour of larynx: First case report and literature review. J. Laryngol. Otol. 2012. Vol. 126, No. 7. P. 743–746.
- Nagata K. et al. Long-term survival case of malignant glomus tumor mimicking 'dumbbell-shaped' neurogenic tumor. Eur. Spine J. Off. Publ. Eur. Spine Soc. Eur. Spinal Deform. Soc. Eur. Sect. Cerv. Spine Res. Soc. 2017. Vol. 26, No. Suppl 1. P. 42–46.
- Watanabe K. et al. Glomangiosarcoma of the hip: report of a highly aggressive tumour with widespread distant metastases. Br. J. Dermatol. 1998. Vol. 139, No. 6. P. 1097–1101.
- Khoury T. et al. Malignant glomus tumor: a case report and review of literature, focusing on its clinicopathologic features and immunohistochemical profile. Am. J. Dermatopathol. 2005. Vol. 27, No. 5. P. 428–431.
- Miao R. et al. A Malignant Glomus Tumor of the Liver Harboring MIR 143-NOTCH2 Rearrangement: From Diagnosis to Management. Cureus. 2022. Vol. 14, No. 10. P. e30718.
- Chung D.H. et al. Malignant glomus tumor of the thyroid gland where is heretofore an unreported organ: a case report and literature review. Endocr. Pathol. 2015. Vol. 26, No. 1. P. 37–44.
- Choi Y.J. et al. Malignant glomus tumor originating in the superior mediastinum – an immunohistochemical and ultrastructural study. J. Korean Med. Sci. 1991. Vol. 6, No. 2. P. 157–163.
- Shim H.S., Choi Y.D., Cho N.H. Malignant Glomus Tumor of the Urinary Bladder. Arch. Pathol. Lab. Med. 2005. Vol. 129, No. 7. P. 940–942.
- Liu Y. et al. Malignant glomus tumor of the thyroid gland: a case report. J. Int. Med. Res. 2019. Vol. 47, No. 6. P. 2723–2727.
- Lestuzzi C. et al. Ventricular Arrhythmias Due to Glomangiosarcoma Cardiac Metastases. JACC CardioOncology. 2021. Vol. 3, No. 1. P. 150–153.
- Rd S., L.B., L.C. Clinical Implications of 18F-FDG PET/CT in Malignant Glomus Tumors of the Esophagus. Clin. Nucl. Med. Clin Nucl Med. 2020. Vol. 45, No. 6.
- Binesh F. et al. Clinically malignant atypical glomus tumour. BMJ Case Rep. 2013. Vol. 2013. P. bcr2012007618.

Статья поступила / Received 26.06.23
Получена после рецензирования / Revised 12.07.23
Принята в печать / Accepted 04.10.23

Сведения об авторах

Савчина Виктория Владимировна, н.с. отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: savchina_v.v@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8721-8437
Ратова Евгения Игоревна, врач-ординатор отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: jane_usacheva@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5505-037x
Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., зав. отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: lbolotina@yandex.ru. SPIN-код: 2787-5414. AuthorID: 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687
Карагодина Юлия Борисовна, н.с. отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: yuliborisovnakaragodina@gmail.com. SPIN-код: 2409-7696. ORCID: 0000-0003-3196-1368
Феденко Александр Александрович, д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: fedenko@eesg.ru. SPIN-код: 9847-7668. AuthorID: 823233. ORCID: 0000-0353-4472-5600

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Савчина Виктория Владимировна. E-mail: savchina_v.v@mail.ru

About authors

Savchina Victoria V., researcher at Dept of Drug Treatment of Tumors. E-mail: savchina_v.v@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8721-8437
Ratova Evgeniya I., resident physician at Chemotherapy Unit of Dept of Drug Treatment of Tumors. E-mail: jane_usacheva@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5505-037x
Bolotina Larisa V., DM Sci (habil.), head of Chemotherapy Unit of Dept of Drug Treatment of Tumors. E-mail: lbolotina@yandex.ru. SPIN code: 2787-5414. AuthorID: 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687
Karagodina Yulia B., researcher at Dt of Drug Treatment of Tumors. E-mail: yuliborisovnakaragodina@gmail.com. SPIN: 2409-7696. ORCID: 0000-0003-3196-1368
Fedenko Alexander A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Drug Treatment of Tumors. E-mail: fedenko@eesg.ru. SPIN: 9847-7668. AuthorID: 823233. ORCID: 0000-0353-4472-5600

National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

Corresponding author: Savchina Victoria V. E-mail: savchina_v.v@mail.ru

Для цитирования: Савчина В.В., Ратова Е.И., Болотина Л.В., Карагодина Ю.Б., Феденко А.А. Химиотерапия с включением доксорубина, ифосфамида при распространенной злокачественной гломусной опухоли мягких тканей предплечья (клинический случай и обзор литературы). Медицинский алфавит. 2023; (27): 55–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-55-60>.

For citation: Savchina V.V., Ratova E.I., Bolotina L.V., Karagodina Y.B., Fedenko A.A. Chemotherapy with inclusion of doxorubicin, ifosfamide for common malignant glomus tumor of soft tissues of forearm (clinical case and literature review). Medical alphabet. 2023; (27): 55–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-55-60>.



Клинический случай эндометриальной стромальной саркомы

С. С. Яшин¹, Е. В. Лунева¹, А. А. Горошкина¹, Е. П. Шатунова¹, О. Б. Неганова², О. В. Яшина³

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

²ЧУ ООВО «Медицинский университет „РЕАВИЗ“», г. Самара

³ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 10», г. Самара

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Стромальные саркомы эндометрия являются редкими опухолями, на долю которых приходится около 0,2 % всех злокачественных новообразований половых путей. Считается, что они чаще встречаются у женщин в пременопаузе. Стромальные саркомы эндометрия являются гормонально чувствительными опухолями. Учитывая редкость этих опухолей, в литературе имеется ограниченное количество сообщений, касающихся клинического ведения и окончательного исхода этих случаев.

Цель работы. Изучение основных патогенетических, клинических и морфологических особенностей эндометриальной стромальной саркомы на примере клинического случая.

Материалы и методы. Подбор литературы осуществлялся с использованием базы данных PubMed по ключевым словам. Описан клинический случай с результатами клинического обследования пациента, инструментальных, лабораторных и патологоанатомических методов исследования.

Результаты и выводы. Диагностика эндометриальной стромальной саркомы затруднительна, верификация опухоли требует обязательного проведения гистологического исследования. Сложности диагностики во многом определяют низкую раннюю выявляемость и плохой прогноз у пациентов с саркомами эндометрия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак эндометрия, эндометриальная стромальная саркома, мезенхимальная опухоль матки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of endometrial stromal sarcoma

S. S. Yashin¹, E. V. Luneva¹, A. A. Goroshkina¹, E. P. Shatunova¹, O. B. Neganova², O. V. Yashina³

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²Samara Medical University 'REAVIZ', Samara, Russia

³Samara City Hospital No. 10, Samara, Russia

SUMMARY

Relevance. Endometrial stromal sarcomas are rare tumors that account for about 0.2 % of all malignant tumors of the genital tract. It is believed that they are more common in premenopausal women. Endometrial stromal sarcomas are hormone-sensitive tumors. Because of the rarity of this tumor, there are a limited number of reports in the publications concerning the clinical control and the final result of such cases.

Purpose. To study the main pathogenetic, clinical and morphological features of endometrial stromal sarcoma on the example of a clinical case.

Materials and methods. The article presents a clinical case of malignant tumor of the uterus, histologically – endometrial stromal sarcoma.

Results and conclusions. Diagnosis of endometrial stromal sarcoma is difficult; tumor verification requires mandatory histological examination. Difficulties in diagnosis largely determine the low early detection and poor prognosis in patients with endometrial sarcomas.

KEYWORDS: cancer of the endometrium, endometrial stromal sarcoma, mesenchymal tumor of the uterus.

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

Введение

Стромальные опухоли эндометрия встречаются очень редко [1], составляя примерно 0,2 % злокачественных новообразований матки, частота которых составляет от одного до двух случаев на миллион женщин. Диагноз не может быть установлен с помощью визуализации, он является только гистопатологическим, часто требуются дополнительные иммуногистохимические тесты [2]. Гистологическое исследование образца необходимо для исключения злокачественности и установления окончательного диагноза [3].

Эндометриальная стромальная саркома (ESS) матки – злокачественная опухоль, состоящая из неопластических клеток, напоминающих строму эндометрия в фазе пролиферации.

Опухоль локализуется преимущественно в теле матки (94,3 %) и гораздо реже – в шейке матки (5,7 %) [4].

Патогенез и патологическая анатомия

Недавние цитогенетические и молекулярные исследования улучшили понимание стромальных опухолей эндометрия, включая саркомы (ESS), и помогли переопределить их классификацию в более патогенетически значимые категории. Согласно последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2014), существуют четыре категории EST: доброкачественные стромальные узелки эндометрия (ESN), низкодифференцированные (LG) стромальные саркомы эндометрия (ESS), высокодифференцированные (HG) ESS и недифференцированные эндометриальные / маточная саркома (UES/UUS). ESS в его низко- и высокодифференцированных формах составляют менее 10 % сарком матки (ВОЗ, 2014) [5].

Эти опухоли обычно демонстрируют относительно простые кариотипы со специфическими хромосомными перестройками (большинство ESN, LGESS и *YWHAЕ*-перестроенные

HGESS) или содержат сложные цитогенетические аберрации, не имеющие специфических перестроек (как в EUS/UUS). Классификация EST (2014) ВОЗ 2014 года включает в себя молекулярные результаты, и все же молекулярное тестирование обычно не проводится при подозрении на эти диагнозы. Молекулярная сигнатура может быть диагностически полезна при работе со случаями необычного расположения или морфологии; кроме того, лучшая генетическая характеристика этих опухолей может также обеспечить прогностически и (или) терапевтически релевантную информацию.

Стромальные саркомы эндометрия представляют собой низкодифференцированные опухоли с клетками относительно однородного размера и формы. Митотическая активность невысока, как правило менее трех митозов в поле зрения, однако может быть и немного выше. Пrolиферация мелких сосудов и артериол, напоминающих спиральные артериолы эндометрия, является характерным открытием. Кластер дифференцировки-10 (CD-10), металлопротеиназа, является наиболее специфическим биомаркером стромальной саркомы эндометрия.

При недифференцированных саркомах эндометрия некроз опухолевых клеток обычно присутствует и может быть обширным. Митотическая активность варьируется, обычно составляя более 10 митозов в поле зрения. Эти опухоли должны быть диагностированы только после того, как обширный отбор проб исключил дифференцировку гладких мышц, или скелетных мышц, или небольшие очаги карциномы, потому что результаты их приведут к диагнозу карциносаркомы. Недифференцированные саркомы эндометрия не имеют иммунореакции для рецепторов эстрогена и прогестерона, но многие из них являются иммунореактивными для рецептора эндотелиального фактора роста. Экспрессия CD-10 не помогает в дифференциальной диагностике от других сарком матки, потому что недифференцированные саркомы эндометрия, а также лейомиосаркомы и карциносаркомы могут экспрессировать этот маркер.

Клиническая картина, диагностика, лечение

У женщин с лейомиосаркомой часто присутствуют симптомы аномального маточного кровотечения (56 %) либо в пре-, либо в постменопаузальном периоде, пальпируемая тазовая масса (54 %) или боль в животе (22 %). Признаки и симптомы напоминают признаки доброкачественных лейомиом, и предоперационное различие между ними на основе клинической информации может быть затруднено. Злокачественность следует подозревать в случаях роста опухоли у женщин в постменопаузе, не являющихся на заместительной гормональной терапии. Иногда симптомы объясняются разрывом опухоли (гемоперитонеумом), внематочным ростом (в одной трети – половине случаев) или метастазами.

Распространенные методы визуализации, такие как ультразвуковое исследование или магнитно-резонансная томография (МРТ), пока не могут точно и надежно отличить доброкачественную лейомиому от злокачественной патологии.

Неправильная классификация саркомы, как доброкачественной миомы, может привести к задержке лечения или неадекватному хирургическому лечению [6].

Хирургическое вмешательство представляет собой стандартное лечение. При заболевании, ограниченном маткой, настоятельно рекомендуется удаление *en bloc* с интактной резекцией опухоли (без применения морцелляции). Для запущенной стадии заболевания стандартным хирургическим лечением является адекватная циторедукция с метастатэктомией [7].

Предоперационная диагностика сарком матки остается очень сложной задачей. Симптомы могут быть расплывчатыми и неспецифичными и включать боль в нижней части живота или в области таза, вздутие живота и чаще всего – аномальное вагинальное кровотечение.

Чаще всего диагноз ставится после гистологического исследования. Существуют определенные клинические особенности, которые должны вызывать подозрение, например быстро растущая «миома» у женщины в пери- или постменопаузе, чего нельзя было бы ожидать, учитывая обычное снижение уровня циркулирующего эстрогена в это время [8].

Клинический случай

Пациентка Г., 82 года, была госпитализирована в тяжелом состоянии. Проведено обследование в полном объеме, проводилось консервативное лечение.

Пациентка предъявляла жалобы на слабость, одышку, отеки на ногах, сердцебиение, головную боль, боли в области малого таза, маточные кровотечения (метроррагии), обильные бели водянистого характера, которые приобрели гнилостный запах, дизурические расстройства вплоть до острой задержки мочи, запоры.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза женщины: тело матки увеличено диффузно, неравномерно. Наблюдается значительная асимметрия стенок матки. Контуры тела матки четкие, неровные, имеется выбухание в области тела матки с обеих сторон.

Эхо-структура миометрия диффузно-неоднородная за счет образования неправильной формы, замещающего нормальную структуру тела матки, неоднородного по структуре в виде узлов различной эхогенности. Значительно выраженная локально-диффузная степень неоднородности. Кисты миометрия и миоматозные узлы отсутствуют.

Эндометрий неопределенного типа, четко не визуализируется. Эхогенность смешанная. Эхо-структура эндометрия и базальный слой не определяются.

При цветном доплеровском картировании выявлены множественные цветовые локусы в теле матки и сформулировано заключение о наличии эхо-признаков злокачественного новообразования.

При ультразвуковом исследовании органов гепатобилиопанкреатодуоденальной зоны выявлены признаки очаговых изменений печени с диффузно неоднородной эхо-структурой.

Состояние на протяжении госпитализации оставалось тяжелым. Пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где была диагностирована остановка дыхания и сердечной деятельности, реанимационные мероприятия – без эффекта, констатирована биологическая смерть.

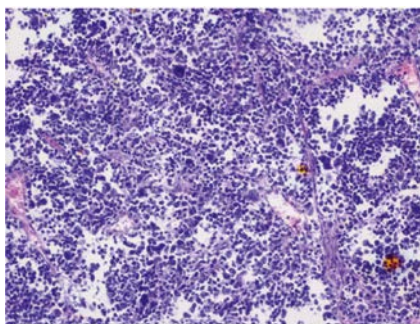


Рисунок 1. Гистологическая структура эндометриальной стромальной саркомы. Опухоль богато васкуляризирована тонкостенными сосудами, представлена полиморфными клетками, отдаленно напоминающими пролиферирующий эндометрий, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, обилием митозов. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200х.

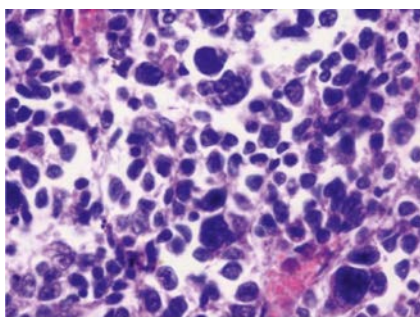


Рисунок 2. Эндометриальная стромальная саркома, выраженный полиморфизм опухолевых клеток. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 400х.

В заключительном клиническом диагнозе основное заболевание: *Susp.* саркома матки. *Susp. mts* печени.

На патологоанатомическом вскрытии выявлено наличие в брюшной полости до 4 л прозрачной опалесцирующей жидкости. Большой сальник, брыжейка и париетальная брюшина с многочисленными сливающимися белесоватыми плотными очагами диаметром от 0,5 до 2,0 см. В области

нижнего этажа брюшной полости – конгломерат диаметром 20 см из белых плотных очагов. Отмечено увеличение печени до 1650 г, на разрезе – коричневого цвета с крапом, напоминающим мускатный орех. Преимущественно под капсулой печени – многочисленные мелкие очаги белого цвета.

При гистологическом исследовании тканей из конгломерата малого таза определено разрастание широких полей резко атипичных клеток с выраженным полиморфизмом, что соответствует гистологической структуре низко дифференцированной эндометриальной стромальной саркомы (рис. 1, 2) с очагами некроза и кровоизлияниями. В печени в отдельных полях зрения: участки скопления атипичных клеток – метастазы эндометриальной стромальной саркомы.

Таким образом, на основании клинико-морфологических данных выставлен окончательный патологоанатомический диагноз.

Основное заболевание: злокачественное новообразование матки (гистологически – эндометриальная стромальная саркома). Канцероматоз брюшины, метастазы в печень, большой сальник. pT4N1M1.

Осложнения основного заболевания: печеночно-почечная недостаточность (мочевина – 18,8 ммоль/л, креатинин – 510 мкмоль/л, билирубин – 164 мкмоль/л). Асцит – 4 л. Анемия средней степени тяжести (Hb крови – 84 г/л).

Заключение

Стромальная саркома эндометрия является редкой опухолью женской репродуктивной системы и часто ошибочно диагностируется как другие мезенхимальные опухоли или вовсе остается недиагностированной. Настоящий клинический случай иллюстрирует тенденцию к диагностике данной опухоли на поздних стадиях заболевания, когда проведение адекватного лечения становится невозможным.

Список литературы / References

1. Sofoudis C, Kalampokas T, Grigoriadis C, Kalampokas E, Bakalianou K, Salakos N. Endometrial stromal sarcoma in a 29-year-old patient. Case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012; 33 (3): 328–30.
2. Călin FD, Gheorghiu D, Ionescu CA, et al. Endometrial stromal sarcoma in a 27-year-old woman. Case report and literature review. *Rom J Morphol Embryol.* 2018; 59 (3): 933–938.
3. Tang Y, Chen Y, Tian L, et al. Vaginal Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma: An Extremely Rare Case Report and Review of the Literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2020; 39 (5): 447–451. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000626.
4. Akaev I, Yeoh CC, Rahimi S. Update on Endometrial Stromal Tumours of the Uterus. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11 (3): 429. DOI: 10.3390/diagnostics11030429.
5. Yılmaz A, Rush DS, Soslow RA. Endometrial stromal sarcomas with unusual histologic features: A report of 24 primary and metastatic tumors emphasizing fibroblastic and smooth muscle differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26 (9): 1142–1150. DOI: 10.1097/0000478-200209000-00004.
6. Ludovisi M, Moro F, Pasciuto T, et al. Imaging in gynecological disease (15): Clinical and ultrasound characteristics of uterine sarcoma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 54 (5): 676–687. Doi: 10.1002/uog.20270.
7. Capozzi VA, Monfardini L, Ceni V, et al. Endometrial stromal sarcoma: A review of rare mesenchymal uterine neoplasm. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020; 46 (11): 2221–2236. DOI: 10.1111/jog.14436.
8. Benson C, Miah AB. Uterine sarcoma – current perspectives. *Int J Women's Health.* 2017; 9: 597–606. Published 2017 Aug 31. DOI: 10.2147/ijwh.s117754.

Статья поступила / Received 12.05.23
Получена после рецензирования / Revised 22.05.23
Принята в печать / Accepted 08.09.23

Сведения об авторах

Яшин Сергей Сергеевич, ст. преподаватель кафедры общей и клинической патологии¹. E-mail: s.s.yashin@samsmu.ru. ORCID: 0000-0002-0783-8709

Лунева Елизавета Витальевна, студентка Института клинической медицины¹. E-mail: lunea.elizabeth@yandex.ru

Горошкина Анастасия Александровна, студентка Института клинической медицины¹. E-mail: goalni@list.ru

Шатунова Елена Петровна, д.м.н., проф., проф. кафедры общей и клинической патологии¹. E-mail: e.p.shatunova@samsmu.ru. ORCID: 0000-0001-7381-2243

Неганова Ольга Борисовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии². E-mail: natalyalazareva@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9966-9737

Яшина Ольга Владимировна, врач – акушер-гинеколог, зав. женской консультацией³. E-mail: yashina.ov@icloud.com

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

²ЧУ ООБ «Медицинский университет «РЕАВИЗ», г. Самара

³ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 10», г. Самара

Автор для переписки: Яшин Сергей Сергеевич. E-mail: s.s.yashin@samsmu.ru

About authors

Yashin Sergey S., senior lecturer at Dept of General and Clinical Pathology¹.

E-mail: s.s.yashin@samsmu.ru. ORCID: 0000-0002-0783-8709

Luneva Elizaveta V., student of Institute of Clinical Medicine¹.

E-mail: lunea.elizabeth@yandex.ru

Goroshkina Anastasia A., student of Institute of Clinical Medicine¹.

E-mail: goalni@list.ru

Shatunova Elena P., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of General and Clinical Pathology¹. E-mail: e.p.shatunova@samsmu.ru. ORCID: 0000-0001-7381-2243

Neganova Olga B., PhD Med, associate professor at Dept of Obstetrics and Gynecology². E-mail: natalyalazareva@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9966-9737

Yashina Olga V., obstetrician-gynecologist, head of Antenatal Clinic³.

E-mail: yashina.ov@icloud.com

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²Samara Medical University 'REAVIZ', Samara, Russia

³Samara City Hospital No. 10, Samara, Russia

Corresponding author: Yashin Sergei S. E-mail: s.s.yashin@samsmu.ru

Для цитирования: Яшин С. С., Лунева Е. В., Горошкина А. А., Шатунова Е. П., О. Б. Неганова, О. В. Яшина Клинический случай эндометриальной стромальной саркомы. Медицинский алфавит. 2023; (27): 61–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-61-63>.

For citation: Yashin S.S., Luneva E.V., Goroshkina A.A., Shatunova E.P., Neganova O.B., Yashina O.V. Clinical case of endometrial stromal sarcoma. *Medical alphabet.* 2023; (27): 61–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-61-63>.



120-летие первой онкологической клиники России

Институт кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина

1-2 декабря 2023

Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Подписка на журнал 2024 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия **«Диагностика и онкотерапия»**

Печатная версия – 700 руб., электронная версия любого журнала – 500 руб. (за номер).

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ», г. Москва

К/с 30101810400000000225,

БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит»

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

Цена: 2800 руб. в год (печатная версия) или 2000 руб. (электронная версия).

Как подписаться

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