

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

№ 7 / 2024



DIAGNOSTICS
& cancer therapy

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (1)



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



Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+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 Кирюхин
medalfavit1@list.ru

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

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

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

Подписка: 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 05.04.2024
Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2024

Содержание

- 7 Выбор адъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы в реальной клинической практике: анализ предпочтений врачей в Российской Федерации
Е. В. Лубенникова, Е. В. Артамонова
- 13 Роль митомицина в лечении первичного местно-распространенного BRCA1-ассоциированного трижды-негативного рака молочной железы
Д. А. Еналдиева, П. В. Криворотько, Е. Н. Имянитов, Р. В. Донских, А. П. Соколенко, В. О. Азаова, Н. С. Амиров, Я. И. Бондарчук, В. Е. Левченко, Д. Г. Ульрих, В. Ф. Семиглазов
- 18 Эффективность комбинации ленватиниба и эверолимуса при метастатическом почечно-клеточном раке у больных с резистентностью к таргетному лечению в реальной клинической практике: обзор и клинические случаи
Р. Р. Рахимов, А. В. Султанбаев, К. В. Меньшиков, А. Ф. Насретдинов, Ш. И. Мусин, О. Н. Липатов, В. А. Сураваткин
- 26 Кардиотоксичность ингибиторов контрольных точек: фокус на иммунных побочных эффектах
Ю. И. Бузиашвили, Э. У. Асымбекова, Э. Ф. Тугеева, Е. В. Артамонова, Ф. Р. Акилджонов
- 34 Вакуумная тонкоигльная аспирационная биопсия как метод раннего выявления рака щитовидной железы
А. О. Тагиль, А. В. Борсуков
- 41 Роль количественной электроэнцефалографии в диагностике церебральных последствий кардиохирургических вмешательств с применением искусственного кровообращения. Актуальность для онкологии (обзор литературы)
Е. И. Кузнецова, Д. Д. Цыренов
- 46 Анализ циркулирующей опухолевой ДНК и новые возможности использования анти-EGFR моноклональных антител у пациентов с метастатическим колоректальным раком
М. С. Рубан, Л. В. Болотина, Ю. Б. Карагодина, Т. И. Дешкина, А. Л. Корниенко, А. А. Феденко
- 55 Витамины группы В и гомоцистеин у онкологических пациентов с солидными злокачественными новообразованиями до назначения химиотерапии
О. А. Тихонова, Д. С. Дружинин, Л. С. Литвинова, С. А. Докторова, Н. М. Тодосенко, Н. Д. Газатова, М. М. Богоя, Е. Л. Наумова, М. И. Долгалева
- 60 Воспалительная миофибробластическая опухоль желудка.
Обзор литературы и случай из практики
Г. Г. Хакимова, Г. А. Хакимов, Ш. Г. Хакимова

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),
- 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (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: Артамонова Е.В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метромомная 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

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: April 05, 2024.

© 2024 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Choice of adjuvant therapy for HER2-positive breast cancer in real clinical practice: analysis of physician preferences in the Russian Federation**
E. V. Lubennikova, E. V. Artamonova
- 13 **Mitomycin C in the treatment of early triple-negative locally advanced BRCA-associated breast cancer**
D. A. Enaldieva, P. V. Krivorotko, E. N. Imyanitov, R. V. Donskikh, A. P. Sokolenko, V. O. Azaova, N. S. Amirov, Ya. I. Bondarchuk, V. E. Levchenko, D. G. Ulrich, V. F. Semiglazov
- 18 **The effectiveness of the combination of lenvatinib and everolimus in metastatic renal cell carcinoma in patients with resistance to targeted treatment in real clinical practice**
R. R. Rakhimov, A. V. Sultanbayev, K. V. Menshikov, A. F. Nasretdinov, Sh. I. Musin, O. N. Lipatov, V. A. Suravatkina
- 26 **Cardiotoxicity of checkpoint inhibitors: focus on immune side effects**
J. I. Buziashvili, E. U. Asymbekova, E. F. Tugeeva, E. V. Artamonova, F. R. Akildzhonov
- 34 **Vacuum fine-needle aspiration biopsy as a method of early detection of thyroid cancer**
A. O. Tagil, A. V. Borsukov
- 41 **The role of quantitative electroencephalography in the diagnosis of postoperative cerebral consequences in patients with cardiovascular pathology who underwent cardiac surgery using artificial circulation. Importance for oncology (literature review)**
E. I. Kuznetsova, D. D. Tsyrenov
- 46 **Circulating tumour DNA analysis and new uses of anti-EGFR monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer**
M. S. Ruban, L. V. Bolotina, Y. B. Karagodina, T. I. Deshkina, A. L. Kornietskaya, A. A. Fedenko
- 55 **B vitamins and homocysteine in cancer patients with solid malignancies before chemotherapy administration**
O. A. Tikhonova, D. C. Druzhinin, L. S. Litvinova, S. A. Doktorova, N. M. Todosenko, N. D. Gazatova, M. M. Bograja, E. L. Naumova, M. I. Dolgaleva
- 60 **Inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach. Literature review and case study**
G. G. Khakimova, G. A. Khakimov, Sh. G. Khakimova

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),
- 3.1.12. Anesthesiology and resuscitation (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)

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

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 ДПО «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)

Орлова Светлана Владимировна («Диетология и нутрициология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», гл. научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

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

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии 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., проф., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, POOM, OCOPOC

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», в.н.с. отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

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»

Валиев Тимур Теймуразович (Москва), д.м.н., заведующий отделением химиотерапии гемобластозов № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Владимирова Любовь Юрьевна (г. Ростов), д.м.н., проф., зав. отделом лекарственного лечения опухолей, зав. отделением противопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» (г. Ростов-на-Дону)

Гладков Олег Александрович (г. Челябинск), д.м.н., заслуженный врач России, директор медицинского онкологического центра ООО «ЭВИМЕД»; зав. отд. телемедицинских технологий ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

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

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

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

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

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 «РУДН имени Патриса Лумумбы»

Семиглазова Татьяна Юрьевна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., врач-онколог, зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, проф. отдела ординатуры и аспирантуры, член диссертационного совета, член проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

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

Черных Марина Васильевна (Москва), к.м.н., доцент, врач-радиотерапевт, зам. директора по радиологическим методам лечения НИИ КО, зав. отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Orlova S. V. (*Dietetics and Nutrition*), DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritology, Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, chief researcher at Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology (Moscow, Russia)

Ostroumova O. D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (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 n. a. Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Diagnostics and Oncotherapy' series

Editor-in-Chief

Artamonova E. V., DM Sci (habil.), professor, 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.), professor, head of Oncology and Radiation Therapy Dept at Russian University of Medicine, leading researcher at Dept of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone) at N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 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

Valiev T. T. (Moscow), DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy for Hemoblastosis No. 1 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Centre of Oncology n. a. N. N. Blokhin, professor of Dept of Oncology, First Moscow State Medical University n. a. I. M. Sechenov (Sechenov University), professor of Dept of Pediatric Oncology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Vladimirova L. Yu., DM Sci (habil.), prof., head of Drug Treatment of Tumors Dept, head of Antitumor Drug Therapy Dept at National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Gladkov O. A., DM Sci (habil.), honored physician of Russia, director of Medical Oncology Center 'Evimed', head of Dept of Telemedicine Technologies at Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine 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

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

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.), prof., oncologist, head of Scientific Dept of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, prof. at Dept of Residency and Postgraduate Studies, member of the dissertation council, member of the problem committee of Research Institute of Oncology n.a. N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

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

Chernykh M. V. (Moscow), PhD Med, associate professor, radiotherapist, deputy director for Radiological Treatment Methods, head of Dept of Radiotherapy of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin

Выбор адъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы в реальной клинической практике: анализ предпочтений врачей в Российской Федерации

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

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

Адъювантная терапия trastuzumabom внесла значимый вклад в улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости больных HER2-положительным раком молочной железы. Тем не менее в ряде клинических ситуаций риск возврата болезни остается повышенным. Проведение неоадъювантного лечения с последующей постнеоадъювантной терапией, в зависимости от степени достигнутого патоморфологического регресса, является современным стандартом, позволяющим исцелить значимо большее число пациентов. Это стало возможным благодаря расширению арсенала таргетных анти-HER2 препаратов и внедрением в реальную клиническую практику двойной анти-HER2 блокады (trastuzumab + pertuzumab) и конъюгата антитела с цитостатиком – trastuzumab emtansine. Для оценки реальной клинической практики в Российской Федерации проведено исследование-опрос «Терапия HER2-положительного рака молочной железы». В опросе приняли участие 50 специалистов из разных регионов страны, непосредственно участвующих в разработке плана лечения больных, что позволяет отразить предпочтения ведущих химиотерапевтов в отношении тактики при HER2-положительном РМЖ. В данной публикации отражены результаты той части опроса, которая была посвящена выбору адъювантной и постнеоадъювантной терапии HER2-положительного РМЖ. Отмечен явный позитивный тренд в пользу проведения неоадъювантного лечения с последующей постнеоадъювантной терапией с использованием современных таргетных препаратов, таких как pertuzumab и trastuzumab emtansine. Результаты опроса демонстрируют, что 68 % больных с резидуальной опухолью RCB-II-III получают постнеоадъювантную терапию trastuzumabom emtansinom, в 2021 году эта цифра составляла лишь 24 %. Абсолютное большинство пациентов, не получавших неоадъювантную терапию, но имеющих поражение лимфатических узлов N2–3, получают в адъювантном режиме двойную анти-HER2 терапию в режиме trastuzumab + pertuzumab. Отмечена высокая приверженность к проводимой терапии, так запланированный курс T-DM1 завершает 97 % больных, год адъювантной анти-HER2-терапии – 91,2 % больных. Данные цифры заметно выше, чем показатели регистрационных исследований. На первый план в выборе терапии выходят вопросы эффективности. Вопросы доступности препаратов остаются актуальными, но не носят определяющий характер. В ходе опроса так же выявлены неочевидные на первый взгляд факторы, влияющие на результаты лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: HER2-позитивный рак молочной железы, pertuzumab, trastuzumab, trastuzumab emtansine, T-DM1, адъювантная терапия, постнеоадъювантная терапия, предпочтения специалистов, российская клиническая практика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Choice of adjuvant therapy for HER2-positive breast cancer in real clinical practice: analysis of physician preferences in the Russian Federation

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

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

SUMMARY Adjuvant therapy with trastuzumab made a significant contribution to improving disease-free and overall survival rates in patients with HER2-positive breast cancer. However, in a number of clinical situations the risk of disease recurrence remains increased. Carrying out neoadjuvant treatment followed by post-neoadjuvant therapy, depending on the degree of pathomorphological response, is the modern standard, allowing to cure a significantly larger number of patients. This became possible thanks to the expansion of the arsenal of target anti-Her drugs and the introduction into real clinical practice of double anti-HER2 blockade (trastuzumab + pertuzumab) and an antibody conjugate with a cytostatic drug – trastuzumab emtansine. To assess actual clinical practice in the Russian Federation, a survey study “Therapy of HER2-positive breast cancer” was conducted. The survey involved 50 specialists from different regions of the country who are directly involved in developing a treatment plan for patients, which allows them to reflect the preferences of leading chemotherapists regarding tactics for HER2-positive breast cancer. This publication reflects the results of part of the survey, devoted to the choice of adjuvant and post-neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. Identified a clear positive trend in favor of neoadjuvant treatment followed by post-neoadjuvant therapy using modern targeted drugs such as pertuzumab and trastuzumab emtansine. The survey results show that 68% of patients with RCB-II-III residual tumor receive post-neoadjuvant trastuzumab emtansine, in 2021 this figure was only 24 %. The absolute majority of patients who have not received neoadjuvant therapy, but have N2–3 stage, receive double anti-HER2 therapy with trastuzumab + pertuzumab in the adjuvant setting. High adherence to the therapy was noted, as 97% of patients complete the planned course of T-DM1, and 91.2% of patients complete a year of adjuvant anti-HER2 therapy. These figures are noticeably higher than the indicators of registration studies. Issues of effectiveness come to the fore in choosing therapy. Issues of drug availability remain relevant, but are not decisive. The survey also revealed factors that were not obvious at first glance and influenced treatment results.

KEYWORDS: HER2-positive breast cancer, pertuzumab, trastuzumab, T-DM1, postneoadjuvant therapy, specialist preferences, Russian clinical practice.

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

Введение

Современный арсенал химио- и таргетных препаратов кардинально изменил прогноз пациентов с ранним и местно-распространенным HER2-положительным раком молочной железы (РМЖ). Адъювантная терапия трастузумабом в течение 1 года продемонстрировала высокую эффективность и является стандартом терапии во всем мире с 2006 года. В 2021 году опубликованы результаты крупнейшего мета-анализа 7 клинических исследований [1], включившего данные 13 864 больных, с медианой наблюдения от окончания терапии более 10 лет. Добавление трастузумаба к стандартной адъювантной химиотерапии снизило риск рецидива болезни на 35 % (ОР=0,66, 95 % ДИ: 0,62–0,71; $p<0.0001$), абсолютная прибавка 10-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 9 % (95 % ДИ: 7,4–10,7; $p<0.0001$). Риск смерти от рака молочной железы снизился на 33 % (ОР=0,67, 95 % ДИ: 0,61–0,73; $p<0.0001$). Дельта в показателях общей выживаемости (ОВ) продолжает расти, так разница в показателях 5-летней ОВ составляла 3,7 % и возросла до 6,5 % к 10 годам наблюдения ($p<0.0001$).

Длительность терапии в 1 год была определена эмпирическим путем и вошла в стандарты терапии на основании дизайна регистрационного исследования [2]. Более длительное применение трастузумаба признано нецелесообразным и сопряжено с повышенным риском кардиальных осложнений [3]. Вопрос же сокращения сроков адъювантной таргетной терапии до сих пор остается дискуссионным. Так, в исследованиях, изучавших короткий (менее 3 месяцев) курс терапии (FinHer, SOLD, Short-Her) [4–6], отмечено достоверное преимущество стандартного 1-годового применения трастузумаба в отношении показателей выживаемости. В других исследованиях, сравнивших длительность применения трастузумаба в 6 и 12 месяцев получены противоречивые данные [7–9]. Дизайн non-inferiority, заложенный в гипотезу таких исследований, преследовал цель доказать, что 6 месяцев терапии не уступают по эффективности 12 месяцам. Лишь одно из этих исследований достигло данной цели – PERSEPHONE [9]. Несмотря на то, что это исследование было самым крупным из подобных и включало более 4 тыс пациентов, основная критика результатов связана с большим числом больных ранними стадиями (у 59 % включенных пациентов отсутствовало поражение л/узлов, pN0).

В 2021 на заседании ESMO Helena Earl представила результаты мета-анализа, объединившего 5 исследований (SHORT-HER, SOLD, HORG, PHARE и Persephone) и проведенного по методике Individual Patient-Level Data Meta-Analysis (или IPD Meta-Analysis). Этот метод позволяет оценить исходные данные пациентов в каждом из вошедших исследований, что отличает его от классических методик включения результатов исследований [10]. На основании такого углубленного анализа авторы пришли к выводу, что эффективность 6 месяцев терапии трастузумабом не уступает по результатам стандартной 12-месячной продолжительности, но снижает частоту кардиальных осложнений. Тем не менее, эти результаты были

встречены с некоторым скептицизмом и пока не привели к изменению стандартов лечения. До сих пор не представлены результаты подгрупповых анализов, которые, возможно, позволят выделить больных, для кого продолжительность адъювантной терапии может быть безопасно сокращена.

Актуальным остается вопрос эскалации адъювантной терапии, особенно для пациенток, имеющих факторы неблагоприятного прогноза и по каким-либо причинам не получивших неоадъювантную терапию (НАТ). Целью исследования APHINITY [11] было изучить эффективность комбинации трастузумаба с пертузумабом в адъювантном режиме. Такая комбинация значительно улучшила показатели выживаемости без прогрессирования (ВБР) и ОВ при метастатическом HER2-положительном РМЖ [12], однако при раннем РМЖ результаты оказались не столь впечатляющими. Обновленные на медиане наблюдения 8,4 года результаты исследования APHINITY [13] продемонстрировали улучшение показателей 8-летней БРВ при добавлении пертузумаба на 2,6 % по сравнению со стандартной терапией трастузумабом в течение 1 года: 88,4 % vs 85,8 %, соответственно (ОР= 0,77; 95 % ДИ: 0,66–0,91), однако различий в показателях 8-летней ОВ не достигнуто: 92,7 % vs 92,0 % (ОР=0,83; 95 % ДИ: 0,68–1,02, $p=0.078$). По данным подгруппового анализа наибольшая эффективность комбинации препаратов зафиксирована для пациентов с пораженными лимфатическими узлами (N+) – 4,9 % (86,1 % vs 81,2 %), экспрессия рецепторов половых гормонов значимо не влияла на эффективность.

Важно отметить, что абсолютное большинство больных с метастатическим поражением л/узлов, согласно современным принципам терапии HER2-положительного раннего РМЖ, на первом этапе получают неоадъювантную терапию. Консенсус St. Gallen еще в 2017 году определил предпочтительным проведение неоадъювантной химио-таргетной терапии HER2-положительного РМЖ при опухолях более 2 см и/или при наличии пораженных регионарных л/узлов [14–16]. Достижение полного лечебного патоморфоза (pCR) перестало нести исключительно прогностическое значение при данном подтипе опухоли и позволяет определить режим постнеоадъювантной терапии, повышая шансы на излечение или достижения длительной ремиссии. [17]. Целью исследования III фазы KATHERINE [18] стала оптимизация постнеоадъювантной терапии пациентов, не достигших полного патоморфологического регресса опухоли. Именно эта группа больных характеризуется самым неблагоприятным прогнозом и имеет высокий риск рецидива болезни [19, 20]. В исследование рандомизировано почти 1,5 тыс пациентов для получения 14 циклов трастузумаба или трастузумаба эмтанзина (T-DM1), адъювантная эндокринотерапия и адъювантная лучевая терапия проводились по показаниям одновременно с анти-HER2 терапией. На конференции SABCS 2023 года представлены обновленные результаты исследования на медиане наблюдения 8,4 года [21]. Показатели 7-летней выживаемости без инвазивного рака (ВБИЗ, iDFS) составили 80,8 % в группе

T-DM1 против 67,1 % в группе терапии трастузумабом, достоверная абсолютная разница – 13,7 % (OR=0,54; 95 % ДИ 0,44–0,66). Достигнуты и значимые различия в ОВ, терапия трастузумабом эмтанзином достоверно снизила риск смерти на 34 % (OR =0,66; 95 % ДИ: 0,51–0,87; $p = 0,0027$), 7-летняя ОВ составила 89,1 % против 84,4 %, соответственно. На сегодняшний день постнеoadъювантная терапия T-DM1 является признанным стандартном лечения пациентов с остаточной инвазивной опухолью.

В основе современных российских рекомендаций по лечению раннего HER2-положительного РМЖ лежит обширная доказательная база, однако ряд положений носит рекомендательный (а не безальтернативный) характер и не всегда реализуется в реальной клинической практике по тем или иным причинам. Целью данной публикации является оценить рутинную практику лечения данного заболевания в Российской Федерации, определить возможные пути оптимизации оказания медицинской помощи.

Методы

В данную публикацию вошли результаты онлайн опроса, проведенного с помощью системы CAWI (Computer Assisted Web Interviewing) компанией MAR Consult. Проанализирован раздел исследования «Терапия HER2-положительного рака молочной железы», посвященный адъювантному и постнеoadъювантному лечению.

Целью опроса является оценить реальную клиническую практику и предпочтение врачей Российской Федерации относительно имеющихся терапевтических опций при раннем HER2-положительном РМЖ. В опросе приняли участие специалисты, лично принимающие участие в выборе и назначении терапии больным с данной патологией. Дополнительно проведен сравнительный анализ с результатами аналогичного опроса, проведенного в 2021 году.

Результаты

В опросе приняло участие 50 специалистов из 43 городов Российской Федерации, опрос проводился с мая по июнь 2023 года. В настоящем опросе принимали участие только заведующие отделением или их заместители, что позволило более полно отразить реальную картину терапии раннего РМЖ. Среди респондентов 54 % специалистов работают в круглосуточных стационарах, 46 % – в дневных.

В предыдущей публикации, посвященной НАТ HER2-положительного РМЖ [22] мы уже отражали результаты первой части данного опроса и респонденты указали, что из всего потока пациентов с HER2-положительным РМЖ, 53 % проходили лечение по поводу локализованных стадий болезни (ранние и местно-распространенные формы), объем когорты составил $n=1982$. В 2023 году доля пациентов, получавших адъювантную терапию без предшествующей НАТ составила: 16 % при первично-операбельных формах и 4 % при местнораспространенном РМЖ; абсолютное же большинство больных HER2-положительным РМЖ получали НАТ с последующей постнеoadъювантной терапией.

Группа пациентов, не получавших НАТ

Сравнивая результаты с данными опроса 2021 года, отмечен позитивный тренд в пользу назначения НАТ. Так в 2021 году по поводу первично операбельного HER2-положительного РМЖ только адъювантную терапию (без НАТ) получали 28 % больных, а при местнораспространенных формах – 10 %, что можно связать с несколькими факторами. В первую очередь, это совершенствование диагностики и оптимизация терапии, повышение осведомленности врачей о предпочтительном проведении НАТ при агрессивных подтипах РМЖ, что позволяет повысить шансы на излечение. Согласно результатам опроса 2023 года наиболее частой причиной «неназначения» НАТ явилось расхождение клинической и послеоперационной стадии N. Так у 25 % больных с клинической стадией N0–1 после операции обнаруживалось большее число пораженных л/узлов и стадия менялась на N2–3. Частота встречаемости диагностических ошибок по различным центрам варьировала в широком диапазоне: 12 % экспертов сообщили об отсутствии таких расхождений, тогда как у 16 % опрошенных встречаемость таких ситуаций превышает 30 %, что, вероятно, связано с недостаточной диагностикой на дооперационном этапе.

Согласно клиническим рекомендациям, пациентам с pN2–3 показано проведение двойной анти-HER2 блокады в адъювантном режиме. Результаты данного опроса демонстрируют, что в РФ придерживаются имеющихся рекомендаций. У 29 % больных, чье заболевание было расценено как первично операбельное, после хирургического лечения, в адъювантном режиме была назначена двойная анти-HER2 блокада вне зависимости от числа пораженных л/узлов. Пациенток с первично-неоперабельным раком, кому не была проведена НАТ, по данным респондентов, в 2023 году было всего 5, и 60 % экспертов отметили, что пациентам с pN2 в адъювантном режиме была назначена терапия с пертузумабом.

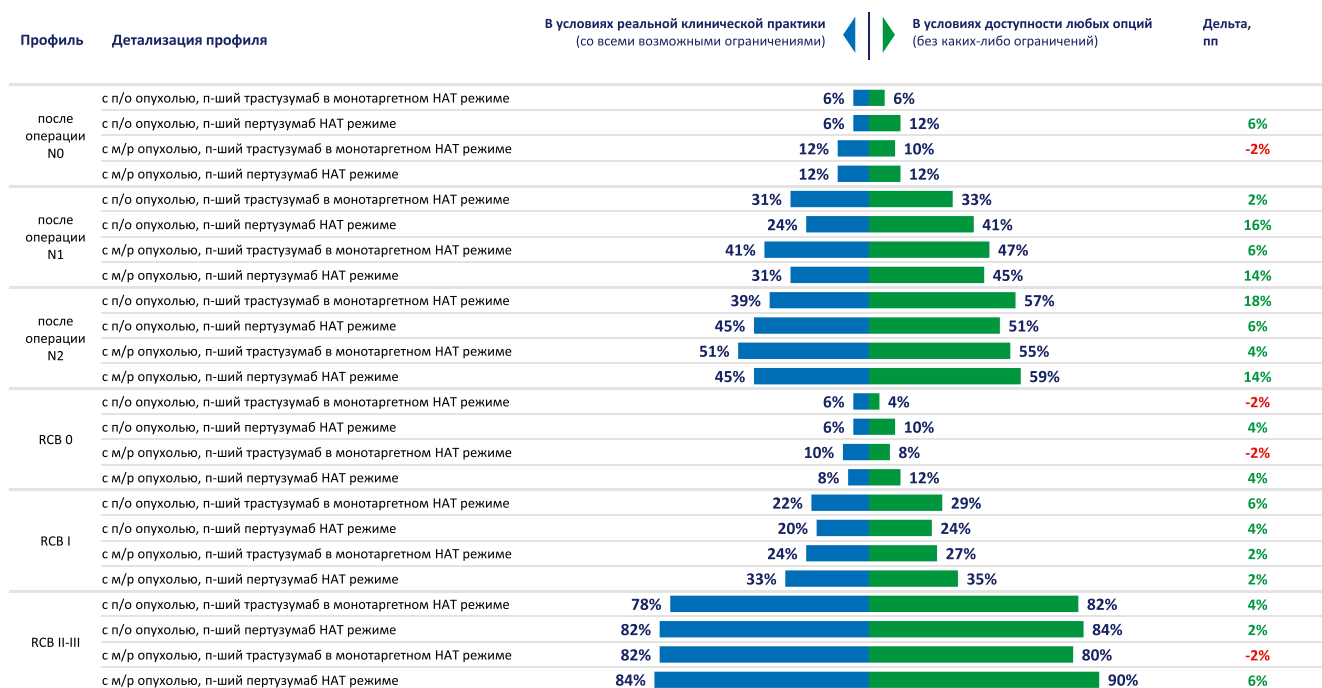
Основными причинами «неназначения» пертузумаба в адъювантной терапии были: меньшая, чем N2, распространенность болезни, недостаточная (по мнению врача) эффективность трастузумаба, желание оставить пертузумаб на случай прогрессирования болезни.

Обращаясь к вопросу продолжительности адъювантной терапии раннего HER2-положительного РМЖ и приверженности пациенток к лечению, оказалось, что запланированный 1 год адъювантной терапии завершили подавляющее большинство – 91,2 % больных, что свидетельствует о выполнении действующих в РФ рекомендаций и доступности трастузумаба.

Постнеoadъювантная терапия

Предыдущая публикация [22] была посвящена режимам НАТ, используемым в РФ. В части опроса, относящейся к постнеoadъювантной терапии, респондентам был задан вопрос о системах патологоанатомической оценки остаточной опухоли. Так, 65 % опрошенных ответили, что в их учреждениях используется система RCB, в 20 % учреждений до сих пор используют шкалу оценки по Лавниковой, 6 % экспертов указали, что в от-

Намерение назначать схему с трастузумаб эмтанзином в ПНАДТ (при HER2+ РМЖ)



База врачей: 2023 n=49

Рисунок 1. Назначение трастузумаба эмтанзина в постнеoadьювантном режиме лечения HER2-положительного РМЖ. Сравнение реальной клинической практики и предпочтений экспертов, вне имеющихся ограничений (мнение экспертов, принявших участие в опросе).

вете гистолога указано лишь наличие или отсутствие pCR (полного патоморфологического ответа) без указания на систему оценки, а 8 % опрошенных затруднились ответить.

Оценивая эффективность НАХТ, респондентам было предложено распределить пациентов по индексу остаточной опухолевой нагрузки (система RCB). Оказалось, что RCB-0 (pCR) достигнуто в 45 %, RCB-I – 24 %, RCB-II – 16 %, RCB-III 13 %, в 2 % оценка не произведена.

По объединенным данным респондентов 65 % больных, получавших в неоадьювантных режимах комбинацию трастузумаб + пертузумаб, достигли патоморфологической регрессии по RCB-0-I, или III–IV степень по классификации Лавниковой. Абсолютное большинство таких пациентов в постнеoadьювантном режиме продолжили терапию трастузумабом – 73 %, 15 % – продолжили двойную анти-HER2 терапию трастузумаб + пертузумаб, терапия трастузумабом эмтанзином была назначена в 12 % наблюдений.

Несмотря на отсутствие прямого указания в клинических рекомендациях, 15 % пациентов с выраженным патоморфологическим ответом (RCB-0-I) продолжили получать в адьювантном режиме двойную анти-HER2 терапию. В своих комментариях доктора указали, что считают схему с пертузумабом более эффективной, особенно для пациентов с исходно неоперабельными стадиями болезни – так ответили 56 % респондентов, 25 % считают утверждение верным и при первично операбельных опухолях. Около 60 % экспертов подчеркнули, что имели возможность использовать пертузумаб в адьювантном режиме.

Больным, имевшим остаточную опухоль RCB-II–III или 0-II по Лавниковой, в большинстве случаев назначалась постнеoadьювантная терапия трастузумабом эмтанзином – 68 %, 23 % – продолжили терапию с трастузумабом, 9 % – в режиме трастузумаб + пертузумаб. Для сравнения: в 2021 году только 24 % больных с такими характеристиками остаточной опухоли проводилась постнеoadьювантная терапия T-DM1.

Обсуждая причины «неназначения» трастузумаба эмтанзина в постнеoadьювантных режимах, большинство специалистов отметили различные сложности в обеспечении, около четверти докторов сочли лучшим оставить применение препарата на случай «ухудшения ситуации». 29 % респондентов считают проведение схем с трастузумабом +/- пертузумабом достаточно эффективным, несмотря на низкий патоморфологический ответ после НАТ.

Важно отметить высокую приверженность к терапии T-DM1. Среди пациентов, кому была назначена адьювантная терапия трастузумабом эмтанзином, 97 % полностью завершили 14 запланированных циклов.

В ходе опроса доктора признали, что имели определенные ограничения для назначения трастузумаба эмтанзина, в реальной клинической практике препарат был назначен 34 % больным в постнеoadьювантном режиме, хотя реальные потребности были оценены в 43 %. Экспертам были представлены профили пациентов для определения тактики постнеoadьювантной терапии. Предлагалось оценить одни и те же клинические ситуации с позиции рутинной практики специалиста и указать, каковы были бы назначения в отсутствии каких-либо ограничений. Частота назначений T-DM1 в реальной клинической практике достоверно не отличалась

от намерений докторов при остаточной опухоли RCB-II–III, различия колебались около 4%. Наибольшие расхождения отмечены для группы пациентов с остаточной опухолью в лимфатических узлах, вне зависимости от режима неоадьювантной терапии. Так при урN1 эксперты готовы расширить назначения на 14–16%, а для пациентов с урN2, не получавших в неоадьюванте пертузумаб, число назначений может быть повышено на 18% (рис. 1).

Решающими факторами для назначения трастузумаба эмтанзина в постнеоадьювантной терапии эксперты назвали наличие остаточной инвазивной опухоли после НАТ, вне зависимости от системы оценки степени патоморфоза (61%), показатель остаточной опухолевой нагрузки (59%), метастатическое поражение лимфатических узлов (37%), доступность же препаратов не относилась к лидирующим аспектам, однако 31% отметили и данный фактор в определении тактики лечения.

Обсуждение полученных результатов

Бесспорно, данное исследование имеет ряд ограничений, в первую очередь, связанных с определенной субъективизацией представленной респондентами информации. Возможны некоторые различия трактовки сформулированных вопросов, сложности статистической обработки полученных результатов. С целью минимизации расхождений и получения объективной картины в настоящем опросе принимали участие только заведующие отделением или их заместители, непосредственно принимающие участие в определении тактики лечения и обладающие полной информацией о популяции больных, получающих терапию в лечебном учреждении.

Отмечен явный позитивный тренд в пользу назначения НАТ при локализованных формах HER2-положительного рака молочной железы. Основной причиной «неназначения» НАТ является неадекватное стадирование болезни на дооперационном этапе, выявление пораженных л/узлов только при послеоперационном гистологическом исследовании. В данном аспекте мы видим очень разнородные данные по регионам РФ. 72% респондентов отмечают, что в их учреждении такие расхождения встречаются с частотой, превышающей 10% случаев в год. Таким образом тщательное обследование на этапе постановки диагноза должно стать одним из приоритетных направлений в развитии онкологической службы.

Другим важным вопросом диагностики остается унификация системы оценки степени патоморфологического регресса опухоли. К настоящему моменту на систему оценки RCB, признанной международными стандартами [23], перешли лишь 65% учреждений страны. 20% до сих пор используют классификацию Лавниковой [24], исходно не предусмотренную для оценки лекарственно-го патоморфоза. Это затрудняет оценку эффективности терапии, коммуникацию между медицинскими учреждениями и может влиять на эффективность назначаемого в постнеоадьювантном режиме лечения.

Пациенты, не достигшие полного патоморфологического регресса опухоли после НАХ, имеют самый неблагоприятный прогноз [19–20]. По данным различных

исследований, до 40% таких больных в будущем столкнутся с рецидивом заболевания. Выбор наиболее эффективной схемы постнеоадьювантной терапии – крайне важный клинический вопрос, от решения которого зависит снижение смертности от HER2-положительного РМЖ. На сегодняшний день самой эффективной стратегией является использование трастузумаба эмтанзина в постнеоадьювантном лечении больных с остаточной резидуальной опухолью. Обновленные данные исследований KATHERINE [21] демонстрируют не только существенное увеличение показателей выживаемости без инвазивного рака у пациентов, получавших терапию T-DM1, но и значимое снижение риска смерти. Постнеоадьювантная терапия трастузумабом эмтанзином у пациенток с резидуальной опухолью RCBII–III является стандартом в нашей стране. Осведомленность врачей и увеличившаяся доступность препарата привели к значимым позитивным сдвигам: так в 2021 году лишь 24% больных с остаточной резидуальной опухолью получили терапию трастузумабом эмтанзином, тогда как к 2023 году этот показатель вырос до 68%! Отрадно, что в выборе постнеоадьювантной терапии лидируют вопросы эффективности, а вопрос доступности отступает на второй план. Однако эксперты отмечают, что в отсутствие каких-либо ограничений готовы повысить число назначений препарата примерно на 20%, в первую очередь за счет пациентов с остаточной опухолью в лимфатических узлах вне зависимости от выраженности лечебного патоморфоза в первичной опухоли.

Отмечается высокая приверженность к адьювантной и постнеоадьювантной терапии HER2-позитивного РМЖ. По данным респондентов, все 14 циклов терапии трастузумабом эмтанзином завершили 97% больных. Этот процент гораздо выше, чем в регистрационном исследовании, где досрочно прекратили лечение 28,6% больных [25]. В опросе не уточнялись аспекты переносимости и редукции доз препарата. Полный курс адьювантной терапии трастузумабом +/- пертузумаб был проведен у 91,2% больных.

Выводы

Результаты проведенного в Российской Федерации опроса о выборе адьювантных и постнеоадьювантных режимов терапии HER2-положительного РМЖ демонстрируют высокую приверженность докторов к современным стандартам лечения. Важно отметить, что на первый план в выборе терапии выходят вопросы эффективности. Вопросы доступности препаратов остаются актуальными, но не носят определяющий характер.

В ходе опроса выявлены неочевидные на первый взгляд аспекты, которые могут влиять на отдаленные результаты лечения. Так, необходимо усовершенствовать первичную диагностику, в первую очередь относительно метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, для более корректной постановки диагноза и определения тактики лечения. Второй важный вопрос – унификация системы оценки патоморфологического регресса после проведенной неоадьювантной терапии, что так же способствует выбору оптимальной постнеоадьювантной терапии.

Обобщая данные двух разделов исследования, посвященных лекарственному лечению локализованных форм HER2-положительного РМЖ, отмечен явный позитивный тренд в пользу проведения НАТ с последующей постнеоадьювантной терапией с использованием современных таргетных препаратов, таких как пертузумаб и трастузумаб эмтанзин (напомним, что результаты опроса в отношении НАТ были опубликованы нами ранее [22]). Учитывая данные клинических исследований, это должно отразиться в снижении числа рецидивов и, главное, смертности от одного из самых агрессивных подтипов рака молочной железы.

Список литературы / References

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol* 2012; 22(8): 1139–50. doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00288-6
2. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–72. doi: 10.1056/NEJMoa052306
3. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673–84. doi: 10.1056/NEJMoa052122
4. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Ann Oncol*. 2018; 29(12): 2328–2333. doi: 10.1093/annonc/mdy414 13
5. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the SOLD randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(9): 1199–1206. doi:10.1001/jamaoncol.2018.138
6. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, et al; Breast Cancer Investigators of Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol*. 2015; 26(7): 1333–1340. doi:10.1093/annonc/mdv213
7. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al; PHARE trial investigators. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2019; 393(10191): 2591–2598. doi:10.1016/S0140-6736(19)30653-1
8. Niraula S, Gyawali B. Optimal duration of adjuvant trastuzumab in treatment of early breast cancer: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 173(1): 103–109. doi:10.1007/s10549-0184967-8
9. Earl H M, Hiller L, Vallier A L, et al; PERSEPHONE Steering Committee and Trial Investigators. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2019; 393(10191): 2599–2612. doi:10.1016/S0140-6736(19) 30650-6
10. Earl H M, Hiller L, Dunn J A, et al. Individual patient data meta-analysis of 5 non-inferiority RCTs of reduced duration single agent adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2 positive early breast cancer. *Ann Oncol*. 2021; 32: S 1283-S 1346. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2083
11. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. APHINITY steering committee and investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 Years' follow-up. *J Clin Oncol* 2021; JCO2001204. Feb 4. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01204
12. Swain S, Baselga J, Kim S, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 724–734. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513.
13. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, et al. VP6–2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up. *Annals of Oncology*. 2022; 33(9): 986–987. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.009
14. Gnant M, Harbeck N, & Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: a brief summary of the consensus discussion about escalation and de-escalation of primary breast cancer treatment. *Breast Care*. 2017; 12(2): 101–106. https://doi.org/10.1159/000475698
15. Zhang J, Yu Y, Lin Y, 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;17588359211006948. doi: 10.1177/17588359211006948
16. Gennari A, André F, Barrios C, H., et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology*. 2021; 32(12): 1475–1495. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019
17. 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; 384(9938): 164–172. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8
18. Von Minckwitz G, Huang C. S., Mano M. S., et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380(7): 617–628. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
19. Spring L M, Fell G, Arfe A, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(12):2838–2848. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
20. 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.
21. Loibl S, Mano M, Untch M, et al. Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis. Presented at: 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5–9, 2023; San Antonio, TX. Abstract GS03–12. https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/oncology/sabcs-2023/SABCS-2023-presentation-loibl-phase-iii-study-of-adjuvant-ado.pdf
22. Артамонова Е. В., Лубенникова Е. В. Оптимальный выбор неоадьювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы. Анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. – Медицинский алфавит 2023 (27) – серия Диагностика и онкотерапия 2023, № 3 – С. 7–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-7–12
23. Artamonova E. V., Lubennikova E. V. Optimal choice of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. Analysis of doctors' preferences in the Russian Federation. – Medical alphabet 2023 (27) – series Diagnostics and oncology 2023, No. 3 – P. 7–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-7–12
24. Sejbén, A., Köszö, R., Kahán, Z., et al. Examination of tumor regression grading systems in breast cancer patients who received neoadjuvant therapy. *Pathology & Oncology Research* 2020;26: 2747–2754. https://doi.org/10.1007/s12253-020-00867-3
25. Лавникова, Г. А. (1979). Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. М.: Методические рекомендации, 1–13.
26. Lavinikova, G. A. (1979). Histological method for quantitative assessment of therapeutic tumor damage. M.: Methodological recommendations, 1–13.
27. Molinelli, C., Parisi, F., Razeti, M. G., et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) as adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: safety and efficacy. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2021; 21(3): 241–250. https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1857243

Статья поступила / Received 29.02.24
Получена после рецензирования / Revised 15.03.24
Принята в печать / Accepted 15.03.24

Сведения об авторах

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

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

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

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

Для цитирования: Лубенникова Е. В., Артамонова Е. В. Выбор адьювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы в реальной клинической практике: анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. *Медицинский алфавит*. 2024; (7): 7–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-7-12

About authors

Lubennikova Elena V., PhD Med, senior researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹, 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

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

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

For citation: Lubennikova E. V., Artamonova E. V. Choice of adjuvant therapy for HER2-positive breast cancer in real clinical practice: analysis of physician preferences in the Russian Federation. *Medical alphabet*. 2024; (7): 7–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-7-12



Роль митомидина в лечении первичного местно-распространенного *BRCA1*-ассоциированного трижды-негативного рака молочной железы

Д. А. Еналдиева¹, П. В. Криворотько¹, Е. Н. Имянитов^{1,2}, Р. В. Донских¹, А. П. Соколенко^{1,2}, В. О. Азаова², Н. С. Амиров¹, Я. И. Бондарчук¹, В. Е. Левченко¹, Д. Г. Ульрих^{2,3}, В. Ф. Семиглазов¹

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

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

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *BRCA1*-ассоциированный трижды-негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) – один из самых агрессивных подтипов РМЖ. В то же время, карциномы, развивающиеся у носительниц мутаций *BRCA1*, характеризуются крайне высокой чувствительностью к ДНК-повреждающей химиотерапии. Митомидин С отдельно или в сочетании с препаратами платины уже продемонстрировал многообещающие результаты в лечении *BRCA*-ассоциированного рака яичников (РЯ) и метастатической формы РМЖ. В данной статье мы представляем результаты ретроспективного исследования, направленного на сравнение стандартных неоадьювантных схем химиотерапии (НАХТ) с режимами на основе митомидина при первичном местно-распространенном *BRCA1*-ассоциированном ТНРМЖ.

Цель исследования – определить эффективность комбинации митомидина и соединений платины при проведении неоадьювантной терапии у пациентов с первичным местно-распространенным *BRCA1*-ассоциированным ТНРМЖ.

Материалы и методы. В исследование включено 89 больных с диагнозом первичный местно-распространенный *BRCA1*-ассоциированный ТНРМЖ. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от проводимой терапии: 1) 4 цикла антрациклина и циклофосфамида с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела ($n = 48$) (AC + T), 2) 4 цикла антрациклина и циклофосфамида с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела и карбоплатина ($n = 27$) (AC + TCbP), 3) митомидин С плюс препарат платины с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела ($n = 14$) (MP + T). Сравнивали частоту достижения полного патоморфологического ответа (pCR).

Результаты. Частота pCR в группе MP + T составила 10/14 (71 %). У пациенток с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ, которые получали в качестве НАХТ схемы AC + T и AC + TCbP, частота pCR составила 17/48 (35 %) и 19/27 (70 %), соответственно. Различия в частоте pCR между митомидин-содержащей терапией и стандартной схемой AC + T было статистически достоверным ($p = 0.03$); частота регрессов была сопоставима с частотой в группе AC + TCbP. В течение 20-месячного периода наблюдения в группе MP + T рецидивов зарегистрировано не было. Рецидивы были более частыми в группе AC + T по сравнению с группой AC + TCbP (16/48 (33 %) против 1/27 (4 %), $p = 0.003$, точный критерий Фишера). Профиль токсичности режима, содержащего митомидин, включал гематологические нежелательные явления, наиболее частыми из которых были анемия и лейкопения. По сравнению со стандартными схемами тошнота была значительно менее выражена. Ни один пациент не сообщил об алопеции при использовании данного режима.

Выводы. Добавление митомидина С к неоадьювантной терапии *BRCA1* – ассоциированного ТНРМЖ может быть перспективным вариантом лечения этой категории больных и заслуживает дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мутация *BRCA1/2*; трижды-негативный рак молочной железы; препараты платины; полный патоморфологический регресс; неоадьювантная химиотерапия

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22–15–0266).

Соблюдение прав пациентов. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Mitomycin C in the treatment of early triple-negative locally advanced *BRCA*-associated breast cancer

D. A. Enaldieva¹, P. V. Krivorotko¹, E. N. Imyanitov^{1,2}, R. V. Donskikh¹, A. P. Sokolenko^{1,2}, V. O. Azaova², N. S. Amirov¹, Ya. I. Bondarchuk¹, V. E. Levchenko¹, D. G. Ulrich^{2,3}, V. F. Semiglazov¹

¹N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

³Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Rationale. *BRCA1* associated triple-negative breast cancer (TNBC) is one of the most aggressive subtypes of breast cancer. At the same time, carcinomas that develop in carriers of *BRCA1* mutations are characterized by extremely high sensitivity to DNA-damaging chemotherapy. Mitomycin C alone or in combination with platinum agents has already demonstrated promising results in the treatment of *BRCA*-associated ovarian cancer (OC) and metastatic breast cancer. In this article, we present the results of a retrospective study aimed at comparing standard neoadjuvant chemotherapy regimens (NACT) with mitomycin-based regimens for primary locally advanced *BRCA1*-associated TNBC.

The aim of the study is to determine the effectiveness of the combination of mitomycin and platinum compounds during neoadjuvant therapy in patients with primary locally advanced *BRCA1* – associated TNBC.

Materials and methods. The study included 89 patients diagnosed with primary locally advanced *BRCA1*-associated TNBC. Patients were divided into three groups depending on the therapy: 1) 4 cycles of anthracycline and cyclophosphamide followed by 12 weekly injections of paclitaxel ($n = 48$) (AC + T), 2) 4 cycles of anthracycline and cyclophosphamide followed by 12 weekly injections of paclitaxel and carboplatin ($n = 27$) (AC + TCbP), 3) mitomycin C plus platinum followed by 12 weekly injections of paclitaxel ($n = 14$) (MR + T). Pathological complete response (pCR) rates were compared.

Results. The pCR rate in the MP+T group was 10/14 (71%). In patients with BRCA1-associated breast cancer who received AC + T and AC + TCbP regimens as NACT, the pCR rate was 17/48 (35%) and 19/27 (70%), respectively. The difference in pCR rate between mitomycin-containing therapy and the standard AC + T regimen was statistically significant ($p = 0.03$); the frequency of regressions was comparable to the frequency in the AC + TCbP group. During the 20-month follow-up period, no relapses were observed in the MR + T group. Relapses were more frequent in the AC + T group compared with the AC + TCbP group (16/48 (33%) vs 1/27 (4%), $p = 0.003$, Fisher's exact test). The toxicity profile of the mitomycin-containing regimen included hematologic adverse events, the most common of which were anemia and leukopenia. Compared to standard regimens, nausea was significantly less pronounced. No patients reported alopecia with this regimen.

Conclusions. The addition of mitomycin C to neoadjuvant therapy for BRCA1-associated TNBC may be a promising treatment option for this category of patients and merits further study.

KEYWORDS: BRCA1/2 mutation; triple-negative breast cancer; platinum preparations; complete pathomorphological regression; neoadjuvant chemotherapy

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

Funding. This study has been supported by the Russian Science Foundation (grant No 22–15–0266)

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients signed written informed consent to participate in the study.

Введение

Трижды-негативный рак молочной железы (ТНПМЖ) представляет собой особый клинико-биологический подтип рака молочной железы (РМЖ), характеризующийся отсутствием экспрессии эстрогеновых (ER), прогестероновых (PR) и рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 (HER2), высоким метастатическим потенциалом и склонностью к ранним рецидивам или прогрессированию [1, 2].

Отличительной чертой данного фенотипа РМЖ является его частое развитие у носителей патогенных вариантов *BRCA1*. Одной из многочисленных функций гена *BRCA1* является регуляция дифференцировки стволовых клеток в эстроген-зависимые люминальные предшественники. Повреждения *BRCA1* сопровождаются нарушением экспрессии эстрогеновых рецепторов, которое лежит в основе развития *трижды-негативного фенотипа* [3].

По сравнению с другими фенотипами РМЖ, больные с ТНПМЖ имеют высокую вероятность рецидива, а уровень смертности составляет 40% в течение первых 5 лет после постановки диагноза [4]. Отдаленные метастазы чаще всего возникают на третьем году после постановки диагноза [5].

Лечение больных с трижды-негативными карциномами имеет некоторые ограничения. Отсутствие экспрессии ER, PR, HER2 делает проведение гормонотерапии и анти-HER2-таргетной терапии неэффективной. Таким образом, химиотерапия является основным методом лечения ТНПМЖ. Предполагается, что использование стандартных схем химиотерапии при лечении ТНПМЖ, ассоциированного с дефицитом гена *BRCA1*, имеет значительно более высокий уровень достижения полного патоморфологического регресса (pCR), чем при гормон-позитивном статусе РМЖ, что коррелирует с улучшенным отдаленным прогнозом при ТНПМЖ [6, 7].

С каждым годом в научной сети появляется все больше доказательств в пользу того, что *BRCA1*-ассоциированные трижды-негативные карциномы молочной железы лучше отвечают на системную терапию ДНК-повреждающими препаратами, например, доксорубицином, производными платины или митомицином.

Стандартной схемой системной химиотерапии при лечении пациенток-носителей мутаций *BRCA1* при ТНПМЖ является антрациклин-таксановый режим. Механизм цитотоксического действия антрациклинов заключается в нарушении матричных функции ДНК и ингибировании топоизомеразы-II. В целом ряде исследований продемонстрировано, что у носителей мутаций *BRCA1/2* использование

стандартной антрациклин-таксановой схемы коррелирует с более высокой частотой pCR по сравнению со спорадическими трижды-негативными раками [8, 9, 10, 11].

Одним из важнейших компонентов системной терапии при лечении ТНПМЖ являются препараты таксанового ряда, увеличивающие продукцию фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1, что обуславливает прямой цитотоксический эффект данной группы препаратов [12]. Однако, по некоторым данным, дефицит функции *BRCA1* может снижать таксан-опосредованный апоптоз [13]. Тем временем, в исследовании Burness и соавт. [6] сообщается о 8% случаях достижения pCR на фоне применения монотерапии таксанами в неoadъювантном режиме у больных РМЖ с мутациями в гене *BRCA1*.

На сегодня антрациклин-таксановый режим по-прежнему остается начальным этапом лечения пациентов с *BRCA1*-ассоциированным ТНПМЖ. Тем не менее, заинтересованность онкологов в достижении pCR и улучшении отдаленных результатов стимулирует изучение новых возможностей системной терапии РМЖ. Одним из последних достижений стало использование производных платины, обладающих способностью образовывать сшивки с пуриновыми основаниями ДНК, вызывая ее повреждение, что в свою очередь, индуцирует апоптоз в опухолевых клетках с нарушенной ДНК-репарацией. В работах Byrski T. [14, 15, 16] и Silver D [17] применение цисплатина привело к значимой частоте pCR (от 80% до 90%). Безусловно, столь положительные результаты заслуживают высокого внимания. Вместе с тем, нельзя забывать о факте высокого риска нефротоксического эффекта цисплатина.

Платиновый компаунд следующего поколения – карбоплатин – по сравнению с цисплатином имеет практически равную эффективность и меньшее количество побочных эффектов. У пациенток с ТНПМЖ – носителей мутаций *BRCA1* комбинация паклитаксела и карбоплатина оказалась весьма эффективной: так, показано, что добавление карбоплатина к паклитакселу после проведенного антрациклинового курса у этой категории пациентов сопровождается более высокой частотой pCR по сравнению с бесплатиновым режимом НАХТ и коррелирует с увеличенной выживаемостью без прогрессирования [18, 19].

В поисках новых вариантов лечения пациенток – носительниц мутаций *BRCA1/2* с первичным местно-распространенным ТНПМЖ, увеличивающих достижение pCR и тем самым улучшающих отдаленные результаты, на базе

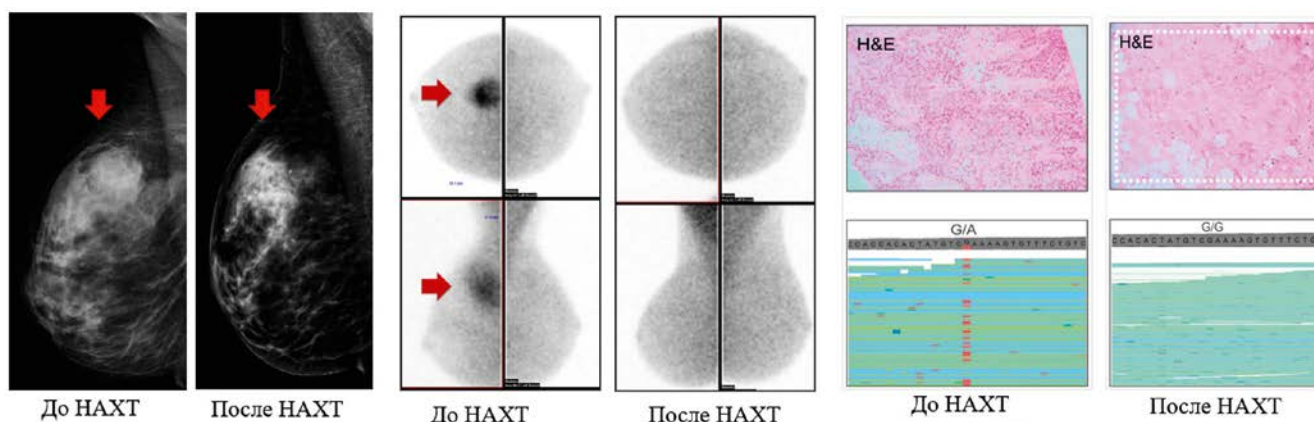


Рисунок 1. А. Маммографический регресс опухоли молочной железы после НАХТ МР + Т; В. Метаболический регресс опухоли после НАХТ МР + Т; С. Полный патоморфологический регресс после НАХТ МР + Т, сопровождающийся полной элиминацией опухоль-ассоциированной мутации TP53 в остаточных тканях

Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н. Н. Петрова МР РФ в настоящее время проводится исследование по применению комбинации митомидина и препарата платины в НАХТ. Противоопухолевый антибиотик митомидин не входит в стандарт лечения первичного местно-распространенного РМЖ. Биологическая активность митомидина проявляется в способности образовывать как межцепочечные, так и внутрицепочечные поперечные связи ДНК. Ранее митомидин С применялся для лечения метастатической формы рака молочной железы (мРМЖ) [20, 21]. Кроме того, продемонстрировано успешное применение митомидина для лечения *BRCA1/2* – ассоциированного рака яичника. В исследовании Gorodnova et al. у пациенток, которые получали схему митомидин С и цисплатины, было достигнуто 2/12 (17%) полных патоморфологических ответа. Для сравнения, у 71 пациентки, которые получали стандартные схемы платиносодержащей предоперационной терапии, не было зарегистрировано ни одного случая полного патоморфологического регресса [22, 23].

Цель

Цель представленной работы – выполнить ретроспективный анализ эффективности использования комбинации митомидина и соединений платины при проведении неоадьювантной терапии у пациентов с первичным местно-распространенным *BRCA1*-ассоциированным ТНРМЖ.

Материалы и методы

В исследование включено 89 пациенток с диагнозом первичный местно-распространенный *BRCA1*-ассоциированный ТНРМЖ, которые проходили лечение в период с 2016 по 2023 г. на базе отделения опухолей молочной железы НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от проводимой терапии: 1) 4 цикла антрациклина и циклофосфамида с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела ($n = 48$) (АС + Т), 2) 4 цикла антрациклина и циклофосфамида с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела и карбоплатина ($n = 27$) (АС + ТСбР), 3) митомидин С плюс препарат платины с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела ($n = 14$) (МР + Т). Сравнивали частоту

достижения полного патоморфологического ответа (pCR) (рис. 2). Характеристика пациенток из экспериментальной группы МР + Т представлена в таблице 1.

Для сравнения групп в отношении бинарных показателей использовался точный тест Фишера.

Результаты

В группе пациентов, получивших стандартную НАХТ по схеме АС + Т, было зарегистрировано 17/48 (35%) pCR (рис. 2). Частичный патоморфологический регресс (pPR) наблюдался в 31/48 (64,6%) случаев. Пациенты, которые не достигли pCR, имели неблагоприятный прогноз: частота рецидивов у пациенток с pCR и pPR достоверно отличалась и составила 2/17 (11,8%) и 14/31 (45,2%), соответственно ($p = 0,026$, точный тест Фишера).

Группа пациентов, получивших АС + ТСбР, имела лучшие показатели регресса на фоне НАХТ. Частота pCR составила 19/27 (70%) случаев (рис. 2). У этих пациенток в течение 5-летнего периода наблюдения не было зарегистрированного ни одного случая рецидива. В группе пациентов, не достигших pCR (8/27 (29,6%)), в дальнейшем был зарегистрирован 1 (12,5%) случай рецидива.

В группе МР + Т также наблюдалась высокая частота pCR при удовлетворительном профиле токсичности (табл. 1, рис. 1, рис. 2). У 10/14 (71%) пациенток был зарегистрирован pCR, и при последующем 20-месячном

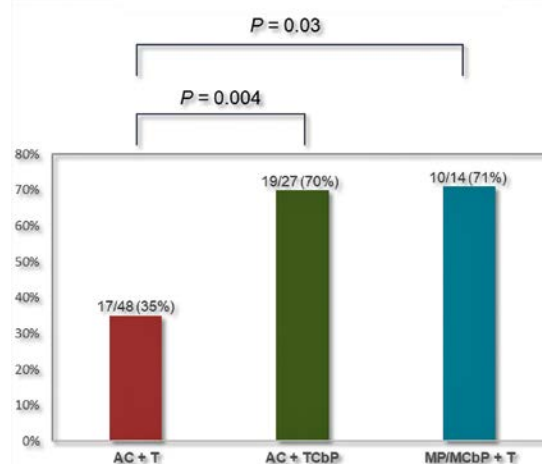


Рисунок 2. Частота pCR в разных группах лечения.

Таблица 1
Характеристика пациентов, получающих МР+Т

№	BRCA1 мутация	cTNM	Характеристика опухоли	RECIST	Патоморфологический регресс	Токсичность
1	C 61G	T2N1M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–75%	PR	Miller&Payne 2, RCB class-II, RCB index 1.772, ypT1bN0	тошнота – I анемия – I
2	c.5266dupC	T2N0M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–95%	PR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I анемия – IV лейкопения – III тромбоцитопения – IV
3	c.5266dupC	T2N1M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–70%	PR	RCB class-II, RCB index 2.399, ypT1bN1a	тошнота – II рвота – I анемия – IV лейкопения – III тромбоцитопения – IV acute renal damage- IV
4	R 1751X	T2N3M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–95%	PR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – II анемия – II лейкопения – II
5	c.5266dupC	T2N0M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–50%	PR	RCB class-II, RCB index 2.024	тошнота – II рвота – II анемия – II лейкопения – III тромбоцитопения – II Острое поражение почек – III
6	c.5266dupC	T2N0M0	NST G2, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–15%	PR	Miller&Payne 3, RCB class – II, RCB index 1.606, ypT1cN0	тошнота – I анемия – II лейкопения – II тромбоцитопения – II
7	c.5266dupC	T2N0M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–80%	CR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I анемия – IV лейкопения – III тромбоцитопения – III
8	c.5266dupC	T2N3M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–85%	CR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I
9	C 61G	T2N0M0	NST G2, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–90%	CR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I анемия – II
10	c.5266dupC	T2N0M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–50%	CR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I
11	c.5382insC	T2N2M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–95%	PR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I анемия – II
12	c.5382insC	T2N0M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–50%	CR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I
13	c.5382insC	T2N1M0	NST G3, ER – 0, PR – 5, HER2neu 1+, Ki67–80%	CR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I анемия – I
14	300T<G	T2N1M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–55%	CR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I анемия – I

Примечание. RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) – критерии оценки ответа солидных опухолей; PR – частичный ответ; CR – полный ответ; SD – стабилизация.

наблюдении не было зарегистрированного ни одного случая рецидива или прогрессирования заболевания. Различия в частоте pCR между митомидин-содержащей терапией и стандартной схемой AC + T было статистически достоверным ($p = 0.03$, точный тест Фишера); частота полных регрессов была сопоставима с частотой в группе AC + TCbP. Профиль токсичности режима, содержащего митомидин, включал гематологические нежелательные явления, наиболее частыми из которых были анемия и лейкопения. По сравнению со стандартными схемами тошнота была значительно менее выражена. Ни один пациент не сообщил об алопеции при использовании данного режима (табл. 1).

Обсуждение

Результаты данного ретроспективного анализа демонстрируют, что платиносодержащие режимы предоперационной системной терапии у пациенток с BRCA1-ассоциированными трижды-негативными карциномами молочной железы, более эффективны в отношении достижения полного патоморфологического регресса, чем

стандартная платиновая схема. В этом исследовании в обеих «платиновых» группах – AC + TCbP и МР + Т – зарегистрирована высокая частота pCR (70 %), которая достоверно превышала таковую в группе AC + T. Показано, что экспериментальная схема МР + Т превосходит стандартный режим НАХТ в отношении частоты pCR и сравнима по эффективности с режимом AC + TCbP у пациенток с наследственными мутациями BRCA1.

Рецидивы были более частыми в группе AC + T по сравнению с группой AC + TCbP (16/48 (33 %) против 1/27 (4 %), $p = 0,003$, точный тест Фишера).

Отметим, что пациенты, не достигшие pCR по ряду причин, в частности из-за развития нежелательных явлений в виде гематологической токсичности (лейкопения, нейтропения), гепатотоксичности (гипертрансаминаземия), имеют плохой отдаленный прогноз. Рецидивы при достижении pPR были более частыми в группе AC + T по сравнению с группой AC + TCbP (14/31 (45 %) против 1/8 (12,5 %), $p = 0,12$).

В течение 20-месячного периода наблюдения в группе МР + Т рецидивов не было. Профиль токсичности данного

режима, включающий гематологические нежелательные явления, такие как анемия, лейкопения, тромбоцитопения, не превышает допустимые нормы. По сравнению со стандартными схемами тошнота была значительно менее выражена. Алопеция – самый пагубный психологический триггер для любой женщины, болеющей РМЖ – не был зарегистрирован ни у одной пациентки, проходившей этап применения митомицина в сочетании с препаратом платины.

Заключение

Добавление митомицина к неoadъювантной системной терапии первичного местно-распространенного *BRCA1*-ассоциированного ТНРМЖ может быть перспективным вариантом лечения этой категории больных и заслуживает дальнейшего изучения.

Список литературы/ References

1. Khosravi-Shahi P. Metastatic triple negative breast cancer: Optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies / P. Khosravi-Shahi, L. Cabezon-Gutiérrez, S. Custodio-Cabello // *Asia Pac J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 14 (1). – P. 32–39.
2. Jiang Y. Genomic and Transcriptomic Landscape of Triple-Negative Breast Cancers: Subtypes and Treatment Strategies / Y. Jiang, D. Ma, C. Suo, J. Shi et al. // *Cancer Cell.* – 2019. – Vol. 35 (3). – P. 428–440.
3. Palomba G., Budroni M., Olmeo N., et al. (2014). Triple-negative breast cancer frequency and type of BRCA mutation: Clues from Sardinia. *Oncology letters*, 7(4), 948–952.
4. Dent R., Trudeau M., Pritchard K., et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4429–4434. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045
5. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008;113(10):2638–2645. doi:10.1002/cncr.23930
6. Burness ML, Obeid OI, Olopade OI. Triple negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers with a complete radiologic response to neoadjuvant paclitaxel: a case report. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(2):e155–e158. doi:10.1016/j.clbc.2014.08.006
7. Jwa E, Shin KH, Kim JY, et al. Locoregional Recurrence by Tumor Biology in Breast Cancer Patients after Preoperative Chemotherapy and Breast Conservation Treatment. *Cancer Res Treat.* 2016;48(4):1363–1372. doi:10.1413/crt.2015.456
8. Arun B, Bayraktar S, Liu DD, et al. Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers: a single-institution experience. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3739–3746. doi:10.1200/JCO.2011.35.2682

Сведения об авторах

Еналдиева Диана Артуровна, врач-онколог, аспирант научной лаборатории молекулярной онкологии. E-mail: dianaenaldieva932@gmail.com. SPIN-код: 2372–3622. ORCID: 0000–0002–2773–3111

Криворотко Петр Владимирович, д.м.н., в.н.с., зав. отделением опухолей молочной железы¹. E-mail: dr.krivorotko@mail.ru. ORCID: 000–0002–4898–9159

Имянитов Евгений Наумович, д.м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. научным отделом биологии опухолевого роста¹, зав. кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики². E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. ORCID: 0000–0003–4529–7891

Донских Роман Владимирович, к.м.н., зам. главного врача по медицинской части¹. E-mail: Rdonskih@rambler.ru. ORCID: 0000–0002–9391–5327

Соколенко Анна Петровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела биологии опухолевого роста¹, доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики². E-mail: annasokolenko@mail.ru. ORCID: 0000–0001–6304–1609

Азаова Валерия Олеговна, студент медико-профилактического факультета². E-mail: Azaovavmspb@yandex.ru

Амиров Николай Сергеевич, врач-онколог, аспирант отделения опухолей молочной железы¹. ORCID: 0000–0002–2421–3284; E-mail: amirovni17@gmail.com

Бондарчук Яна Игоревна, врач-онколог, аспирант отделения опухолей молочной железы¹. E-mail: yana_bondarchuk_2015@mail.ru. ORCID: 0000–0002–6442–0106

Левченко Валерий Евгеньевич, аспирант отделения опухолей молочной железы¹. E-mail: levch.ve@gmail.com. ORCID: 0009–0003–6597–376X;

Улирик Дарья Глебовна, аспирант кафедры онкологии³, врач-онколог клинико-диагностического отделения². E-mail: dashaulrikh@mail.ru. ORCID: 0000–0002–1346–933X

Семиглазов Владимир Федорович, д.м.н., член-корр. РАН, проф., зав. научным отделением, гл. научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы¹. E-mail: ssemiglazov@mail.ru. ORCID: 0000–0003–0077–9619

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

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

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Еналдиева Диана Артуровна. E-mail: dianaenaldieva932@gmail.com

Для цитирования: Еналдиева Д.А., Криворотко П.В., Имянитов Е.Н., Донских Р.В., Соколенко А.П., Азаова В.О., Амиров Н.С., Бондарчук Я.И., Левченко В.Е., Улирик Д.Г., Семиглазов В.Ф. Роль митомицина в лечении первичного местнораспространенного *BRCA1*-ассоциированного триждынегативного рака молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2024; (7): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-13-17>

9. Paluch-Shimon S., Friedman E., Berger R, et al. Neo-adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in triple-negative breast cancer among BRCA1 mutation carriers and non-carriers // *Breast Cancer Res. Treat.* 2016. Vol. 157(1). P. 157–165.
10. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):169–180. doi:10.1016/S1470-2045(17)30891-4
11. Bignon L, Fricker J., Nogues C, et al. Efficacy of anthracycline/taxane-based neo-adjuvant chemotherapy on triple-negative breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers // *Breast J.* 2018. Vol. 24(3). P. 269–277.
12. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell.* 2014;25(18):2677–2681. doi:10.1091/mbc.E14-04-0916
13. Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, Pusztai L, Nitz U, Harbeck N. Trainoi negativny rak molochnoi zhelezy – tekushchee sostoyanie i budushchie napravleniya. *Enn Onkol.* 2009 g.; 20: 1913–1927.
14. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(2):359–363. doi:10.1007/s10549-008-0128-9
15. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):375–379. doi:10.1200/JCO.2008.20.7019
16. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(2):359–363. doi:10.1007/s10549-008-0128-9
17. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1145–1153. doi:10.1200/JCO.2009.22.4725
18. Laibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, Huober J, Golshan M, von Minckwitz G, Maag D, Sullivan D, Wolmark N, McIntyre K, Ponce Lorenzo JJ, Metzger Filho O, Rastogi P, Symmans WF, Liu X, Geyer CE Jr. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Apr;19(4):497–509. doi:10.1016/S1470-2045(18)30111-6. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29501363
19. Zhang J, Yao L, Liu Y, et al. Impact of the addition of carboplatin to anthracycline-taxane-based neoadjuvant chemotherapy on survival in BRCA1/2-mutated triple-negative breast cancer. *Int J Cancer.* 2021;148(4):941–949. doi:10.1002/ijc.33234
20. Maisano R, Caristi N, Mare M, et al. Mitomycin C plus capecitabine (mixe) in anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. A multicenter phase II study. *Anticancer Res.* 2007;27(4C):2871–2875.
21. Holánek M, Bilek O, Nenutil R, et al. Effectiveness of Neoadjuvant Therapy with Platinum-Based Agents for Patients with BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations – A Retrospective Analysis of Breast Cancer Patients Treated at MMCI Brno. *Zhodnocení účinnosti neoadjuvantní chemoterapie s platinovým derivátem u pacientek se zárodečnou mutací v genech BRCA1 a BRCA2 – retrospektivní analýza souboru pacientek s karcinomem prsu léčených v MOU Brno.* *Klin Onkol.* 2019;32(Supplementum2):31–35. doi:10.14735/amko2019S31
22. Gorodnova TV, Kotiv KB, Ivantsov AO, et al. Efficacy of Neoadjuvant Therapy With Cisplatin Plus Mitomycin C in BRCA1-Mutated Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(8):1498–1506. doi:10.1097/JG.C.0000000000001352
23. Gorodnova TV, Sokolenko AP, Kondratiev SV, et al. Mitomycin C plus cisplatin for systemic treatment of recurrent BRCA1-associated ovarian cancer. *Invest New Drugs.* 2020;38(6):1872–1878. doi:10.1007/s10637-020-00965-8

Статья поступила / Received 05.02.24
Получена после рецензирования / Revised 19.02.24
Принята в печать / Accepted 19.02.24

About authors

Enaldieva Diana A., oncologist, graduate student, research fellow at the Scientific Laboratory of Molecular Oncology¹. E-mail: dianaenaldieva932@gmail.com. SPIN code: 2372–3622. ORCID: 0000–0002–2773–3111

Krivorotko Petr V., DM Sci (habil.), leading researcher, head of Breast Tumors Dept. E-mail: dr.krivorotko@mail.ru. ORCID: 000–0002–4898–9159

Imyanitov Evgeniy N., DM Sci (habil.), corresponding member of Russian Academy of Sciences, professor, chief researcher, leader of Science Dept of Tumor Growth Biology¹, head of Dept of General and Molecular Medical Genetics². E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. ORCID: 0000–0003–4529–7891

Donskih Roman V., PhD Med, deputy chief physician for medicine¹. E-mail: Rdonskih@rambler.ru. ORCID: 0000–0002–9391–5327

Sokolenko Anna P., PhD Med, researcher at Dept of Biology of Tumor Growth¹, associate professor at Dept of General and Molecular Medical Genetics. ORCID: 0000–0001–6304–1609; E-mail: annasokolenko@mail.ru

Azaova Valeria O., student of the Medical and Preventive faculty². E-mail: Azaovavmspb@yandex.ru

Amirov Nikolay N., oncologist, research fellow at Breast Tumors Dept¹. ORCID: 0000–0002–2421–3284; e-mail: amirovni17@gmail.com

Bondarchuk Yana Ig., oncologist, research fellow at Breast Tumors Dept¹. E-mail: yana_bondarchuk_2015@mail.ru. ORCID: 0000–0002–6442–0106

Levcheko Valerii E., research fellow at Breast Tumors Dept¹. E-mail: levch.ve@gmail.com. ORCID: 0009–0003–6597–376X

Ulrikh Daria G., postgraduate student at Dept of Oncology³, oncologist of Clinical Diagnostic Dept¹. E-mail: dashaulrikh@mail.ru. ORCID ID – 0000–0002–1346–933X

Semiglazov Vladimir F., DM Sci (habil.), corresponding member of the Russian Academy of Sciences, professor, chief researcher, leader of Science Dept¹. E-mail: ssemiglazov@mail.ru. ORCID: 0000–0003–0077–9619

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

³ Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Enaldieva Diana A. E-mail: dianaenaldieva932@gmail.com

For citation: Enaldieva D.A., Krivorotko P.V., Imyanitov E.N., Donskih R.V., Sokolenko A.P., Azaova V.O., Amirov N.S., Bondarchuk Ya.I., Levchenko V.E., Ulrikh D.G., Semiglazov V.F. Mitomycin C in the treatment of early triple-negative locally advanced BRCA-associated breast cancer. *Medical alphabet*. 2024; (7): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-13-17>

Эффективность комбинации лenvатиниба и эверолимуса при метастатическом почечно-клеточном раке у больных с резистентностью к таргетному лечению в реальной клинической практике: обзор и клинические случаи

Р. Р. Рахимов¹, А. В. Султанбаев¹, К. В. Меньшиков^{1,2}, А. Ф. Насретдинов¹,
Ш. И. Мусин¹, О. Н. Липатов^{1,2}, В. А. Сураваткин¹

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа,

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

РЕЗЮМЕ

Ежегодно в мире регистрируется 400000 новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР) и 175000 летальных исходов. Доступные в настоящее время передовые методы лечения ПКР обладают меньшей токсичностью, чем ранее применявшиеся терапевтические средства, но лекарственная устойчивость по-прежнему остается клинически значимой проблемой. Лекарственная устойчивость возникает в результате ангиогенного перехода через активацию путей, которые не зависят от VEGF-мишеней большинства методов лечения первой линии. Ленватиниб с эверолимусом могут бороться с резистентностью для увеличения как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости у пациентов с метастатическим ПКР согласно проведенным клиническим исследованиям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак почки, лenvатиниб, эверолимус, таргетная терапия.

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

Финансирование. Первый автор получил гонорар за создание данной публикации. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

The effectiveness of the combination of lenvatinib and everolimus in metastatic renal cell carcinoma in patients with resistance to targeted treatment in real clinical practice

R. R. Rakhimov¹, A. V. Sultanbayev¹, K. V. Menshikov^{1,2}, A. F. Nasretdinov¹,
Sh. I. Musin¹, O. N. Lipatov^{1,2}, V. A. Suravtkin¹

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, Republic of Bashkortostan

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, Republic of Bashkortostan

SUMMARY

Every year, 400,000 new cases of renal cell carcinoma (RCC) and 175,000 deaths are registered worldwide. Currently available advanced treatments for RCC have less toxicity than previously used therapeutic agents, but drug resistance remains a clinically significant problem. Drug resistance occurs as a result of angiogenic transition through activation of pathways that do not depend on VEGF targets of most first-line treatments. Lenvatinib with everolimus can fight resistance to increase both progression-free survival and overall survival in patients with metastatic RCC according to clinical studies.

KEYWORDS: kidney cancer, lenvatinib, everolimus, targeted therapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that this publication was prepared with the financial support of Eisai.

Funding. The first author received royalties for producing this publication. The authors bear full responsibility for the content of the publication and editorial decisions.

Введение

Мнообразие терапии метастатического почечно-клеточного рака (МПКР) постоянно меняется с постоянным утверждением новых методов лечения в первой и второй линии. Предпочтительными препаратами первой линии в лечении МПКР являются ингибиторы тирозинкиназы, нацеленные на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) (сунитиниб, пазопаниб или кабозантиниб) и комбинированные ингибиторы иммунных контрольных точек (ипилимумаб плюс ниволумаб и акситиниб плюс пембролизумаб) [1–3]. Однако у значительной доли (примерно 20%) пациентов опухоли прогрессируют во время лечения первой линии и требуют последующего лечения. Было

одобрено несколько схем лечения второй линии со следующими предпочтительными вариантами: кабозантиниб, ниволумаб, лenvатиниб плюс эверолимус и акситиниб [4, 5]. Однако, учитывая изменение парадигмы лечения метастатического ПКР в пользу иммунотерапии по сравнению с таргетной терапией, одобрение терапии второй линии на основе клинических исследований с использованием различных контрольных групп и в разных препаратах первой линии терапии, а также разнообразную популяцию пациентов с точки зрения группы риска и результата патогистологии, клиницистам становится все сложнее принять решение об оптимальной терапии больных в последующих линиях лечения [6–8].

Механизм действия и клинические исследования

Пациенты, рефрактерные к терапии МКПР первой линии либо таргетной терапией, либо иммунотерапией, представляют особый интерес, поскольку у них мрачный прогноз из-за плохого ответа на последующую терапию тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ), нацеленных на VEGF, или ингибиторами mTOR. Поэтому крайне важно тщательно подбирать лечение второй и последующих линий. Обход механизмов, лежащих в основе устойчивости к ТКИ, нацеленным на VEGF, с использованием ангиогенного перехода за счет усиления регуляции фактора роста фибробластов (FGF)- была показана соответствующая сигнализация. Таким образом, одновременное ингибирование путей VEGF и FGF с использованием многоцелевого ТКИ является рациональным подходом и вызывает значительный интерес и доказательства. Ленватиниб является мощным многоцелевым ТКИ, который ингибирует рецепторы VEGF 1–3, рецепторы FGF 14, рецептор фактора роста тромбоцитов- β , RET и KIT. В дополнение к путям VEGF и FGF, путь mTOR также был вовлечен в развитие МКПР. В Соединенных Штатах схема, сочетающая ленватиниб и эверолимус (ингибитор mTOR), была одобрена в качестве лечения второй линии у пациентов с МКПР, которым не удалось провести таргетную терапию с предшествующей антиангиогенной ТКИ [9, 10].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило использование комбинации ленватиниба и эверолимуса для лечения распространенного или метастатического почечно-клеточного рака в мае 2016 г. Впервые тирозинкиназный ингибитор и mTOR ингибитор были скомбинированы столь успешно для лечения во второй линии пациентов с прогрессией почечно-клеточного рака после терапии направленной против VEGF. Одобрение комбинации вышеупомянутых препаратов было основано на результатах рандомизированного многоцентрового открытого клинического исследования фазы 2, в котором участвовали 153 пациента. Ленватиниб с эверолимусом получали 51 больной, только ленватиниб 52 пациента, эверолимус в монорежиме приняли 50 больных. Медиана выживаемости без прогрессирования была больше в группе пациентов, которые получили ленватиниб с эверолимусом (14,6 месяцев) по сравнению с группой эверолимуса (5,5 месяцев) и группой больных, получавших ленватиниб в монорежиме (7,4 месяцев). Также была оценена безопасность вышеописанного лечения [11–13]. Нежелательные явления 3–4 степени чаще наблюдались в группе с ленватинибом 79 %, реже при использовании комбинированной терапии ленватиниба с эверолимусом 71 %, и только эверолимуса 50 %. Из нежелательных явлений на терапии ленватиниб с эверолимусом наиболее часто была зарегистрирована диарея в 20 % [14–17].

Nicholas J. Vogelzang с соавторами опубликовали статью, посвященную эффективности ленватиниба и эверолимуса у тяжело предлеченных больных США с распространенной или метастатической почечно-клеточной карциномой в реальной клинической практике. 79 пациентов было включено в данное исследование. Среднее число предшествующих линий терапии составляло 3 (диапазон 1–8). Непосредственно перед началом терапии ленватинибом с эверолимусом 39,2 % пациентов получали лечение на основе

иммунотерапии, а 50,6 % – ингибиторы тирозинкиназы. Среднее время до прекращения лечения составило 5,7 месяца (95 % ДИ 3,3–6,9). Объективный показатель ответа составил 55,7 % (1,6 % полного ответа и 54,1 % с частичным ответом). Средняя продолжительность ответа составила 9,7 месяца (95 % ДИ, 5,8–17,1). Медиана выживаемости без прогрессирования для пациентов, получавших ленватиниб с эверолимусом после иммунотерапии, составила 6,4 месяца (95 % ДИ 4,1–10,8), а после ингибиторов тирозинкиназы – 5,7 месяца (95 % ДИ 4,1–10,5). Медиана общей выживаемости составила 14,8 месяцев (95 % ДИ, 10,2–23,9) [18–20].

Masahiro Matsuki с коллегами изучали механизм, который лежит в основе эффективности терапии ленватиниба с эверолимусом при метастатическом почечно-клеточном раке. Они полагают, что вышеописанная комбинация препаратов ингибирует ангиогенез и оказывает прямой противоопухолевый эффект, который приводит к регрессии опухоли ксенотрансплантата. Одновременное направленное действие на VEGFR/FGFR и нижележащий mTOR путь в эндотелиальных клетках потенциально усиливает антиангиогенные фенотипы отдельных агентов [21–23].

Повышенная активность этого комбинированного лечения обусловлена следующими действиями двух отдельных соединений: ленватиниб и эверолимус аддитивно или синергически ингибируют ангиогенез, вызванный FGF, а также VEGF. Ленватиниб обладает мощной антиангиогенной активностью, тогда как эверолимус оказывает прямое противоопухолевое действие. Ленватиниб и эверолимус обладают синергизмом при ингибировании роста опухоли, вызванного FGF [24, 25]. Нацеливание на несколько онкогенных путей с помощью комбинаций молекулярно нацеленных агентов повышает эффективность монотерапии или помогает преодолеть резистентность, связанную с ней. Комбинация ленватиниба и эверолимуса нацелена как на рост опухолевых клеток, так и на ангиогенез [26, 27]. Поэтому комбинированное лечение препаратами, которые индивидуально нацелены на опухолевые клетки, а также на неопухолевые клетки, которые вносят вклад в микроокружение опухоли, которая является мощной опцией лечения для подавления роста опухоли (*рис. 1*) [28].

Chung-Han Lee провел корреляционный анализ биомаркеров сыворотки крови в исследовании фазы 2 ленватиниб плюс эверолимус у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. В настоящее время нет биомаркеров, на основе которых можно прогнозировать эффективность лечения таргетными препаратами метастатического почечно-клеточного рака. Внутриопухолевая гетерогенность связана с неэффективностью лечения и развитием резистентности к противоопухолевым препаратам. Кроме того, гетерогенность опухолей ПКР затрудняет идентификацию тканевых прогностических биомаркеров. Использование циркулирующих биомаркеров, полученных из периферической крови, остается активным полем для изучения [29–32]. Он с коллегами создали композитные шкалы биомаркеров (КШБ) на основе концентраций белков в периферической крови пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком из исследования 205 для оценки бенефита от комбинации ленватиниба с эверолимусом. Низкий показатель находился в интервале 0–2. Высокий показатель был 3–5. Биомаркеры,

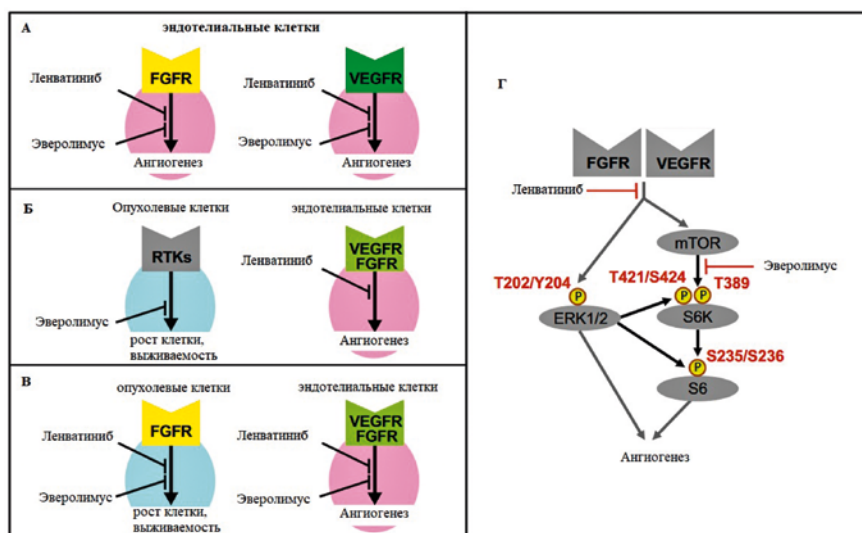


Рисунок 1. Схематические модели множественных механизмов действия, лежащих в основе противоопухолевой активности комбинированного лечения леватинобидом плюс эверолимусом при почечно-клеточном раке. А. Комбинация Леватинобида и эверолимуса усиливает ингибирование как фактора роста фибробластов (FGF), так и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), индуцированного опухолевым ангиогенезом. Б. Леватинобид ингибирует ангиогенез опухоли, а эверолимус ингибирует пролиферацию опухолевых клеток, что приводит к усилению противоопухолевой активности в отношении ПКР. В. Леватинобид и эверолимус кооперируют для усиления активности против пролиферации клеток ПКР, которая зависит от сигнального пути рецептора FGF (FGFR). Г. Механистическая модель двойного ингибирования рецептора VEGF (VEGFR)/FGFR и последующего сигнального пути mTOR. Повышенное ингибирование фосфорилирования в S6K (T421/S424) и S6 (S235/S236) вследствие комбинированного лечения леватинобидом плюс эверолимусом может быть результатом двойного ингибирования как Erk1/2, так и сигнального пути mTOR. RTK рецептор тирозинкиназы [28].

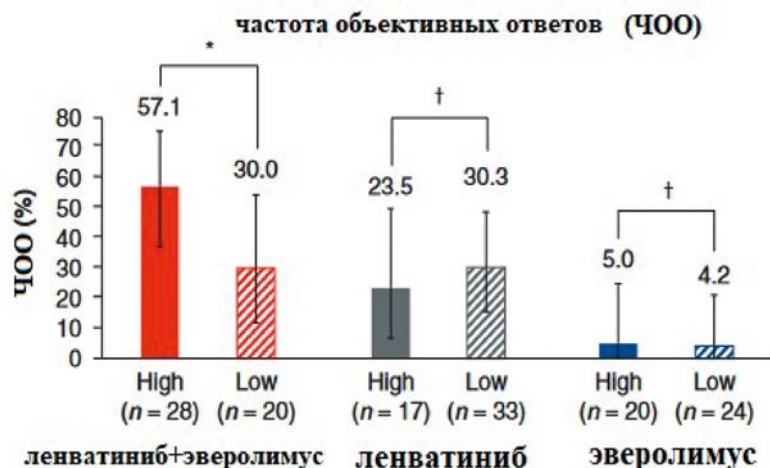


Рисунок 2. Частота объективных ответов и показатель КШБ [34].

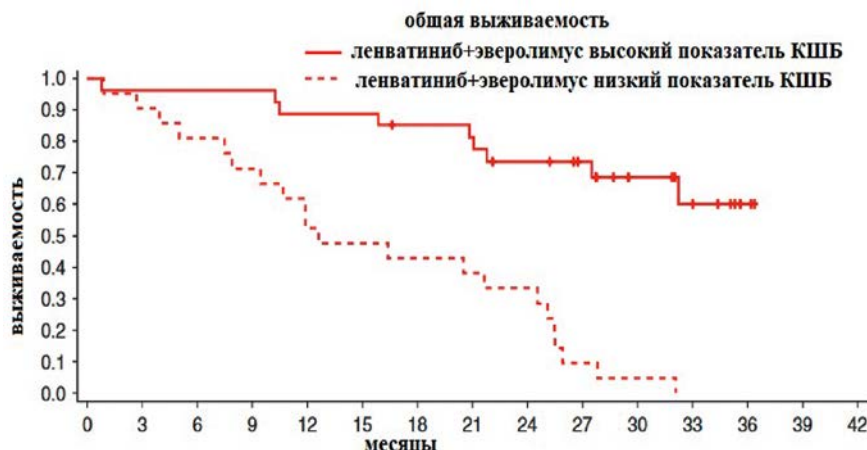


Рисунок 3. Общая выживаемость и показатель КШБ [34].

которые наиболее сильно коррелируют с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью. ANG-2 ангиопоэтин-2, FDR – частота ложных открытий, HGF фактор роста гепатоцитов, IL- 18, IL- 18BP интерлейкина-18 связывающего белка, M-CSF, колони-естимулирующие фактор макрофагов, MIG monokine, индуцированных гамма-интерферона, TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, VEGF фактора роста эндотелия сосудов[33].

Биомаркеры: IMP-1, M-CSF, IL-18BP, ANG-2, VEGF коррелировали с общей выживаемостью больных с МПКР. Биомаркеры: HGF, MIG, IL-18BP, IL-18, ANG-2, ассоциировались с выживаемостью пациентов без прогрессирования. В данном исследовании участвовали 147 пациентов. 49 больных получали леватинобид 18 мг с эверолимусом 5мг, 51 пациент принимали леватинобид 24 мг в монорежиме, 47 больных лечили только эверолимусом 10 мг. Цикл был 28 дней. Ассоциации между группами композитных шкал биомаркеров (высокий и низкий показатели) и выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости были проанализированы с использованием одномерной регрессии Кокса и логарифмических тестов в каждой группе лечения. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных, которых лечили леватинобидом с эверолимусом с высоким показателем КШБ была больше (20,1 месяц) как по сравнению с низким показателем КШБ (5,6 месяцев), так и по сравнению с группами леватинобида (3,6 месяцев) и с группой леватинобида (7,2 месяца) при высоком показателе КШБ. Однако, не было найдено значительных различий в медиане выживаемости без прогрессирования с низким показателем КШБ во всех трех вышеупомянутых группах. Частота объективных ответов в группе лечения леватинобид с эверолимусом была больше при высоком показателе КШБ (63%) по сравнению с низким показателем КШБ (23,8%) (рис. 2) [34]. Медиана общей выживаемости была больше в группе с высоким показателем КШБ (не была достигнута) по сравнению с группой с низким показателем КШБ (12 месяцев) (рис. 3) [34].

Композитная шкала биомаркеров может быть использована в реальной клинической практике, потому что

анализируется образец крови без необходимости оценки опухолевого биоптата. Это может помочь уменьшить количество осложнений и стоимость диагностики и лечения пациента. Можно сделать вывод, что больные с метастатическим почечно-клеточным раком с высоким показателем композитной шкалы биомаркеров могут иметь профит от лечения ленватинибом с эверолимусом во второй линии лечения.

Клинический случай 1

Больной И., 53 лет. Заболел в 2015 г. Проведено КТ ОБП до операции. Левая почка была увеличена и деформирована объемным образованием с нечеткими и неровными контурами, неоднородной структуры плотностью 8–41 Ну, размерами 12,1 × 11,2 × 10,0 см с признаками инвазии в синус почки (сосудистую ножку) и капсулу почки (локализация образования в верхней и средней трети почки). В марте 2015 было выполнено плановое оперативное лечение в объеме левосторонней радикальной нефрэктомии. Патогистология: светлоклеточный рак почки с инвазивно-инфильтрирующим ростом, альвеолярного строения с некрозами и участками гиалиноза. Выставлен диагноз: Рак левой почки стадия II T2N0M0 группа III.

В последующем наблюдался у онкоуролога ГАУЗ РКОД Минздрава РБ каждые 3 месяца. У пациента сформировалась левосторонняя послеоперационная вентральная грыжа. На КТ ОГК, ОБП в феврале 2017 г. были обнаружены образования в легких и правом надпочечнике. В обоих легких множественные были округлые очаги мягкой плотности диаметром до 7 мм, накапливающие контраст. В теле правого надпочечника было овальное изоденсивное образование с четким, ровным контуром размерами 14–16,5 мм, интимно прилежащее к нижней полой вене. Заключение: метастазы в легкие, правый надпочечник. Ему была назначена первая линия терапии ингибитором протеинтирозинкиназы сунитиниб, который он принимал до июня 2019 г. На контрольном КТ ОГК, ОБП обнаружено увеличение размеров таргетного метастатического очага в S7 левого легкого–12 × 17 мм (ранее

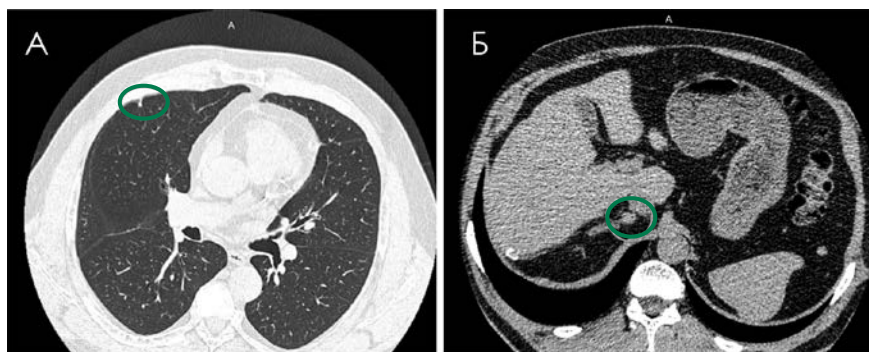


Рисунок 4. А. КТ ОГК. Метастаз в средней доле правого легкого. Б. КТ ОБП. Метастаз в правом надпочечнике. МТС обведены зеленым цветом. Собственное наблюдение.

8,5–10 мм), а также нетаргетных очагов в паренхиме легких. В теле правого надпочечника отмечено увеличение размеров метастаза до 16 × 26 мм с более активным контрастным усилением, с компрессией и тесным прилеганием к нижней полой вене.

Был проведен онкологический консилиум. Рекомендовано сменить схему противоопухолевой лекарственной терапии на режим ленватиниб 18 мг и эверолимус 5 мг с ежедневным приемом. Пациент начал ранее упомянутое лечение со 2 сентября 2019 г. После 3 курсов проведено КТ ОГК, ОБП в декабре 2019 г. Описание: в S4 правого легкого определялось очаговое образование, прилежащее к междолевой плевре неправильной формы размерами 5,5 × 3,5 × 3,3 мм, мягкой плотности +37+77 ед. Н, с кальциевыми включениями плотностью до +125 ед. Н, с четкими, ровными контурами. В проекции тела правого надпочечника определялось образование диаметром 15 мм плотностью +19+36 ед. Н., однородной структуры. Заключение: частичный ответ.

Проведено 6 курсов таргетной терапии в вышеописанном режиме. Выполнено КТ ОГК, ОБП в конце июня 2020 г. В средней доле правого легкого определялось очаговое образование, которое прилежало к междолевой плевре неправильной формы размерами 3,8 × 3 × 3,2 мм, мягкой плотности +37+70 ед. Н, с кальциевыми включениями плотностью до +125 ед. Н, с четкими, ровными контурами. В проекции тела правого надпочечника определялось образование диаметром 12 мм плотностью +19+36 ед. Н., однородной структуры. Заключение: стабилизация (рис. 4 а, б).

Проведено 5 курсов таргетной терапии в режиме ленватиниб 18 мг в сутки внутрь и эверолимус 5 мг в сутки внутрь.

В декабре 2020 года было пройдено контрольное КТ ОГК, ОБП. В легких с обеих сторон, преимущественно субплеврально, определялись немногочисленные очаги размерами до 5 мм. В теле правого надпочечника определялось образование, с нечеткими, неровными контурами, неоднородной структуры, размером 14 × 12 мм, плотностью +35 ед. Н. При контрастировании накапливает КВ до +78 ед. Н. Заключение: стабилизация (рис. 5 а, б, в).

Проведено 6 курсов терапии в вышеупомянутом режиме. В июне 2021 г. пройдено КТ ОГК, ОБП. В легких с обеих сторон, преимущественно субплеврально, определялись немногочисленные очаги размерами до 5 мм. В теле правого надпочечника определялось образование, с нечеткими, неровными контурами, неоднородной структуры, размером 15 × 14 мм, плотностью +35 ед. Н., накапливает КВ до +63 ед. Н. Заключение: стабилизация (рис. 6 а, б, в).

Проведено еще 6 курсов противоопухолевой лекарственной терапии в прежнем режиме.

Пациент получил всего 26-й курс 2 линии противоопухолевой лекарственной терапии в режиме: ленватиниб 18 мг + эверолимус 5 мг ежедневно.

Выживаемость без прогрессирования не была достигнута. Он получал противоопухолевую лекарственную терапию в вышеупомянутом режиме в течение 2 лет 2 месяцев.

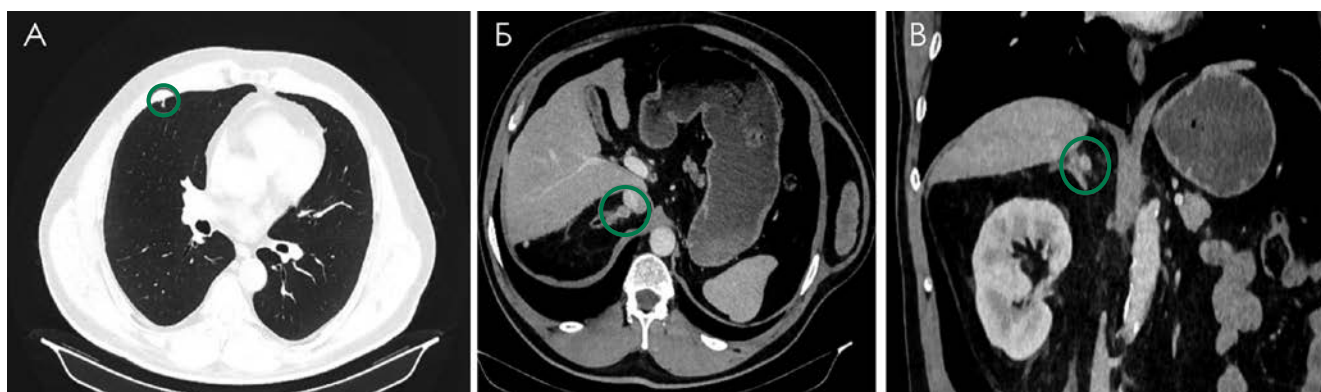


Рисунок 5. А. КТ ОГК. Метастаз в средней доле правого легкого. Б, В. КТ ОБП. Метастаз в правом надпочечнике. МТС обведены зеленым цветом. Собственное наблюдение.

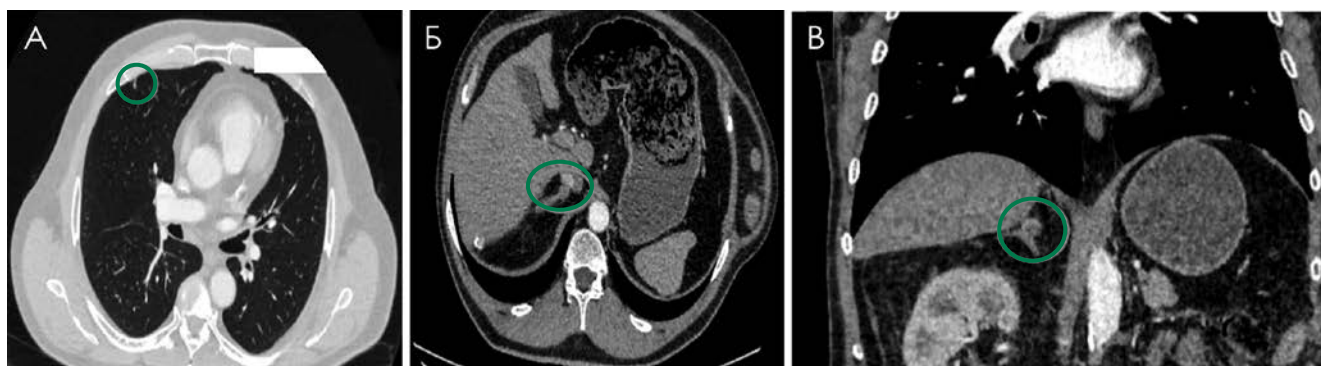


Рисунок 6. А. КТ ОГК. Метастаз в средней доле правого легкого. Б, В. КТ ОБП. Метастаз в правом надпочечнике. МТС обведены зеленым цветом. Собственное наблюдение.

Клинический случай 2

Пациенту М., 1958 г.р. в 1982 году выполнили нефрэктомиию слева по поводу терминального гидронефроза. Заболел в октябре 2016 г. Выполнена операция: лапароскопическая резекция среднего сегмента единственной правой почки. Диагноз: Рак левой почки стадия II T2N0M0 группа III.

Патогистология: светлоклеточный почечно-клеточный рак. При динамическом наблюдении через 6 месяцев выявлено мультифокальное поражение единственной правой почки.

В августе 2017 г. произведена лапароскопическая повторная резекция единственной правой почки с адреналэктомией в клинике БГМУ. Патогистология: светлоклеточная почечно – клеточная карцинома с прорастанием в стенку крупного сосуда и псевдокапсулу. Метастаз светлоклеточной карциномы в надпочечник. В августе 2017 г. был зарегистрирован рецидив рака правой почки.

Проведено КТ ОБП в конце июля 2017 г. При фазовом контрастировании на КТ признаки рецидива объемного образования единственной правой почки с очаговым метастатическим поражением в латеральную ножку правого надпочечника.

Пациент получал сорафениб 800 мг в сутки. В рамках предлучевой подготовки в ноябре 2017 г. проведена имплантация 4-х референсных меток в паренхиму единственной правой почки под ультразвуковым наведением. Проведен курс стереотаксической лучевой терапии на аппарате «Кибернож» с 25.12.2017 г. – 27.12.2017 г. СОД 36 Гр. Принимал сорафениб 800 мг ежедневно.

Пациент прошел МРТ ОБП в ноябре 2018 г. В S6 и S7 печени определялись объемные образования неоднородной структуры с неровными контурами, неоднородной интенсивности сигнала. В верхнем полюсе паренхимы правой

почки определялось патологическое образование с неровными контурами размерами 37 × 23 × 36 мм. Передний контур почки неровный, в кортикальном слое определялось участок повышенной интенсивности сигнала, из которого исходило образование размерами 55 × 38 × 48 мм. Оба образования активно неравномерно накапливали контраст в артериальную и венозную фазы с незначительным снижением контрастирования в более поздние фазы.

КТ ОБП от ноября 2019 г. В легких было несколько округлых гиперваскулярных очагов по всем полям размерами до 8,5 мм. Слева гиперваскулярный бронхопульмональный лимфоузел 29 × 22 мм. Правую долю печени субтотально занимало массивное многоузловое гиперваскулярное образование размерами 169 × 145 × 150 мм с неровными контурами, неоднородной структуры, интимно прилежало к зоне резекции правой почки, прорастало в передний верхний сегмент правой почки. В правой и левой долях печени было несколько «сателлитов» до 23 мм. В паренхиме селезенки определялись несколько гиперваскулярных, неоднородных очагов до 43 мм в диаметре. Просвет почечной вены субтотально был заполнен гиперваскулярным образованием (в нижнюю полую вену не распространялось). Гиперваскулярные правые поясничные лимфоузлы были до 24 × 13 мм, единичный по брыжейке слепой кишки до 27 × 25 мм. По брюшине париетальной и висцеральной (по слепой, сигмовидной и подвздошной кишкам), в параректальной клетчатке отмечались гиперваскулярные конгломераты до 50 × 28 мм (рис. 7).

КТ картина ОБП, ОЗП, ОМТ от ноября 2019 г. была зарегистрирована прогрессии рака почки. Пациенту был сменен режим противоопухолевой лекарственной терапии на леватиниб 18 мг ежедневно + эверолимус 5 мг ежедневно с 21.11.2019 г.



Рисунок 7. КТ ОБП. Рецидив рака правой почки с прорастанием и метастазированием в печень и селезенку. Собственное наблюдение.

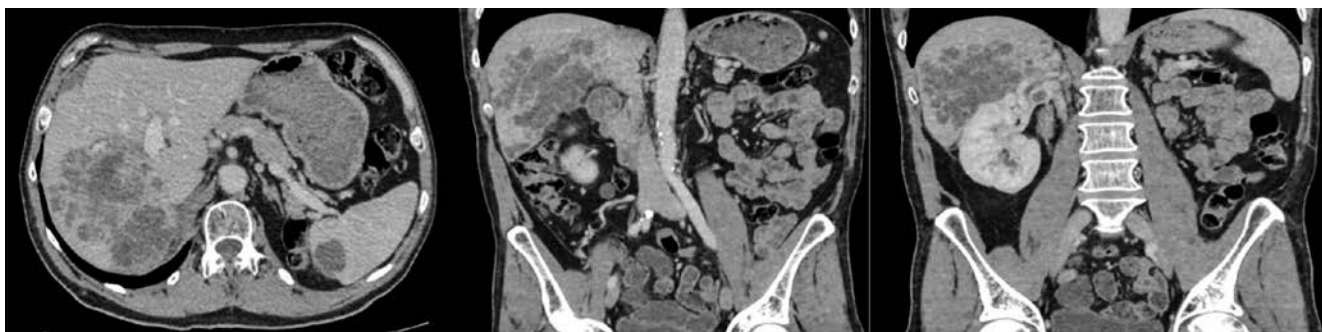


Рисунок 8. КТ ОБП. Метастатическая кистозная трансформация печени и селезенки. Частичный ответ. Собственное наблюдение.

КТ ОБП выполнено в марте 2020 г. В легких было несколько округлых гиперваскулярных очажков по всем полям, размером до 6 мм (были до 8,5 мм). Левосторонний бронхопьюмональный лимфоузел был размерами 23×15 мм, выглядел в виде субтотальной зоны распада (был гиперваскулярный 29×22 мм). Правую долю печени субтотально занимало массивное, многоузловое образование $\approx 113 \times 91 \times 102$ мм (было гиперваскулярное $\approx 169 \times 145 \times 150$ мм), с неровными конурами, неоднородной структуры (преимущественно кистозной – распад), интимно прилежало к зоне резекции правой почки, прорастало в передний верхний сегмент правой почки. В правой и левой долях печени было несколько «сателлитов» до 16 мм (были до 23 мм), также кистозной структуры. В паренхиме селезенки было несколько кистозных очагов до 35 мм (были гиперваскулярные до 43 мм) в диаметре. Просвет почечной вены был частично заполнен кистозным образованием. Ранее был субтотально заполнен гиперваскулярным образованием. Правые поясничные лимфоузлы частично кистозной структуры до 12×7 мм (были гиперваскулярные до 24×13 мм), отмечен единичный лимфоузел по брыжейке слепой кишки до 15×15 мм кистозной структуры (был гиперваскулярный 27×25 мм). По брюшине париетальной и висцеральной (по слепой, сигмовидной и подвздошной кишкам), в параректальной клетчатке были неправильной формы кистозные очаги до 36×32 мм. Ранее были гиперваскулярные конгломераты до 50×28 мм. Заключение: частичный ответ (рис. 8).

Продолжена таргетная терапия в прежнем режиме. КТ ОБП произведено в конце ноября 2020 г. Сохранились мелкие субплевральные очаги в легких размерами до 0,4 см по типу пневмофиброза. В паренхиме правой доли печени определялись множественные гиподенсивные очаги и конгломераты очагов, с нечеткими неровными контурами, размерами до $7,3 \times 5,5$ см в S7, плотность 22 ед. НУ, в толще

конгломерата была частично паренхима правой почки. В паренхиме селезенки определялись гиподенсивные образования, с нечеткими неровными контурами, размерами до $3,4 \times 2,8$ см, плотность 8 ед. НУ. Правый надпочечник четко не визуализировался, в проекции которого отмечен патологический участок, с нечеткими неровными контурами, без четких границ, плотность 14–18 ед. НУ. Он прилежал к правой доле печени и диафрагме. В верхнем полюсе правой почки определялось гиподенсивное многоузловое образование, с нечеткими бугристыми контурами, неоднородной структуры, сливающееся с паренхимой печени, общими размерами в почке и печени до $4,9 \times 3,8$ см, плотность 14–16 ед. НУ, деформировало чашечно-лоханочную систему правой почки. Образования по брюшине, преимущественно в гипогастрии, были размерами до $3,6 \times 2,5$ см плотностью 12–19 ед. НУ. Заключение: частичный ответ.

Больной продолжил прием левнатиниба 18 мг ежедневно с эверолимусом 5 мг ежедневно.

Произведено КТ ОБП в конце марта 2021 г. Описание. Преимущественно в задних сегментах легких субплеврально очаги по типу пневмофиброза. В паренхиме правой доли печени определялись множественные гиподенсивные очаги и конгломераты очагов, с нечеткими неровными контурами, общими размерами до 43×81 мм, плотность 24 ед. НУ, в толще конгломерата частично паренхима правой почки. Селезенка размеры не увеличены, контуры ровные, неоднородной структуры за счет гиподенсивного образования 14 ед. НУ, размером 25×29 мм, с четкими неровными контурами. В верхнем полюсе правой почки определялось гиподенсивное многоузловое образование, с нечеткими бугристыми контурами, неоднородной структуры, сливающееся с паренхимой печени, общими размерами в почке и печени до 40×53 мм, плотностью 14–16 ед. НУ. Оно деформирует ЧЛС правой почки. Деформирует фасцию Герота с инвазией на этом уровне.

Образования по брюшине 19 ед.НУ, размерами 10×18 мм в гипогастрии, в малом тазу по брюшине слева размерами 17×36 мм, 21×24 мм, справа – 12×17 мм. Заключение: стабилизация рака почки (рис. 9).

Пациент продолжил таргетную терапию на лenvатинибе и эверолимусе в вышеупомянутом режиме.

На КТ ОБП от июля 2021 г. в паренхиме правой доли печени определялись множественные гиподенсивные очаги и конгломераты очагов, с нечеткими неровными контурами, общими размерами до 61×79 мм, (ранее – 43×81 мм), плотностью 24 ед. НУ, в толще конгломерата была частично паренхима верхнего полюса правой почки. Селезенка была неоднородной структуры за счет гиподенсивного образования 14 ед. НУ, размером 25×29 мм, с четкими неровными контурами. Образования по брюшине 19 ед. НУ, размерами 10×18 мм в гипогастрии, в малом тазу по брюшине слева размерами 17×36 мм, 21×24 мм, справа – 12×17 мм соответственно. Заключение: стабилизация рака почки (рис. 10).

Пациент получил 22-й курса 2 линии противоопухолевой лекарственной терапии в режиме: лenvатиниб 18 м + эверолимус 5 мг.

Выживаемость без прогрессирования также не была достигнута, как у первого пациента. Пациент получал ранее упомянутое лечение в течение 2 лет.

Обсуждение

Chung-Nan Lee провел анализ качества времени без симптомов или токсичности (Q-TWiST) для комбинации лenvатиниба с эверолимусом и монотерапии эверолимусом у пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой. Данный анализ был основан на исследовании Study-205. Он пришел к заключению, что комбинированная терапия лenvатинибом

с эверолимусом показала значительное клиническое удлинение времени выживаемости с хорошим качеством жизни в сравнении монотерапией эверолимусом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком [35, 36].

Однако, в исследовании реальной клинической практики Nicholas J. Vogelzang показал, что у 37% пациентов было снижение дозы лenvатиниба и у 11% пациентов было снижение дозы эверолимуса. Двадцать один (27%) из 79 пациентов прекратили прием лenvатиниба с эверолимусом из-за токсичности [37, 38]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки причин снижения дозы. Результаты предыдущих клинических испытаний показали, что лenvатиниб с эверолимусом хорошо переносится, что может свидетельствовать об эффективности на основе выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. В клиническом исследовании фазы 2 выборка из 51 пациента имела медиану выживаемости без прогрессирования 14,6 месяцев (95% ДИ, 5,9–20,1). Motzer и соавт. (2015) определили оценки для общей выживаемости как 25,5 месяцев (95% ДИ, 16,4–NA), с минимальным сроком наблюдения 18 месяцев при лечении во второй линии в клиническом исследовании фазы 2. В описанных клинических случаях мы видим довольно продолжительную выживаемость без прогрессирования в течение 2 лет, которая до настоящего времени не достигнута. В обоих случаях наблюдался сначала частичный ответ с достаточно продолжительной стабилизацией рака почки. Нежелательных явлений 3 и 4 степени не было [39, 40].

Заключение

Результаты упомянутых клинических исследований, клинических примеров свидетельствуют о благоприятном клиническом профиле приема лenvатиниба с эверолимусом

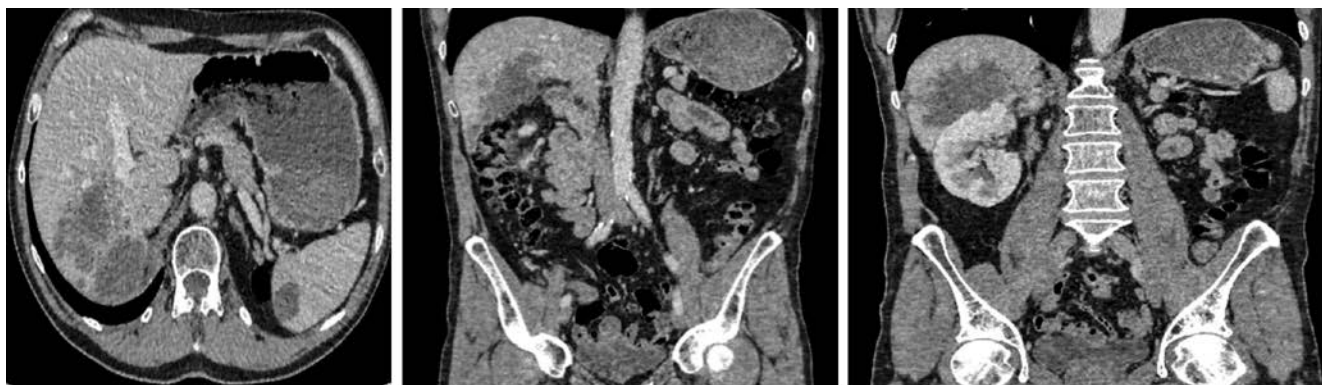


Рисунок 9. КТ ОБП. Стабилизация. Собственное наблюдение.



Рисунок 10. КТ ОБП. Стабилизация. Собственное наблюдение.

сом, демонстрируя реальные клинические преимущества в ответе опухоли на лечение и выживаемости пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. Будущие исследования могут расширить эти знания, чтобы учесть характеристики пациентов, связанных с исходами комбинированной терапии левнатинибом и эверолимусом в реальной клинической практике.

Список литературы / References

1. Song X.D., Tian Y.N., Li H. et al. Research progress on advanced renal cell carcinoma. *J Int Med Res* 2020; 48: 30060502924265.
2. Jonasch E. NCCN Guidelines updates: management of metastatic kidney cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17:587–589. [PubMed: 31117033]
3. Ellithi M., Elhair R., Chang G.V., Abdallah M.A. Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: Its-Ending Adverse Reactions and More. *Cureus*. 2020 Feb 10;12(2): e6935.
4. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30:706–720. [PubMed: 30788497]
5. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Version 2.2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf; Accessed 8 November 2019.
6. Cella D., Grünwald V., Escudier B. et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 297–310.
7. Wiele A.J., Bathala T.K., Hahn A.W. et al. Lenvatinib with or Without Everolimus in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma After Immune Checkpoint Inhibitors and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor Therapies. *Oncologist*. 2021 Jun;26(6):476–482.
8. Pal S.K., Puentef J., Heng DYC et al. Assessing the Safety and Efficacy of Two Starting Doses of Lenvatinib Plus Everolimus in Patients with Renal Cell Carcinoma: A Randomized Phase 2 Trial. *Eur Urol*. 2022 Sep;82(3):283–292. doi: 10.1016/j.euro.2021.12.024.
9. Hamieh L., Beck R.L., Le V.H., Hsieh J.J. The Efficacy of Lenvatinib Plus Everolimus in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Exhibiting Primary Resistance to Front-Line Targeted Therapy or Immunotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Aug;18(4):252–257.e2. doi: 10.1016/j.clgc.2020.03.003.
10. Zhang T., George D.J. Immunotherapy and targeted-therapy combinations mark a new era of kidney cancer treatment. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):586–588. doi: 10.1038/s41591-021-01320-x.
11. Motzer R.J., Taylor M.H., Evans TRJ et al. Lenvatinib dose, efficacy, and safety in the treatment of multiple malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022 Apr;22(4):383–400. doi: 10.1080/14737140.2022.2039123.
12. Jacob A., Shook J., Hutson T. The implementation of lenvatinib/everolimus or lenvatinib/pembrolizumab combinations in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021 Apr;21(4):365–372. doi: 10.1080/14737140.2021.1868994.
13. Leoneff A., Leonardi F., Bersanelli M., Buti S. Clinical use of lenvatinib in combination with everolimus for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13:799–806. [PubMed: 28721060]
14. Hutson T.E., Michaelson M.D., Kuzel T.M. et al. A Single-arm, Multicenter, Phase 2 Study of Lenvatinib Plus Everolimus in Patients with Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2021 Aug;80(2):162–170. doi: 10.1016/j.euro.2021.03.015.
15. Lenvima (lenvatinib) [prescribing information]; Woodcliff Lake, NJ: Eisai Inc.; 2020.
16. Molina A.M., Hutson T.E., Larkin J. et al. A phase 1b clinical trial of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014; 73:181–189. [PubMed: 24190702]
17. Delsante M., Monroy-Trujillo J.M., Carter-Monroy N. et al. Lenvatinib-related renal microangiopathy: a case series. *Virchows Arch*. 2022 Feb;480(2):467–473. doi: 10.1007/s00428-021-03114-5.
18. Hamieh L., Beck R.L., Le V.H., Hsieh J.J. The efficacy of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma exhibiting primary resistance to front-line targeted therapy or immunotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2020; 18:252–257.e2.
19. Yamamoto Y., Matsui J., Matsumoto T. et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell*. 2014; 6:18. [PubMed: 25197551]

20. Okamoto K., Kodama K., Takase K. et al. Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models. *Cancer Lett*. 2013; 340:97–103. [PubMed: 23856031]
21. Matsuki M., Adachi Y., Ozawa Y. et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus. *Cancer Sci*. 2017; 108:763–771. [PubMed: 28107584]
22. Molina A.M., Hutson T.E., Larkin J. et al. A phase 1b clinical trial of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 181–89.
23. Zieli T., Gnetli L., Buti S. Activity of lenvatinib plus everolimus combination in a heavily pre-treated patient with papillary renal cell carcinoma: a case report. *Tumori*. 2020 Dec;106(6): NP79-NP83. doi: 10.1177/0300891620924472.
24. Liao Y., Hou H., Han Z., Liu Y. Systemic therapies for metastatic renal cell carcinoma in the second-line setting: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 16;101(37): e30333. doi: 10.1097/MD.00000000000030333.
25. C. Lee, Y. Wan, A. Smit. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWIST) for lenvatinib plus everolimus versus everolimus monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *European urology open science* 31(2021) 1–9.
26. Saad A.M., Gad M.M., Al-Husseini M.J., Rubhan I.A., Sonbol M.B. Ho T.H. Trends in renal-cell carcinoma incidence and mortality in the United States in the last 2 decades: A SEER-based study. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17:46–57. e5.
27. Sonpavde G., Willey C.D., Sudarshan S. Fibroblast growth factor receptors as therapeutic targets in clear-cell renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2014; 23: 305–15.
28. Matsuki M., Adachi Y., Ozawa Y. et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus. *Cancer Sci*. 2017 Apr;108(4):763–771. doi: 10.1111/cas.13169.
29. Tannir N.M., Pal S.K., Atkins M.B. Second-line treatment landscape for renal cell carcinoma: A comprehensive review. *Oncologist*. 2018; 23:540–555.
30. FDA approves Lenvima (lenvatinib) for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Available at: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-lenvima-lenvatinib-patients-advanced-renal-cell-carcinoma-4382>.
31. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16:1473–1482.
32. Shah A.Y., Kotecha R.R., Lemke E.A. et al. Outcomes of patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with second line VEGFR-TKI after first-line immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2019; 114:67–75.
33. Deuker M., Chun FKH, Karakiewicz PI. Second-line tyrosine kinase inhibitor-therapy after immunotherapy-failure. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020; 14:276–285.
34. Lee C.H., Motzer R.J., Glen H. et al. Correlative serum biomarker analyses in the phase 2 trial of lenvatinib-plus-everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2021 Jan;124(1):237–246. doi: 10.1038/s41416-020-01092-0.
35. Matsubara N., Naito Y., Nakano K. et al. Lenvatinib in combination with everolimus in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma: A phase 1 study. *Int J Urol*. 2018; 25:922–928.
36. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1289–1300. doi: 10.1056/NEJMoa2035716.
37. Wiele A.J., Bathala T.K., Hahn A.W. et al. Lenvatinib with or without everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma after immune checkpoint inhibitors and VEGFR-TKI therapies. *The oncologist*. 2021.
38. Tremblay G., McElroy H.J., Westley T., Meier G., Misurski D., Guo M. Indirect treatment comparisons including network meta-analysis: Lenvatinib plus everolimus for the second-line treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2019;14.
39. Kamei C., Kew K., Wakefield V., Masento N., Edwards S.J. Targeted therapies for previously treated advanced or metastatic renal cell carcinoma: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9.
40. Hamieh L., Beck R.L., Le V.H. et al. The efficacy of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma exhibiting primary resistance to front-line targeted therapy or immunotherapy. *Clin Genitourin Cancer* 2020; 18:252–257.e2.

Статья поступила / Received 14.02.24
Получена после рецензирования / Revised 05.03.24
Принята в печать / Accepted 08.03.24

Сведения об авторах

Рахимов Радмир Радимович, к.м.н., врач-онколог отдела противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: radmir-rr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2488-597X

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., зав. отделом противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: sulthanbaevav@onkorb.ru. ORCID: 0000-0003-0996-5995

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО², врач-онколог отдела химиотерапии¹. E-mail: kmenshikov80@bk.ru. ORCID: 0000-0003-3734-2779

Насретдинов Айнура Фанатович, врач-онколог, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2¹. E-mail: ainur_doc@mail.ru. ORCID:0000-0001-8340-7962

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., зав. хирургическим отделением № VI¹. E-mail: Musin_shamil@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1185-977X.

Липатов Олег Николаевич, д.м.н., зав. курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО². E-mail: Lipatovoleg@bk.ru. ORCID: 0000-0002-8867-504X

Сураваткин Виталий Анатольевич, врач-онколог¹. E-mail: pulss89@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6706-4832.

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа,

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Автор для переписки: Рахимов Радмир Радимович, E-mail: radmir-rr@mail.ru

About authors

Rakhimov Radmir R., PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: radmir-rr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2488-597X

Sultanbayev Alexander V., PhD Med, head of Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: sulthanbaevav@onkorb.ru. ORCID: 0000-0003-0996-5995

Menshikov Konstantin V., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy at Institute of Additional Professional Education², oncologist at Chemotherapy Dept¹. E-mail: kmenshikov80@bk.ru. ORCID: 0000-0003-3734-2779

Nasretidinov Ainur F., oncologist, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2¹. E-mail: ainur_doc@mail.ru. ORCID:0000-0001-8340-7962

Musin Shamil I., PhD Med, head of Surgical Dept No.VI¹. E-mail: Musin_shamil@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1185-977X

Lipatov Oleg N., DM Sci (habil.), professor, head of Oncology and Pathological Anatomy Courses at Institute of Additional Professional Education². E-mail: Lipatovoleg@bk.ru. ORCID: 0000-0002-8867-504X

Suravatkina Vitaliy A., oncologist¹. E-mail: pulss89@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6706-4832

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, Republic of Bashkortostan

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, Republic of Bashkortostan

Corresponding author: Rakhimov Radmir R. E-mail: radmir-rr@mail.ru

For citation: Rakhimov R.R., Sultanbayev A.V., Menshikov K.V., Nasretidinov A.F., Musin Sh.I., Lipatov O.N., Suravatkina V.A. The effectiveness of the combination of lenvatinib and everolimus in metastatic renal cell carcinoma in patients with resistance to targeted treatment in real clinical practice. *Medical alphabet*. 2024; (7): 18–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-18-25>

Кардиотоксичность ингибиторов контрольных точек: фокус на иммунных побочных эффектах

Ю. И. Бузиашвили¹, Э. У. Асымбекова¹, Э. Ф. Тугеева¹, Е. В. Артамонова², Ф. Р. Акилджонов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

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

РЕЗЮМЕ

Показания к применению ингибиторов контрольных точек при онкологических заболеваниях продолжает расширяться в ближайшие годы, что является перспективным направлением для будущих клинических исследований. Однако диагностика иммунных побочных эффектов является сложной задачей из-за его гетерогенных клинических проявлений, которые варьируются от субклинического течения до молниеносных проявлений с высокой госпитальной летальностью. Потенциальным механизмом может быть пролиферация и клональная экспансия Т-лимфоцитами антигенов в опухолевых клетках и пораженных собственных тканях. Точный патофизиологический механизм остается неясным, а профиль риска пациентов, столкнувшихся с кардиотоксичностью, неизвестен. Продолжающиеся интенсивные усилия исследовательских сообществ и междисциплинарное сотрудничество в области онкологии и кардиологии помогут решить эти проблемы и тем самым позволят иммунотерапии достичь максимального потенциального эффекта в лечении онкологических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиотоксичность, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Cardiotoxicity of checkpoint inhibitors: focus on immune side effects

J. I. Buziashvili, E. U. Asymbekova, E. F. Tugeeva, E. V. Artamonova, F. R. Akildzhonov

¹Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

²N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

SUMMARY

The indications for the use of checkpoint inhibitors in cancer diseases continue to expand in the coming years, which is a promising area for future clinical research. However, diagnosis of immune-related side effects is challenging due to its heterogeneous clinical manifestations, which range from subclinical to fulminant manifestations with high in-hospital mortality. A potential mechanism may be proliferation and clonal expansion of antigens by T-lymphocytes in tumor cells and affected self-tissues. The exact pathophysiological mechanism remains unclear and the risk profile of patients experiencing cardiotoxicity is unknown. Continued intensive efforts by the research communities and interdisciplinary collaborations in oncology and cardiology will help address these challenges and thereby allow immunotherapy to achieve its maximum potential benefit in the treatment of cancer.

KEYWORDS: cardiotoxicity, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors

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

Funding. The study had no sponsorship.

Актуальность и фармакоэпидемиология

За последнее десятилетие расширение терапевтических возможностей изменило методы лечения практически всех форм онкологических заболеваний. Глобальное бремя болезней смещается от инфекционных заболеваний к неинфекционным, что создает все больше трудностей для кардиологов и онкологов. Во время онкогенеза опухолевые клетки ингибируют активацию и эффекторный процесс Т-клеток, захватывая молекулы иммунных контрольных точек (ИКТ), а затем уклоняются от иммунологического надзора и атаки иммунной системы. Таким образом, регуляция активности Т-клеток, является важной мишенью в противоопухолевой терапии. Факторы микроокружения злокачественного процесса также модифицируют противоопухолевый иммунный ответ инфильтрацией Т-клеток и экспрессией белков ИКТ [1]. Ингибиторы иммунных контрольных точек (иИКТ) были разработаны

для усиления активности собственных иммунных клеток организма против неоплазматических клеток. Каждая группа иИКТ действует на различные ко-стимулирующие сигнальные молекулы на Т-лимфоцитах и антигенпредставляющих клетках (АПК), такие как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4), белок запрограммированной гибели клеток (PD 1) и его лиганд (PD-L1), и тем самым нарушают иммунную толерантность Т-клеток к опухолевым клеткам [2].

Важную роль в продлении безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с различными видами онкологических заболеваний, такими как меланома, почечно-клеточная карцинома, немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) и лимфома Ходжкина сыграла иммунотерапия. Иммунные реакции контролируются посредством модуляции и корректировки сложной сети рецепторов клеточной поверхности, которая необходима для защиты организма

от потенциальных угроз, а также для выработки невосприимчивости к аутоантигенам. Контрольные точки иммунной системы регулируют Т-клетки, контролируя их активацию и модулируя их эффекторные функции, с целью профилактики аутоиммунных реакций. Одним из преимуществ разработки терапии на основе ИКТ в течение предыдущего десятилетия является ее молекулярное влияние на регресс злокачественного процесса. Появление и разработка иИКТ улучшили существующие подходы к противоопухолевой терапии и создали предпосылки к ремиссии злокачественного процесса, стимулируя иммунную систему против опухолевых клеток. Несмотря на доказанную эффективность в клинических исследованиях, использование иИКТ привело к развитию иммунозависимых побочных эффектов (ИПЭ), затрагивающих различные системы организма. Примерно у 60–80 % пациентов, получающих иммунотерапию, наблюдаются ИПЭ, а у 13–23 % наблюдаются тяжелые системные побочные эффекты, что было определено унифицированными терминологическими критериями для оценки тяжести нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events), хотя степень тяжести различается в зависимости от химиотерапевтического агента и больше регистрируется выше среди комбинированной терапии [3–4]. К часто встречающимся нежелательным явлениям относятся миокардиты, эндокринопатии, гепатиты, колиты и пневмониты.

Кардиотоксичность, ассоциированная с иммунотерапией (КАИ), встречается редко, но часто приводит к летальному исходу. В существующих исследованиях сообщается о широком диапазоне частоты возникновения миокардита: от 0,06 % для монотерапии ниволумабом и 0,27 % для комбинации ниволумаба и ипилимумаба по данным Johnson D. и Balko J. (2016) [5]. Данное исследование было проведено при активном изучении эпидемиологических результатов кардиоваскулотоксичности иммунотерапии. Впоследствии исследования в области фармаконадзора повысили осведомленность об ИПЭ, что привело к увеличению числа зарегистрированных случаев в последние годы. Однако диагностика миокардита является сложной задачей из-за его гетерогенных клинических проявлений, которые варьируются от субклинического течения до молниеносных проявлений (фульминантный миокардит) с высокой госпитальной летальностью. В отличие от традиционного, миокардит, ассоциированный с иммунотерапией (МАИ), протекает молниеносно: зарегистрированный уровень смертности составляет 40–50 % [6]. В дополнение к кардиотоксичности исследования международных регистров сообщили о других потенциальных ИПЭ, что включает в себя кардиомиопатию, васкулиты, нарушения ритма сердца и перикардит [7]. Однако крупные популяционные эпидемиологические исследования ограничены. Более того, золотым стандартом для подтверждения диагноза остается эндомикардиальная биопсия (ЭМБ), что представляет собой инвазивную процедуру и редко выполняется в рутинной клинической практике, тем самым оставаясь неподтвержденным. С другой стороны, были разработаны методы иммунодиагностики и иммуноанализа для облегчения верификации и мониторинга осложнений

иммунотерапии [8]. Эти подходы могут предоставить инструмент для точного определения и прогнозирования КАИ у онкологических пациентов. Таким образом, частота ИПЭ, вероятно, недооценена. В литературе все чаще сообщается о нежелательных явлениях со стороны сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с иммунотерапией [9]. В недавно опубликованном труде по фармаконадзору исследователи выразили обеспокоенность тем, что КАИ может быть недостаточно представлено в современной литературе [10]. Рекуперация молекулярных механизмов иммунной системы, усиливая опосредованный Т-клетками иммунный ответ против опухолевых клеток, уже несколько десятилетий признается потенциальным методом лечения злокачественных новообразований (ЗНО). Среди всех иИКТ для клинического применения были одобрены цитотоксический CTLA-4, PD-1 и его лиганд PD-L1. CTLA-4 конкурирует с ко-стимулирующим рецептором CD 28, ингибируя тем самым активацию Т-клеток. В периферических тканях CTLA-4 также ингибирует эффекторные Т-клетки, способствуя иммуносупрессивной функции Т-лимфоцитов. В отличие от CTLA-4, PD-1 ингибирует активацию Т-клеток посредством внутренней передачи сигналов и сдерживания иммуносупрессии с помощью регулирующих Т-лимфоцитов [11]. К настоящему времени более 20 иИКТ были изучены в более чем 800 международных клинических исследованиях. Широко используются антитела CTLA-4 (ипилимумаб), антитела PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, цемипламб и др.) и антитела PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб и др.). CTLA-4, PD-1 и PD-L1 являются наиболее широко изученными и распространенными иммунными препаратами. Лекарства, ингибирующие данные молекулярные паттерны, заставляют иммунную систему атаковать опухолевые клетки и являются иммунопрепаратами, продемонстрировавшими значительную клиническую эффективность, и в настоящее время одобрены для противоопухолевой терапии солидных опухолей [12]. Первым из этих препаратов был ипилимумаб, ингибитор CTLA-4, который был одобрен в 2011 году [13]. Исследования пембролизумаба (PD-1) и ниволумаба (PD-L1) последовали вскоре после клинической апробации ипилимумаба. Показания к использованию иИКТ стремительно расширяется и направляется к метастатическим и адъювантным препаратам первой линии, при этом проводится множество исследований, в сочетании со стандартной цитотоксической таргетной и лучевой терапией. Стойкая ремиссия злокачественного процесса и улучшение общей выживаемости были показаны в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов, получавших иИКТ [14]. По оценкам, только в 2018 году 23,6 % онкологических пациентов в США имели показания на противоопухолевую иммунотерапию. С тех пор Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) расширило показания для использования иИКТ [15]. Однако не все пациенты реагируют на иммунотерапию, а общая частота ответа зависит от типа опухоли и химиотерапевтического агента и варьируется от 10,9 % для монотерапии ипилимумабом и до 69 % для пембролизумаба. Для

повышения чувствительности и борьбы с резистентностью все чаще используются комбинации иИКТ, а также лучевая и таргетная терапия, что увеличивает потенциальную кардиоваскулотоксичность. Также акцентируем внимание, что по оценкам Allied Market Research на 2018 год, глобальный рынок препаратов иИКТ в 2020 году оценивался в 29,8 млрд долларов США, и, по прогнозам, к 2030 году он достигнет 140,9 млрд долларов США [16].

За последнее десятилетие перспективы в противоопухолевой терапии изменились, что привело к значительному улучшению выживаемости пациентов с поздними стадиями ЗНО. Например, было показано, что воздействие на PD-1 пембролизумаба и ниволумаба, восстанавливает способность иммунной системы распознавать и уничтожать опухолевые клетки с улучшением отдаленного прогноза у онкологических пациентов [17]. Результаты систематического обзора показали, что более высокая экспрессия PD-L1 у пациентов с НМРЛ приводит к более высокой реактивности на терапию анти-PD-1/PD-L1 [18]. По сравнению со стандартными терапевтическими схемами, иИКТ вводятся либо в качестве монотерапии или в сочетании с лучевой или химиотерапией. Результаты недавних исследований доказали эффективность иммунотерапии при лечении распространенной гепатоцеллюлярной карциномы [19]. Также в исследованиях было показано, что использование иИКТ приводит к длительной ремиссии у пациентов с меланомой различных локализаций [20]. Основным механизмом иммунотерапии нацелен на создание противоопухолевой активности в организме путем разрушения молекулярных паттернов, которые позволяют опухолевым клеткам ускользать от иммунной системы. По сравнению с традиционной химиотерапией, иИКТ связаны с более высоким уровнем качества жизни и более длительным временем субклинической кардиотоксичности. Ожидается, что показания к иИКТ при онкологических заболеваниях продолжат расширяться в ближайшие годы, что является перспективным направлением для будущих клинических исследований. Однако расширение показаний сопровождается иммунозависимыми нежелательными явлениями у пациентов.

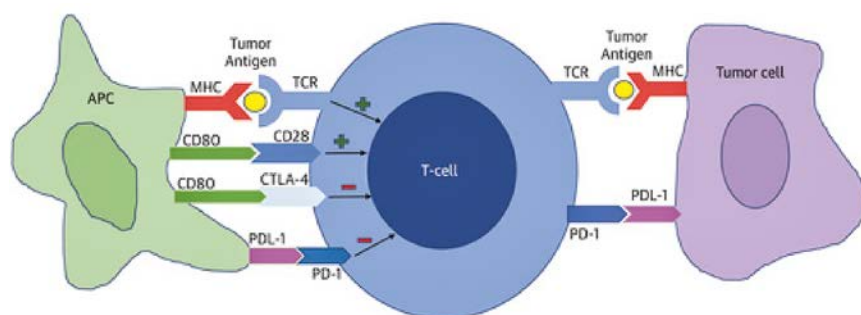


Рисунок 1. [адаптировано из Alberts B.] Активация и пролиферация Т-клеток в ответ на опухолевые антигены, представленные антигенпрезентирующими клетками (APC) и зависят от итогового результата активных стимулирующих и ингибирующих сигналов. Взаимодействие между главным комплексом гистосовместимости и Т-клеточным рецептором формирует основной стимулирующий сигнал. Один из важнейших ко-стимулирующих сигналов возникает в результате взаимодействия CD80 на APC и CD28 на Т-клетке. Ингибирующие сигналы возникают в результате взаимодействий PD-1/PDL-1 и CD80/CTLA-4. Повышенная экспрессия PDL-1 опухолевыми клетками ингибирует пролиферацию Т-клеток. APC = антигенпредставляющая клетка; CD = кластер дифференциации; CTLA-4 = цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4; MHC = главный комплекс гистосовместимости; PD-1 = запрограммированная гибель клеток 1; PD-L1 = лиганд 1 запрограммированной гибели клеток; TCR = Т-клеточный рецептор.

Роль иммунных контрольных точек в иммунной системе и патогенетический аспект кардиотоксичности

Иммунные контрольные точки относятся к ингибирующим путям иммунной системы, которые имеют решающее значение для поддержания аутоотолерантности и генного гомеостаза в организме. С целью сведения к минимуму повреждение собственных тканей, иммунные контрольные точки регулируют порог активации и выраженность физиологического иммунного ответа в периферических тканях. Толерантность определяется как гомеостаз, который регулирует экспансию иммунных клеток и реакций против определенного антигена, при котором опухолевые клетки, представляющие собой мутированные собственные пептиды, распознаются как собственные клетки. Толерантность устанавливается несколькими компонентами, включая так называемые паттерны «иммунных контрольных точек», которые подавляют функции иммунной системы, путем их регуляции и вырабатывая иммуносупрессивные цитокины и хемокины. Активированные Т-клетки секретируют ряд цитокинов, которые способны активировать ИКТ и, следовательно, избегать повреждение тканей от воспаления как отрицательной обратной связи путем подавления Т-клеток, действуя как ингибиторы иммунной системы. С данной точки зрения молекулы ИКТ играют незаменимую роль в регуляции клеточного иммунитета и механизмов его устойчивости; однако их роль в других аспектах ЗНО остается неясной [21]. Недавние исследования показали, что молекулы ИКТ контролируют микроокружение, иммунные и энергетические реакции в опухолевой нише, что приводит к ремоделированию паттернов метаболизма как иммунных, так и вовлечению злокачественных клеток [22]. Опухолевые клетки нарушают активацию Т-клеток, активируя определенные белки ИКТ, что в конечном итоге приводит к развитию иммунной резистентности, способствующий распространению злокачественного процесса. PD-1 и его лиганды (PD-L1 и PD-L2), CTLA-4, а также ингибирующие Т-клеточные рецепторы, признаны главными регуляторами противоопухолевого иммунного ответа. Кроме того, понимание регуляторных механизмов, в том числе вышеупомянутых рецепторов и их лигандов, открыло возможность их применения в терапевтических целях и создания синергетической комбинации в противоопухолевой терапии.

Механизм кардиотоксичности, ассоциированной с иИКТ, до конца не изучен. Активация и пролиферация Т-лимфоцитов вследствие воздействия антигена включают различные сложные механизмы и обычно требуют >1 стимулирующего сигнала. Взаимодействие между рецепторами Т-клеток и главным комплексом гистосовместимости (ГКГ) АПК вызывает активацию Т-клеток. Взаимодействие иммунных контрольных точек в микроокружении опухоли изображено на рисунке 1 [23].

Т-лимфоциты подвергаются позитивному и негативно-му отбору в тимусе, с целью обеспечения аутоотолерантности и специфического иммунологического распознавания патогенных организмов. Опухолевые антигены, поглощаются АПК, которые обрабатывают и представляют молекулярные комплексы ГКГ-I и ГКГ-II к рецепторам CD 8+ и CD 4+ Т-клеток, а затем идентифицируют злокачественные клетки. Комбинация данных рецепторов на поверхности АПК и CD 28 на поверхности Т-клеток представляет собой синергетические сигналы активации, что приводит к ремоделированию цитоскелета, секреции цитокинов и дифференцировке лимфоцитов. Активированные CD 4+ Т-клетки секретируют цитокины, стимулирующие пролиферацию CD 8+ Т-клеток в лимфатических узлах. Активированные CD 8+ Т-клетки могут достигать опухоли через кровоток, распознавать ГКГ-I и лизировать опухолевые клетки. Активированные CTLA-4 и PD-1 являются протекторами аутоантигенов со стороны аномально активированных Т-клеток. CTLA-4 может индуцировать трансэндоцитоз лигандов для снижения ко-стимулирующего сигнала с целью протекции собственных клеток. PD-1 в сочетании с PD-L1 отрицательно опосредует пролиферацию и активацию Т-клеток. CTLA-4 не только конкурирует с CD 28, но также вызывает гибель регуляторных Т-клеток, что приводит к дисбалансу между регуляторными и цитотоксическими иммунными клетками. Моноклональное антитело CTLA-4 эффективно выводит регуляторные клетки из опухоли посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, тем самым снижая иммуносупрессивный эффект для достижения противоопухолевого ответа. Однако регуляторные клетки играют важную роль в периферической толерантности и поддержанию иммунного гомеостаза. Снижение количества периферических естественных клеток приводит к тому, что иммунная система атакует организм, что приводит к развитию ИПЭ. PD-1 играет важную роль в гомеостазе Т-клеток и ингибировании воспалительного процесса в периферических тканях [24].

Белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3) является отрицательным иммуномодулятором, который регулирует функцию Т-клеток и дендритных клеток путем связывания с ГКГ-II. LAG-3 имеет внутриклеточный домен, который ингибирует эффекторные CD 4+ Т-клетки, и внеклеточный домен, аналогичный CD 4, но обладающий более высоким сродством к ГКГ-II, что экспрессируется на поверхности злокачественных клеток. При связывании LAG-3 с поверхностью Т-клеток, иммунная система ошибочно принимает опухолевые клетки за собственные, способствуя маскировке через иммунную систему. Вслед за «иммуноредактированием» злокачественные клетки также могут экспрессировать ИКТ для реактивации механизмов противоопухолевого иммунного ответа. Следовательно, ингибиторы CTLA-4, PD-1, PD-L1 и LAG3 были одобрены FDA с целью противоопухолевой терапии ЗНО [25]. Опубликовано несколько сообщений о воспалительных цитокинах при КАИ. Было идентифицировано несколько цитокинов, в том числе интерферон γ , интерлейкин 1 β (IL-1 β) и хемокиновый лиганд 10. Высвобождение цитокинов и хемокинов объясняется привлечением нейтрофилов

и макрофагов в кардиомиоцитах. При сердечной недостаточности повышенные уровни данных цитокинов приводят к локальному привлечению Т-лимфоцитов и других иммунных клеток для дальнейшего лизиса кардиомиоцитов. Цитокины, такие как ИЛ-6, могут напрямую увеличивать риск нарушений ритма сердца. Кроме того, некоторые цитокины могут напрямую изменить автоматизм сердца. ИЛ-1 β увеличивает риск аритмий, связанных с окислением и фосфорилированием Ca⁺ каналов в кардиомиоцитах [26]. Однако необходимо проведение крупных рандомизированных исследований для определения потенциальной и прогностической роли цитокинов при кардиоваскулотоксичности иммунотерапии.

Факторы риска кардиотоксичности, ассоциированной с иммунотерапией

Важно выявлять пациентов с повышенным риском кардиотоксичности перед проведением противоопухолевой терапии, и с целью базовой оценки было предложено несколько шкал, хотя ни один из этих прогностических шкал не было валидизировано в проспективных рандомизированных клинических исследованиях. Мультиомодальный подход с последовательной клинической оценкой, основанная на подробном анамнезе и физикальном обследовании, в сочетании с анализом кардиоспецифических биомаркеров и методами визуализации ССС, может помочь в стратификации риска и прогнозировании ССО. У пациентов, получавших комбинированную терапию иИКТ, частота миокардита была намного выше, по сравнению с монотерапией. Однако в систематическом обзоре, не было обнаружено существенных различий в отношении ИПЭ [27]. Также зарегистрирована повышенная встречаемость нежелательных явлений, у пациентов, получавших анти-PD-1 по сравнению с анти-CTLA-4. Кроме того, обнаружено, что комбинация иИКТ (ипилимумаб и ниволумаб) напрямую коррелировала с повышенным риском развития миокардита [28]. Также в данном исследовании частота осложнений, не варьировала в зависимости от ЗНО и у пациентов с существующим кардиологическим анамнезом. Аналогичным образом, используя одномерный регрессионный анализ, Minotti G. с соавторами (2022) обнаружили, что предшествующий анамнез ССЗ не ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [29]. Напротив, Rushin P. Patel с соавторами (2020) сообщили, что у пациентов с миокардитом, была более высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска [30]. Однако результаты неубедительны относительно того, подвергаются ли пациенты с ранее существовавшими ССЗ повышенному риску кардиотоксичности или нет. В свою очередь было обнаружено, что пожилой возраст, мужской пол, африканская раса и анамнез ССЗ были ассоциированы с повышенным риском развития кардиотоксичности в течение года после противоопухолевой иммунотерапии. Также в общей популяции риск увеличивается с возрастом и чаще встречается среди африканской расы по сравнению с представителями других рас. Кардиоваскулотоксичность была ниже у женщин, чем у мужчин, хотя женщины имеют более высокую летальность и плохой отдаленный прогноз. При анализе базы данных FDA Adverse Event Reporting

System, Baik A. с соавторами (2021) обнаружили 13096 случаев КАИ, и риск миокардита был значительно выше у пациенток женского пола ($p = 0,004$) и возрастом старше 75 лет ($p < 0,001$) [31]. Также в мета-анализе Rodgers J. с соавторами (2019) было выявлено прямая и косвенная корреляция факторов риска, таких как возраст, пол, раса и избыточная масса тела с кардиотоксичностью [32]. В совокупности не хватает крупных международных регистров и когорт для оценки достоверных факторов риска кардиотоксичности.

Нежелательные сердечно-сосудистые явления при применении ингибиторов иммунных контрольных точек

Противоопухолевая иммунотерапия потенциально может поражать каждую из систем органов, особенно сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную, эндокринную, дыхательную и нервную систему. По эпидемиологическим данным было обнаружено более высокая частота кардиотоксичности, чем сообщалось ранее в клинических исследованиях [33]. Кардиотоксичность развилась у 12,5 % к 12 месяцу после окончания курсов иммунотерапии. Наиболее часто встречаемой было нарушения ритма сердца у 9,3 %, а у 2,1 % развился миокардит. Кардиотоксичность часто встречается в рандомизированных клинических исследованиях. Dong H. с соавторами (2022) в своем исследовании проанализировали 22 клинических исследований с использованием монотерапии ингибиторами PD-1 и PD-L1. К 9-му месяцу у 9 % развились нарушения ритма сердца, у 3 % – острый ИМ, у 1 % – миокардит, у 1,7 % – перикардит [34]. Также в общенациональном датском исследовании изучались совокупные исходы кардиотоксичности. Абсолютный риск в течение года после начала ИИКТ составил 6,6 % у пациентов, получавших ингибиторы PD-1; 7,5 % – ингибиторы CTLA-4; 9,7 % – ингибиторы PD-1 [35]. Chitturi K. с соавторами (2019) изучили 252 пациента, получивших противоопухолевую иммунотерапию. В данном исследовании неблагоприятные сердечно-сосудистые события, произошли у 13,3 % пациентов в течение медианного периода наблюдения 6 месяцев [36]. Кардиоваскулотоксичность может иметь субклинический характер, что представляет собой трудную задачу для врачей в верификации и прогнозировании риска кардиотоксичности. Потенциальным механизмом может быть пролиферация и клonalная экспансия Т-лимфоцитами антигенов в опухолевых клетках и пораженных собственных тканях [37]. Данные о КАИ, сосредоточены главным образом на развитии миокардита. Хотя клинические исследования сообщили о низкой частоте возникновения (0,09 %), реальные данные свидетельствуют о более высоком уровне распространенности. Cathcart-Rake E. с соавторами (2020) оценили частоту возникновения ИПЭ у пациентов с НМРЛ, получавших ингибиторы PD-1 или PD-L1, и обнаружили, что частота миокардита составила 0,89 % к 9-му месяцу после начала и у 2,1 % в течение одного года после иммунотерапии [38]. Также у пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба, наблюдалась более высокая частота ИПЭ (0,27 % против 0,06 %). В некоторых случаях позднее начало миокардита,

возникало более чем через год после начала иммунотерапии. Пороговая оккупация рецепторов PD-1 и PD-L1 может сохраняться долгое время после прекращения инфузии, что может частично объяснить широкий диапазон времени до клинической манифестации и широкий спектр токсичности иммунотерапии. Инфильтрацией CD4+/CD8+ Т-клеток и CD 68+ макрофагов с последующим лизисом кардиомиоцитов сопровождается МАИ. Клональные цитотоксические клетки CD8+ увеличиваются в крови пациентов с кардиотоксичностью и характеризуются уникальными транскрипционными изменениями, включающий активацию циркулирующих хемокинов. Прямое цитотоксическое уничтожение Т-клетками кардиомиоцитов и сверхэкспрессия провоспалительными цитокинами способствуют развитию миокардита. Thavendiranathan P. с соавторами (2021) продемонстрировали, что CTLA4 в контексте полного генетического отсутствия PD-1 приводит к внезапной сердечной смерти, проявляющейся в инфильтрации миокарда Т-клетками и макрофагами, и тяжелыми жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца [39]. Также дефицит PD-1 приводил к развитию фульминантного миокардита с инфильтрацией Т-клеток и макрофагов в кардиомиоциты. Было также обнаружено, что различные подтипы В-клеток в периферической крови у онкологических пациентов ассоциированы с реактивностью на противоопухолевую терапию [40]. Помимо кардиоспецифических антител, в свою очередь были определены аутоантитела, индуцированные терапией ИИКТ, такие как антиацетилхолиновые рецепторы, антитела против поперечнополосатых мышц и антимитохондриальные антитела. К примеру, антитела против поперечнополосатых мышц могут реагировать как с антигенами кардиомиоцитов, так и с скелетными мышцами, вызывая антителозависимую клеточную цитотоксичность. Кроме того, аутоантитела могут индуцировать активацию комплемент-зависимой цитотоксичности, что приводит к лизису собственных клеток. Данные исследования показывают, что как клеточный, так и гуморальный иммунитет способствует развитию КАИ [41]. Механизмы, посредством которых иммунные клетки рекрутируются в миокарде, до конца не изучены. Компоненты ИКТ конститутивно экспрессируются в эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах и т.д., обеспечивая потенциальные мишени для противоопухолевой иммунотерапии. Клональные Т-клетки, нацеленные на идентичные антигены в скелетных мышцах и тканях легких, могут объяснить сопутствующее проявление пневмонита и миоцита. На данном этапе активно изучаются и другие теории патогенеза, включая усиление аутоантител, нацеленных на аутоантигены кардиомиоцитов и воспалительную инфильтрацию. Синдром Такоубо манифестирует в период от 15 недель до 8 месяцев после начала курсов ИИКТ; однако из-за низкой встречаемости эпидемиологические данные отсутствуют, а литература по-прежнему ограничена только сообщениями о единичных случаях заболевания. Синдром Такоубо – острый и преходящий синдром регионарной левожелудочковой недостаточности. Патогенетический аспект данного осложнения при применении ИИКТ остается неопределенным. В мировой

литературе представлены единичные клинические случаи развития данного синдрома у пациентов с меланомой после комбинированной иммунотерапии [42]. Аналогичным образом, эпидемиологические данные о дилатационной кардиомиопатии, вызванной ИИКТ, недостаточны из-за ее низкой встречаемости. Nishimura H. с соавторами (2019) обнаружили, что у пациентов с дефектом PD-1 чаще развивается тяжелая дилатационная кардиомиопатия. К потенциальным патогенетическим механизмам может относиться иммунный ответ активированных Т-клеток в сосудах и миокарде [43]. В совокупности не хватает крупных рандомизированных исследований для более детальной патофизиологической и прогностической оценки данного осложнения. Васкулиты, ассоциированы с аутоиммунными процессами и могут возникать в сосудах различного калибра и диаметра. Частота васкулита, составляет менее 1 %, а крупные эпидемиологические данные не представлены. В настоящее время по данным мировой литературы сообщается о васкулитах крупных сосудов, таких как гигантоклеточный артериит, опубликованный в исследовании Miyabe C. с соавторами (2021) [44]. К вероятному механизму относится и активация Т-клеток и NK-клеток, а также секреция провоспалительных цитокинов, что приводит к воспалению сосудистой стенки с последующим тромбозом. Компьютерная томография позволяет диагностировать васкулит, который характеризуется диффузным периферическим утолщением стенки сосуда и тромбозом. Следовательно, противоопухолевая иммунотерапия открывает многообещающие возможности для лечения ЗНО, однако нужно акцентировать внимание на верификации и методах профилактики ИПЭ.

Диагностика и лечение кардиотоксичности, ассоциированной с иммунотерапией

Рекомендации Европейского общества кардиологов по кардиоваскулотоксичности, связанной с противоопухолевой терапией, рекомендуют, частоту мониторинга после первоначальной оценки на основе исходного сердечно-сосудистого риска пациента и протокола химио-/иммунотерапии [45]. В рамках мультимодального подхода первым этапом пациентам до и на фоне курсов иммунотерапии рекомендовано регулярный мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) с целью оценки нарушения ритма и проводимости сердца. Примерно у 40 % пациентов наблюдались ЭКГ аномалии, такие как удлинённый интервал PR, снижение амплитуды зубца R, удлинение интервала QT, наличие зубцов Q и изменение сегмента ST-T. Однако в исследовании 35 пациентов на фоне курсов иммунотерапии, сообщается о 89 % встречаемости ЭКГ аномалий [46]. Хотя нарушения ритма и проводимости сердца неспецифичны, их верификация имеет важное значение, что требует проведение более высокочувствительных исследований. Кардиоспецифические биомаркеры, в том числе тропонин I (TrI), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), являются эффективными маркерами для оценки и прогнозирования кардиоваскулотоксичности. TrI в настоящее время считается

наиболее значимым биомаркером для диагностики КАИ и рекомендован мониторинг в течение первых 6 недель после инициации курсов иммунотерапии [47]. В крупных рандомизированных исследованиях было показано, что увеличение TrI происходит у 94 % пациентов, а увеличение NT-proBNP может присутствовать в 65 % случаев миокардита [48]. Как и в случае с ЭКГ, уровень циркулирующих биомаркеров недостаточны для исключения миокардита. Эхокардиография является важным инструментом для оценки структурных и функциональных изменений сердца. Изменение систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, индекса локальной сократимости и выпота в перикарде по сравнению с исходными показателями могут указывать на диагноз МАИ. Также у пациентов наблюдается снижение наиболее чувствительного эхокардиографического параметра глобальной продольной деформации (GLS), что напрямую коррелирует с частотой ССО [49]. Магнитно-резонансная томография (MPT) в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» в верификации миокардита. Различные режимы MPT, такие как диффузно-взвешенная визуализация (T1/2), и позднее повышение уровня гадолиния (LGE), могут продемонстрировать отек и повреждение миокарда. В ретроспективном когортном исследовании значения T1 и T2 миокарда были достоверно повышены у 78 % и 43 % пациентов соответственно, а показатели T1 напрямую коррелировали с гистопатологическими изменениями и являлись независимыми прогностическими параметрами плохого отдаленного прогноза [50]. У некоторых пациентов может наблюдаться отсутствие признаков LGE, отчасти из-за ранней фазы заболевания. Таким образом, при подозрении на миокардит следует рассмотреть повторную MPT сердца через 2–3 дня. Ограниченная доступность и высокая стоимость исследования могут ограничивать использование MPT сердца в рутинной клинической практике. Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) является золотым стандартом диагностики миокардита. Однако из-за своей инвазивной природы и потенциальных осложнений (общая частота 6 %) редко используется в качестве теста первой линии. Данные о применении ЭМБ при миокардите, ограничены. Основываясь на данных международных исследований, гистопатологическая картина в основном имела лимфоцитарную инфильтрацию, а у 56 % наблюдался фиброз миокарда [51]. Путем интеграции всех клинико-диагностических характеристик в 2019 году были предложены единые диагностические критерии МАИ. Диагноз определенного миокардита может быть поставлен только при наличии любого из следующих критериев: (1) ЭМБ указывает на миокардит; (2) миокардит, подтвержденный по данным MPT, вместе с повышенными кардиоспецифическими биомаркерами; и (3) диффузный гипокинез с высоким индексом нарушения локальной сократимости в сочетании с клинической картиной миокардита, повышенными биомаркерами и отсутствием поражения коронарного русла [52]. После установления диагноза лечение должно быть начато незамедлительно, чтобы избежать высокой госпитальной летальности. В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования,

оценивающие эффективность лечения КАИ. На данном этапе лечение сосредоточено на иммуносупрессивной терапии. Как правило, тяжелые проявления иммунной кардиотоксичности требует применения высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) (преднизолон 1–2 мг/кг/сут или метилпреднизолон 1–2 мг/кг/сут), а их прием следует продолжать в течение 4–6 недель. Выявлено, что более высокая начальная доза и раннее начало приема ассоциированы с хорошим отдаленным прогнозом [53]. По сравнению с низкими дозами ГКС (<60 мг/день), высокие дозы (501–1000 мг/день) были связаны со снижением риска неблагоприятных ССО на 73 %. Дозу препарата следует постепенно снижать в течение 4–6 недель после нормализации клинико-диагностических параметров. Пациентам, резистентным к терапии ГКС в течение 24 часов, следует добавить иммуносупрессивные методы лечения, включая плазмаферез, внутривенные иммуноглобулины, антимоцитарный глобулин, микофенолата мофетил, такролимус и инфликсимаб. В недавно опубликованном отчете было обнаружено, что абатацепт (агонист CTLA-4) эффективен для лечения миокардита с резистентностью к кортикостероидам, однако следует акцентировать внимание на потенциальный риск оппортунистических инфекций [54]. Также, можно рассмотреть вторую линию терапии, включающий применение инфликсимаба, микофенолата мофетила и плазмафереза. Имеются несколько сообщений об использовании инфликсимаба в качестве терапии второй линии; однако его следует использовать с осторожностью. Оптимальная продолжительность данной терапии неизвестна, но целесообразно продолжать лечение до разрешения симптомов и нормализации уровня тропонина и ФВ ЛЖ. На фоне терапии высокими дозами ГКС, рекомендуются профилактические стратегии, такие как профилактика пневмоцистной пневмонии, применение ингибитора протонной помпы и нистатина при кандидозе полости рта. Иммуносупрессивная терапия, такие как иммуноглобулин, такролимус, инфликсимаб, микофенолата мофетил и метотрексат, также могут служить потенциальным методом лечения МАИ [55]. Однако эффективность терапии второй линии не апробирована в крупных обсервационных или проспективных исследованиях. В совокупности индивидуальные стратегии лечения, разработанные для пациентов, требуют активного взаимодействия многопрофильной команды, состоящей из онкологов, кардиологов и иммунологов. Кардиотоксичность противоопухолевой иммунотерапии остается сложной с диагностической и терапевтической точки зрения задачей, что обусловлено отсутствием убедительных доказательств в поддержку вышеизложенных стратегий лечения.

Заключение

Ингибиторы иммунных контрольных точек являются наиболее заметным прорывом в лечении онкологических заболеваний, но не следует игнорировать широкий спектр нежелательных явлений, связанных с иммунной системой. Хотя КАИ, встречается редко, она является потенциально злокачественной и привлекает все большее внимание исследователей. Точный патофизиологический

механизм остается неясным, а профиль риска пациентов, столкнувшихся с кардиотоксичностью, неизвестен. Будущие крупные многоцентровые проспективные исследования, имеют первостепенное значение и должны помочь улучшить понимание масштаба сердечно-сосудистых событий, а также дать представление об оптимальном ведении данной категории пациентов. Иммунотерапия произвела революцию в противоопухолевой терапии, и их клиническое применение быстро расширяется, что ведет к увеличению ожидаемой продолжительности жизни. Профилактика кардиотоксичности имеет решающее значение для определения сердечно-сосудистого прогноза у пациентов на фоне иммунотерапии. Продолжающиеся интенсивные усилия исследовательских сообществ и междисциплинарное сотрудничество в области онкологии и кардиологии помогут решить эти проблемы и тем самым позволят иммунотерапии достичь максимального потенциального эффекта в лечении онкологических заболеваний.

Список литературы / References

- Xiang Y, Gong M, Deng Y, Wang H, Ye D. T cell effects and mechanisms in immunotherapy of head and neck tumors. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):49. Published 2023 Mar 5. doi:10.1186/s12964-023-01070-y
- Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98–106. doi:10.1097/COC.0000000000000239
- L'Orpelin JM, Valey E, Khammari A, Dreno B, Dompormartin A. Severe Late-Onset Grade III–IV Adverse Events under Immunotherapy: A Retrospective Study of 79 Cases. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4928. Published 2021 Sep 30. doi:10.3390/cancers13194928
- L'Orpelin JM, Dollalille C, Akroun J, Alexandre J, Dompormartin A. Cardiovascular Immunotoxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(7):2170. Published 2023 Apr 6. doi:10.3390/cancers15072170
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749–1755. doi:10.1056/NEJMoa1609214
- Frascarò F, Bianchi N, Sanguetoli F, et al. Immune Checkpoint Inhibitors-Associated Myocarditis: Diagnosis, Treatment and Current Status on Rechallenge. *J Clin Med*. 2023;12(24):7737. Published 2023 Dec 17. doi:10.3390/jcm12247737
- Bi H, Ren D, Wang Q, Ding X, Wang H. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis in lung cancer patients: a case report of sintilimab-induced myocarditis and a review of the literature. *Ann Palliat Med*. 2021;10(1):793–802. doi:10.21037/apm-20-2449
- Wong CK, Lam TH, Liao SY, Lau YM, Tse HF, So BYF. Immunopathogenesis of Immune Checkpoint Inhibitor Induced Myocarditis: Insights from Experimental Models and Treatment Implications. *Biomedicine*. 2023;11(1):107. Published 2023 Jan 1. doi:10.3390/biomedicine11010107
- Chiang CH, Chiang CH, Ma KS, et al. The incidence and risk of cardiovascular events associated with immune checkpoint inhibitors in Asian populations. *Jpn J Clin Oncol*. 2022;52(12):1389–1398. doi:10.1093/jjco/hyac150
- Bail S, Ghosh RK, Wongsasengsak S, et al. Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: JACC Review Topic of the Week [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2019 Nov 26;74(21):2711–2712]. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(13):1714–1727. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.079
- Hayashi H, Nakagawa K. Combination therapy with PD-1 or PD-L1 inhibitors for cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(5):818–830. doi:10.1007/s10147-019-01548-1
- Shiravand Y, Khodadadi F, Khashani SMA, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Oncol*. 2022;29(5):3044–3060. Published 2022 Apr 24. doi:10.3390/curroncol29050247
- Savoia P, Astrua C, Fava P. Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Mab) in the treatment of metastatic melanoma: Effectiveness and toxicity management. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(5):1092–1101. doi:10.1080/21645515.2015.1129478
- Ventola CL. Cancer Immunotherapy, Part 3: Challenges and Future Trends. *P T*. 2017;42(8):514–521.
- Eno J. Immunotherapy Through the Years. *J Adv Pract Oncol*. 2017;8(7):747–753.
- Pan C, Liu H, Robins E, et al. Next-generation immuno-oncology agents: current momentum shifts in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):29. Published 2020 Apr 3. doi:10.1186/s13045-020-00862-w
- Parvez A, Choudhary F, Mudgal P, et al. PD-1 and PD-L1: architects of immune symphony and immunotherapy breakthroughs in cancer treatment. *Front Immunol*. 2023;14:1296341. Published 2023 Dec 1. doi:10.3389/fimmu.2023.1296341
- Xu Y, Wan B, Chen X, et al. The association of PD-L1 expression with the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy and survival of non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(4):413–428. doi:10.21037/tlcr.2019.08.09
- Mandlik DS, Mandlik SK, Choudhary HB. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2023;29(6):1054–1075. doi:10.3748/wjg.v29.i6.1054

20. Knight A, Karapetyan L, Kirkwood JM. Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1106. Published 2023 Feb 9. doi:10.3390/cancers15041106
21. Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(8):807–821. doi:10.1038/s41423-020-0488-6
22. Eskandari-Malayeri F, Rezaei M. Immune checkpoint inhibitors as mediators for immunosuppression by cancer-associated fibroblasts: A comprehensive review. *Front Immunol*. 2022;13:996145. Published 2022 Oct 5. doi:10.3389/fimmu.2022.996145
23. Huang Q, Zheng Y, Gao Z, Yuan L, Sun Y, Chen H. Comparative Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors for Patients with Solid Tumors: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *J Cancer*. 2021;12(4):1133–1143. Published 2021 Jan 1. doi:10.7150/jca.49325
24. Boussiotis VA, Chatterjee P, Li L. Biochemical signaling of PD-1 on T cells and its functional implications. *Cancer J*. 2014;20(4):265–271. doi:10.1097/PPO.0000000000000059
25. Paucek RD, Baltimore D, Li G. The Cellular Immunotherapy Revolution: Arming the Immune System for Precision Therapy. *Trends Immunol*. 2019;40(4):292–309. doi:10.1016/j.it.2019.02.002
26. Liu H, Zhao Y, Xie A, et al. Interleukin-1 β , Oxidative Stress, and Abnormal Calcium Handling Mediate Diabetic Arrhythmic Risk. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(1):42–52. Published 2021 Jan 20. doi:10.1016/j.jacbs.2020.11.002
27. Cone EB, Haeuser L, Reese SW, et al. Immune checkpoint inhibitor monotherapy is associated with less cardiac toxicity than combination therapy. *PLoS One*. 2022;17(11):e0272022. Published 2022 Nov 1. doi:10.1371/journal.pone.0272022
28. Shalata W, Abu-Salman A, Steckbeck R, Mathew Jacob B, Massalha I, Yakobson A. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5218. Published 2021 Oct 18. doi:10.3390/cancers13205218
29. Minotti G, Menna P, Camilli M, Salvatorelli E, Levi R. Beyond hypertension: Diastolic dysfunction associated with cancer treatment in the era of cardio-oncology. *Adv Pharmacol*. 2022;94:365–409. doi:10.1016/b.s.apha.2022.02.002
30. Dal'bo N, Patel R, Parikh R, et al. Cardiotoxicity of Contemporary Anticancer Immunotherapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2020;22(12):62. doi:10.1007/s11936-020-00867-1
31. Baik AH, Oluwole OO, Johnson DB, et al. Mechanisms of Cardiovascular Toxicities Associated With Immunotherapies. *Circ Res*. 2021;128(11):1780–1801. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.315894
32. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(2):19. Published 2019 Apr 27. doi:10.3390/jcdd6020019
33. Waheed N, Fradley MG, DeRemer DL, et al. Newly diagnosed cardiovascular disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective analysis of patients at an academic tertiary care center. *Cardiooncology*. 2021;7(1):10. Published 2021 Mar 18. doi:10.1186/s40959-021-00097-9
34. Dong H, Qi Y, Kong X, Wang Z, Fang Y, Wang J. PD-1/PD-L1 Inhibitor-Associated Myocarditis: Epidemiology, Characteristics, Diagnosis, Treatment, and Potential Mechanism. *Front Pharmacol*. 2022;13:835510. Published 2022 Apr 19. doi:10.3389/fphar.2022.835510
35. Ito T, Kaku-Ito Y, Ohno F, Nakahara T. A real-world study on the safety profile of extended-interval dosing of immune checkpoint inhibitors for melanoma: a single-center analysis in Japan. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1293397. Published 2023 Dec 7. doi:10.3389/fmed.2023.1293397
36. Chitturi KR, Xu J, Araujo-Gutierrez R, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Cardiovascular Events in Patients With Lung Cancer. *JACC CardioOncol*. 2019;1(2):182–192. Published 2019 Dec 17. doi:10.1016/j.jaccao.2019.11.013
37. Zhao F, Shen D, Shang M, et al. Immunotherapy: A new target for cancer cure (Review). *Oncol Rep*. 2023;49(5):100. doi:10.3892/or.2023.8537
38. Cathcart-Rake EJ, Sangaralingham LR, Henk HJ, Shah ND, Riaz IB, Mansfield AS. A Population-based Study of Immunotherapy-related Toxicities in Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(5):421–427.e2. doi:10.1016/j.clcc.2020.04.003
39. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, et al. Myocardial T1 and T2 Mapping by Magnetic Resonance in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(12):1503–1516. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.050
40. Zotova L. Immune Checkpoint Inhibitors-Related Myocarditis: A Review of Reported Clinical Cases. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(7):1243. Published 2023 Mar 25. doi:10.3390/diagnostics13071243
41. Bockstahler M, Fischer A, Goetzke CC, et al. Heart-Specific Immune Responses in an Animal Model of Autoimmune-Related Myocarditis Mitigated by an Immunoproteasome Inhibitor and Genetic Ablation. *Circulation*. 2020;141(23):1885–1902. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043171
42. Trontzas IP, Vathiotis IA, Kyriakoulis KG, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Summary of Included Cases. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2637. Published 2023 May 6. doi:10.3390/cancers15092637
43. Verbeek JS, Hirose S, Nishimura H. The Complex Association of Fc γ RIIb With Autoimmune Susceptibility. *Front Immunol*. 2019;10:2061. Published 2019 Oct 15. doi:10.3389/fimmu.2019.02061
44. Miyabe C, Dong Y, Ikeda T, Takahashi K, Miyabe Y, Kawakami T. Immune checkpoint molecule expression is altered in the skin and peripheral blood in vasculitis. *Sci Rep*. 2021;11(1):20019. Published 2021 Oct 8. doi:10.1038/s41598-021-99558-5
45. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [published correction appears in Eur Heart J. 2023 May 7;44(18):1621]. *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229–4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244
46. Teymour N, Mesbah S, Navabian SMH, et al. ECG frequency changes in potassium disorders: a narrative review. *Am J Cardiovasc Dis*. 2022;12(3):112–124. Published 2022 Jun 15.
47. Ganesh S, Zhong P, Zhou X. Cardiotoxicity induced by immune checkpoint inhibitor: The complete insight into mechanisms, monitoring, diagnosis, and treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:997660. Published 2022 Sep 20. doi:10.3389/fcvm.2022.997660
48. Zhao Y, Lyu N, Zhang W, Tan H, Jin Q, Dang A. Prognosis Implication of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Adult Patients With Acute Myocarditis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:839763. Published 2022 Mar 30. doi:10.3389/fcvm.2022.839763
49. Laufer-Perl M, Gilon D, Kapusta L, Iakobishvili Z. The Role of Speckle Strain Echocardiography in the Diagnosis of Early Subclinical Cardiac Injury in Cancer Patients—Is There More Than Just Left Ventricle Global Longitudinal Strain?. *J Clin Med*. 2021;10(11):154. Published 2021 Jan 5. doi:10.3390/jcm10010154
50. Cadour F, Cautela J, Rapacchi S, et al. Cardiac MRI Features and Prognostic Value in Immune Checkpoint Inhibitor-induced Myocarditis. *Radiology*. 2022;303(3):512–521. doi:10.1148/radiol.211765
51. Ammirati E, Buono A, Moroni F, et al. State-of-the-Art of Endomyocardial Biopsy on Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(5):597–609. doi:10.1007/s11886-022-01680-x
52. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. *Circulation*. 2019;140(2):80–91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497
53. Bai X, Hu J, Betof Warner A, et al. Early Use of High-Dose Glucocorticoid for the Management of irAE Is Associated with Poorer Survival in Patients with Advanced Melanoma Treated with Anti-PD-1 Monotherapy. *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5993–6000. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-1283
54. Nguyen LS, Bretagne M, Arrondeau J, et al. Reversal of immune-checkpoint inhibitor fulminant myocarditis using personalized-dose-adjusted abatacept and ruxolitinib: proof of concept [published correction appears in J Immunother Cancer. 2022 May;10(5):]. *J Immunother Cancer*. 2022;10(4):e004699. doi:10.1136/jitc-2022-004699
55. Wang A, Xu Y, Fei Y, Wang M. The role of immunosuppressive agents in the management of severe and refractory immune-related adverse events. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16(4):201–210. doi:10.1111/ajco.13332

Статья поступила / Received 12.03.24
Получена после рецензирования / Revised 20.03.24
Принята в печать / Accepted 20.03.24

Сведения об авторах

Бузиашвили Юрий Иосифович, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. клинико-диагностическим отделением¹. ORCID: 0000-001-7016-7541
Асымбекова Эльмира Уметовна, д.м.н., в.н.с. клинико-диагностического отделения¹. ORCID: 0000-0002-5422-2069
Тугеева Эльвина Фаатовна, д.м.н., с.н.с. клинико-диагностического отделения¹. ORCID: 0000-0003-1751-4924
Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., в.н.с. отделения изучения новых противоопухолевых лекарств². ORCID: 0000-0002-8936-3590
Акиджонов Фирдавсджон Рустамджонович, аспирант клинико-диагностического отделения¹. E-mail: firdavs96_ftths@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1675-4216

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

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

Автор для переписки: Акиджонов Фирдавсджон Рустамджонович.
E-mail: firdavs96_ftths@mail.ru

Для цитирования: Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Артамонова Е.В., Акиджонов Ф.Р. Кардиотоксичность ингибиторов контрольных точек: фокус на иммунных побочных эффектах. *Медицинский алфавит*. 2024; (7): 26–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-26-33>

About authors

Buziashvili Jurij I., DM Sci (habil.), professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head of Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-001-7016-7541
Asymbekova El'mira U., DM Sci (habil.), leading researcher at Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-0002-5422-2069
Tugeeva Elvina Faatovna, DM Sci (habil.), senior researcher at Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-0003-1751-4924
Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), leading researcher at Dept for the Study of New Anticancer Drugs². ORCID: 0000-0002-8936-3590
Akildzhonov Firdavsdzhon R., postgraduate at Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-0002-1675-4216

¹Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Corresponding author: Akildzhonov Firdavsdzhon R. E-mail: firdavs96_ftths@mail.ru

For citation: Buziashvili J.I., Asymbekova E.U., Tugeeva E.F., Artamonova E.V., Akildzhonov F.R. Cardiotoxicity of checkpoint inhibitors: focus on immune side effects. *Medical alphabet*. 2024; (7): 26–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-26-33>



Вакуумная тонкоигольная аспирационная биопсия как метод раннего выявления рака щитовидной железы

А. О. Тагиль, А. В. Борсуков

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Злокачественные новообразования щитовидной железы составляют 1–3 % в структуре онкологической патологии на территории Российской Федерации. Тонкоигольная аспирационная биопсия очагов щитовидной железы являются неотъемлемой частью обследования и включено как в зарубежных, так и в отечественных рекомендациях. Однако имеется проблема получения неинформативных цитологических заключений, и сохраняется риск получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Цель. Определить возможности применения вакуумной аспирационной тонкоигольной биопсии под ультразвуковым контролем у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы.

Материалы и методы. С 2021 по 2023 года на клинической базе отделения Диагностических и малоинвазивных технологий ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» города Смоленска выполнено обследование 331 пациента с очаговой патологией щитовидной железы. Все пациенты были разделены на две клинических группы. Пациентам обеих групп проводилось комплексное обследование, включающее пальпацию щитовидной железы и лимфатических узлов шеи, мультипараметрическое ультразвуковое исследование щитовидной железы, включающее В – режим, цветное доплеровское картирование, компрессионная эластография, эластография сдвиговых волн, лабораторное исследование (уровень кальцитонина, ТТГ, Т3св., Т4св., АТ – ТПО, аТТГр, ТГ). У пациентов, проходивших ранее хирургическое лечение, ультразвуковое исследование проводилось с целью определения участков тиреоидной ткани, а также дополнительно определялся уровень ТГ в качестве маркера рецидивного процесса.

Результаты. Медиана размера образования щитовидной железы составила 15,2 (13,9–19,1) мм. Определялись преимущественно множественные образования как в контрольной – 106 (79,1 %), так и основной 107 (54,3 %) пациентов, на долю единичных очагов приходится 28 (20,9 %) контрольной и 90 (45,7 %) основной групп. Тонкоигольная аспирационная биопсия выполнялась по методу «Free hand» с использованием шприца типа LUER объемом 10 мл. При проведении вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии, в зависимости от данных мультипараметрического ультразвукового исследования, определялся уровень отрицательного давления в диапазоне от –0,3 бар до –0,8 бар. При давлении –0,3 бар, выполнено 54 (27,4 %), –0,5 бар – 126 (64,0 %), –0,8 бар – 17 (8,6 %) v-ТАБ.

Выводы. Разработано устройство для осуществления вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии с созданием усовершенствованной методики очаговой патологии ЩЖ. Проведена оценка информативности метода рутинной тонкоигольной аспирационной биопсии и вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы. Чувствительность и специфичность тонкоигольной аспирационной биопсии составили 75,0 % и 52,9 %, соответственно. Чувствительность и специфичность вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии в ходе исследования составили 95,6 % и 92,5 %, соответственно. Полученные данные указывают об эффективности метода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак щитовидной железы, тонкоигольная аспирационная биопсия, ультразвуковое исследование, интервенционная радиология, миниинвазивные вмешательства, вакуумная тонкоигольная аспирационная биопсия, лучевая диагностика, узловой зоб, TI – RADS, Bethesda.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vacuum fine-needle aspiration biopsy as a method of early detection of thyroid cancer

A. O. Tagil, A. V. Borsukov

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

SUMMARY

Relevance. Malignant neoplasms of the thyroid gland account for 1–3% in the structure of oncological pathology in the territory of the Russian Federation. Fine needle aspiration biopsy of thyroid foci is an integral part of the examination and is included in both foreign and domestic recommendations.

However, there is a problem of obtaining uninformative cytological conclusions, and the risk of obtaining false positive and false negative results remains.

Objective. To determine the possibilities of using vacuum aspiration fine needle biopsy under ultrasound control in patients with focal thyroid pathology in a multidisciplinary hospital.

Materials and methods. From 2021 to 2023, 331 patients with focal thyroid pathology were examined at the clinical base of the Department of Diagnostic and Minimally Invasive Technologies of the Clinical Hospital № 1 in Smolensk. All patients were divided into two clinical groups. Patients of both groups underwent a comprehensive examination, including palpation of the thyroid gland and lymph nodes of the neck, multiparametric ultrasound examination of the thyroid gland, including B – mode, color Doppler mapping, compression elastography, shear wave elastography, laboratory examination (calcitonin level, TSH, T3, T4, antibodies of TPO, AtTg, thyroglobulin). In patients who had previously undergone surgical treatment, ultrasound was performed to determine areas of thyroid tissue, and additionally the level of thyroglobulin was determined as a marker of the recurrent process.

Results. The median size of the thyroid formation was 15.2 (13.9–19.1) mm. Mainly multiple foci of thyroid gland were detected in both the control group – 106 (79.1 %) and the main 107 (54.3 %) patients, the share of single foci accounted for 28 (20.9 %) of the control and 90 (45.7 %) of the main groups. Fine – needle aspiration biopsy was performed using the «Free hand» method using type syringe with a volume of 10 ml. During the vacuum fine – needle aspiration biopsy, depending on the data of the multiparametric ultrasound examination, the level of negative pressure in the range from –0.3 bar to –0.8 bar was determined. At a pressure of –0.3 bar, 54 (27.4 %) were performed, –0.5 bar – 126 (64.0 %), –0.8 bar – 17 (8.6 %) vacuum fine – needle aspiration biopsy.

Conclusions. A device has been developed for the implementation of vacuum fine – needle aspiration biopsy with the creation of an improved technique for conducting vacuum fine – needle aspiration biopsy in focal thyroid pathology. The informative value of the method of routine fine – needle aspiration biopsy and vacuum fine – needle aspiration biopsy under ultrasound control in patients with focal thyroid pathology was evaluated. The sensitivity and specificity of fine – needle aspiration biopsy was 75.0 % and 52.9 %, respectively. The sensitivity and specificity of vacuum fine – needle aspiration biopsy during the study were 95.6 % and 92.5 %, respectively. The data obtained indicate the effectiveness of the method.

KEYWORDS: thyroid cancer, fine needle aspiration biopsy, ultrasound, interventional radiology, minimally invasive interventions, vacuum fine needle aspiration biopsy, radiation diagnostics, nodular goiter, TI – RADS, Bethesda.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Актуальность

Очаговая патология щитовидной железы (ЩЖ) остается важной социальной и медицинской проблемой. Злокачественные новообразования ЩЖ составляют 1–3 % в структуре онкологической патологии на территории Российской Федерации. В большинстве случаев рак щитовидной железы (РЩЖ) представлен высокодифференцированными формами, к которым относятся папиллярный РЩЖ, составляющий до 60–80% от всех злокачественных новообразований ЩЖ, и фолликулярный РЩЖ, на долю которого приходится до 10–20% [1–3].

На первом этапе диагностического алгоритма при подозрении у пациента очаговой патологии ЩЖ проводится клиническое обследование пациента и пальпация ЩЖ, а также регионарных лимфатических узлов. Пальпация является не точным методом диагностики, которая дает косвенное представление о размерах образования ЩЖ. Однако на фоне имеющихся данных первого этапа диагностики появляются показания для проведения ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ [4–7].

За счёт отсутствия лучевой нагрузки, и высокой чувствительности, УЗИ широко распространено для диагностики образований ЩЖ, в частности раннего поиска РЩЖ [8–10]. Однако УЗИ обладает низкой специфичностью в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ. В связи с чем в 2009 году E. Horvath была предложена система стратификации риска злокачественности новообразований ЩЖ TI – RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data Systems) определяющая подозрительные ультразвуковые признаки, связанные с высокой вероятностью злокачественности [11–14]. Кроме того, на базе TI – RADS определяются показания к проведению тонкоигльной аспирационной биопсии (ТАБ) образований ЩЖ. ТАБ образований ЩЖ являются неотъемлемой частью обследования и включено как в зарубежных, так и в отечественных рекомендациях [6, 15, 16].

Однако остается актуальный вопрос разработки новых методов ТАБ, так как сохраняется проблема получения неинформативных результатов и риски наличия ложноположительных (ЛП) и ложноотрицательных (ЛО) результатов [17–18]. Одной из возможных решений является методика выполнения вакуумной тонкоигльной аспирационной биопсии (v-ТАБ), по которой уже имеются некоторые разработки.

Цель

Определить возможности применения вакуумной аспирационной тонкоигльной биопсии под ультразвуковым контролем у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы.

Материалы и методы

В период 2021 по 2023 года на базе отделения Диагностических и малоинвазивных технологий ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» города Смоленска выполнено обследование 331 пациента с очаговой патологией ЩЖ. Все пациенты были разделены на две клинических группы (табл. 1):

Таблица 1
Распределение пациентов контрольной и основной групп

Категории		Группа пациентов		
		Женский пол	Мужской пол	Возраст
		Абс. (%)	Абс. (%)	Me (Q1 – Q3)
Контрольная группа: пациенты, которым выполнялась ТАБ (n=134)		121 (90,3)	13 (9,7)	53 (42–64)
Основная группа: пациенты, которым выполнялась v – ТАБ (n=197)	Подгруппа 1: впервые выявленные очаги ЩЖ (n=142)	131 (92,3)	11 (7,7)	59 (50–68)
	Подгруппа 2: рекомендовано выполнение биопсии в ходе динамического наблюдения (n=55)	46 (83,6)	9 (16,4)	58 (44–66)
	Итого	178 (90,4)	19 (9,6)	59 (48–69)
	Всего (n = 331)	299 (90,3)	32 (9,7)	56 (45–66)

Все пациенты проходили исследование по единому диагностическому алгоритму согласно Клиническим рекомендациям по дифференцированному раку щитовидной железы 2020 года, а также клиническим рекомендациям по диагностике и лечению узлового зоба у взрослых 2016 года.

Пациентам обеих групп проводилось комплексное обследование, включающее пальпацию ЩЖ и лимфатических узлов шеи, мультипараметрическое УЗИ ЩЖ, включающее В – режим, цветное доплеровское картирование (ЦДК), компрессионная эластография (SE), эластография сдвиговых волн (2D – SWE), лабораторное исследование (уровень кальцитонина, ТТГ, Т3св., Т4св., АТ – ТПО, атТТГр, ТГ). У пациентов, проходивших ранее хирургическое лечение УЗИ проводилось с целью определения участков тиреоидной ткани, а также дополнительно определялся уровень ТГ в качестве маркера рецидивного процесса.

Все пациенты обеих групп проходили динамическое наблюдение после проведения ТАБ или v-ТАБ с временным периодом: сразу после биопсии, через 1 час, через 3 дня, 3 месяца. Исключение составляли пациенты, которые по данным цитологического заключения Bethesda 4,5 направлялись в хирургическое отделение для проведения оперативного лечения.

В рамках выполненного исследования всем пациентам проводилось мультипараметрическое УЗИ ЩЖ. Интерпретация полученных данных производилась согласно стратификационной системе EU – TIRADS 2017.

Определение васкуляризации в ЩЖ и образованиях проводилось с использованием цветного доплеровского кодирования (ЦДК). Кровоток образований ЩЖ был разделен на 4 типа: 1 тип – аваскулярные очаги; 2 тип – очаги с наличием перинодулярного кровотока; 3 тип – очаги со смешанным кровотоком (наличие пери- и интранодулярного кровотока); 4 тип – очаги с интранодулярным кровотоком. В ходе исследования описанная классификация была расширена и дополнена, с целью более точного выбора зоны биопсии. Данная классификация представлена на рисунке 1.

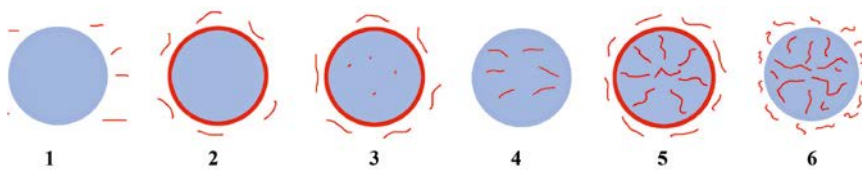


Рисунок 1. Дополненные типы васкуляризации очагов ЩЖ: 1 – кровотока в очаге отсутствует, периферический без особенностей, 2 – перинодулярный кровоток без деформации сосудов, 3 – перинодулярный с единичными интранодулярными сосудами, 4 – интранодулярный кровоток или смешанный кровоток без деформации сосудов, 5 – пери- и интранодулярный кровоток без деформации сосудов, 6 – пери- и интранодулярный кровоток с деформацией сосудов.

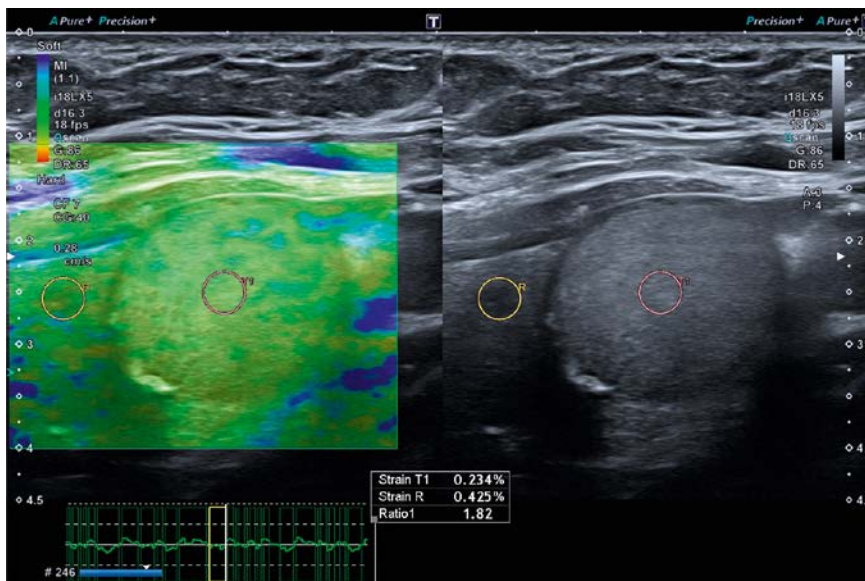


Рисунок 2. Компрессионная эластография очага ЩЖ с определением коэффициента Strain Ratio

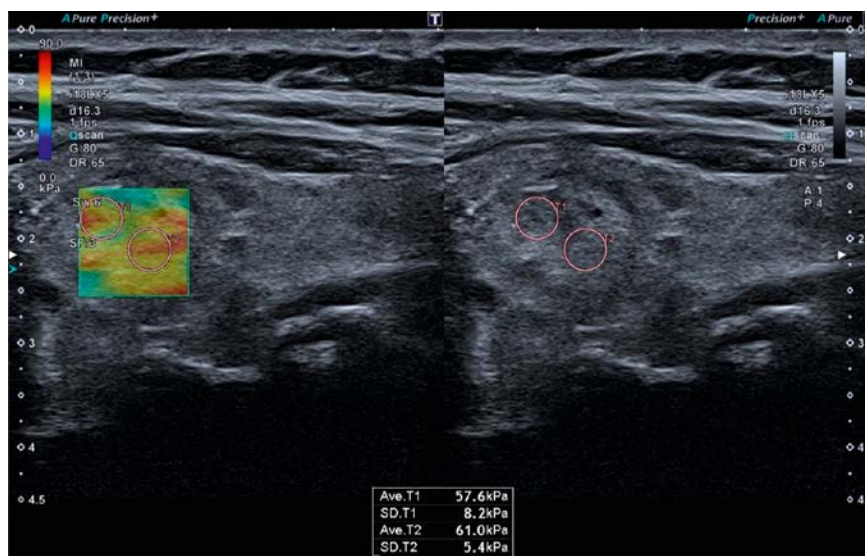


Рисунок 3. Проведение эластографии очагового образования ЩЖ в режиме 2D-SWE.

Также в исследовании использовались два метода эластографии: SE с определением коэффициента Strain Ratio (рис. 2) и 2D – SWE (рис. 3). Исследование проводилось в стандартной позиции пациента, аналогично обычному ультразвуковому исследованию ЩЖ.

Всем пациентам контрольной группы проводилась ТАБ под ультразвуковым контролем. Непосредственно биопсия выполнялась по методике «Free hand» с 10 мл шприцом типа LUER.

Всем пациентам основной группы выполнялась v-ТАБ образований ЩЖ под ультразвуковым контролем. С этой целью на базе Проблемной научно – исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные

технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России был разработан модифицированный оригинальный экспериментальный образец для v –ТАБ (патент RU2757525).

Разработанное устройство создает отрицательное давление в диапазоне от –0,3 до –0,8 bar (рис. 4).

В ходе исследования выполнено усовершенствование способа для проведения v-ТАБ (RU2770783), обусловленное особенностью использования высокого отрицательного давления (более – 0,5 bar) (рис. 5)

Суть способа заключается в возможном выбросе цитологического материала из иглы непосредственно в просвет корпуса шприца, и его распространением по стенкам с пропитыванием разделяющей тканевой мембраны.

Оптимальный уровень отрицательного давления выбран в диапазоне от – 0,3 до – 0,8 bar. Степень разряжения зависела от данных мультипараметрического УЗИ. После проведения v-ТАБ весь цитологический материал наносится на обезжиренные предметные стекла с последующим высушиванием материала на воздухе.

Результаты исследования

По гендерному распределению преобладал женский пол – 299 (90,3 %). Среди пациентов – 53 (16,1 %) были с отягощенным анамнезом (РЩЖ в анамнезе, доброкачественные образования и диффузные изменения ЩЖ у родственников).

Одним из этапов настоящего исследования было определение гормонального фона у пациентов с очаговой патологией ЩЖ, представленные в таблице 2.

При сопоставлении уровня гормонов ЩЖ в зависимости от группы пациентов, не удалось установить статистически значимых различий, в большей части выборки преобладало эутиреоидное состояние.

При оценке уровня АТ – ТПО, атТТГ, для исключения диффузной патологии ЩЖ, нам не удалось установить статистически значимых различий, нормальные показатели преобладали среди пациентов обеих групп.

В ходе исследования определялся уровень кальцитонина, который был повышен у 2 (1,0 %) пациентов

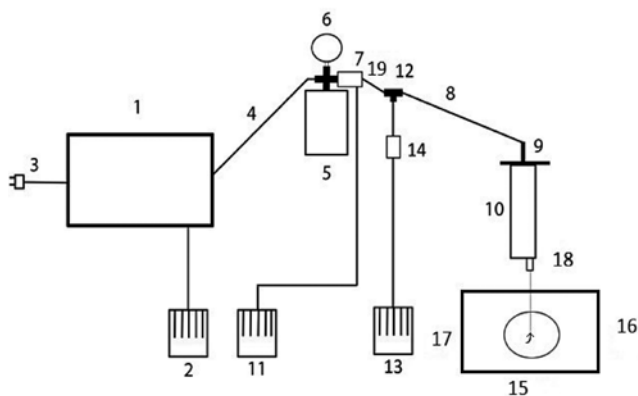


Рисунок 4. Схема составных блоков устройства для v-ТАБ (1 – вакуумный компрессор, 2 – ножная педаль включения компрессора, 3 – вилка подключения к электросети, 4 – шланг повышенной прочности соединяющий компрессор и металлическую емкость, 5 – металлическая емкость для создания отрицательного давления, 6 – вакуумметр, 7 – электромагнитный клапан для перехода отрицательного давления, 8 – стерильный шланг соединяющийся со шприцом, 9 – переходник для шприца, 10 – шприц типа LUER, 11 – ножной включатель для электромагнитного клапана, 12 – тройник для соединения со вторым электромагнитным клапаном, который сбрасывает отрицательное давление, 13 – ножной включатель второго электромагнитного клапана, 14 – второй электромагнитный клапан, 15 – исследуемый орган, 16 – зона исследования, 17 – забор клеточного материала, 18 – удаление шприца из зоны исследования, 19 – шланг повышенной прочности между металлической емкостью и электромагнитным клапаном).

основной группы, при этом у 1 (0,5%) пациента отмечалось повышение уровня, стимулированного кальцитонина.

В ходе проведения УЗИ ЩЖ, одним из основных критериев, являлось определение размера пунктируемого образования. Медиана размера очага составила 15,2 (13,9–19,1) мм. При определении размеров пунктируемых очагов, также был проведен анализ размера пунктируемого очага в зависимости от категории EU – TIRADS, в ходе которого выявлены существенные различия ($p < 0,001$). Размер пунктируемого очага при категории EU – TIRADS4 составил 15,2 (13,9–15,1) мм, при этом размер пунктируемого очага при категории EU – TIRADS5, составил 10,1 (8,8–12,1) мм.

Полученные данные указывают на уменьшение размеров злокачественных образований в диагностическом алгоритме поиска РЩЖ.

При мультипараметрическом УЗИ ЩЖ определялись преимущественно множественные очаговые образования как в контрольной – 106 (79,1%), так и основной 107 (54,3%) пациентов, на долю единичных очагов приходится 28 (20,9%) контрольной и 90 (45,7%) основной групп.

Все пунктируемые очаги имели преимущественно гипозоногенную структуру, контрольная группа – 132 (98,5%), основная группа – 192 (97,4%), солидную структуру 125 (93,3%) и 176 (89,3%) соответственно. Микрокальцинаты выявлены у 1 (0,7%) пациента из контрольной группы и 10 (5,1%) пациентов основной группы.

Определение выраженности васкуляризации образований определялись с помощью ЦДК. Все изменения подразделялись на 6 типов, представленные в таблице 3.

Исходя из полученных данных, наиболее часто определялись 3 и 4 типа кровоснабжения очагов как в контрольной – 42 (31,1%) и 50 (37,3%) соответственно, так и основной группах – 77 (39,1%) и 60 (30,5%) соответственно. Для злокачественных образований ЩЖ характерен 6 тип васкуляризации, особенно для ПРЩЖ – 5 (71,4%)

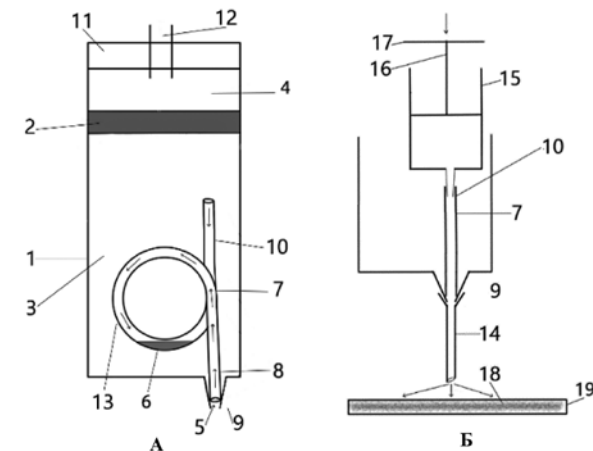


Рисунок 5. Усовершенствование способа для v-ТАБ. А – модификация шприца для выполнения v-ТАБ, Б – Нанесение цитологического материала на предметное стекло. (1 – шприц; 2 – тканевая мембрана; 3 – стерильная зона вакуумной аспирации; 4 – зона забора цитологического материала; 5 – забор цитологического материала; 6 – расположение цитологического материала в трубке; 7 – трубка; 8 – дистальный отдел трубки; 9 – отверстие в шприце; 10 – проксимальный отдел в трубке; 11 – переходник для шприца от v-ТАБ; 12 – шланг для подачи отрицательного давления; 13 – петля трубки; 14 – игла; 15 – второй шприц; 16 – поршень второго шприца; 17 – вектор движения поршня; 18 – цитологический материал из трубки; 19 – предметное стекло).

Таблица 2
Определение уровня гормонов щитовидной железы в клинических группах

Показатель	Категории	Группа пациентов	
		Контрольная группа	Основная группа
Уровень ТТГ	Низкий уровень	1 (0,7)	6 (3,0)
	Нормальный уровень	131 (97,8)	184 (93,4)
	Повышенный уровень	2 (1,5)	7 (3,6)
Уровень Т3 св.	Понижение уровня	3 (2,2)	8 (4,1)
	Нормальный уровень	131 (97,8)	180 (91,4)
	Повышенный уровень	0 (0,0)	9 (4,6)
Уровень Т4 св.	Пониженный уровень	1 (0,7)	7 (3,6)
	Нормальный уровень	133 (99,3)	186 (94,4)
	Повышенный уровень	0 (0,0)	4 (2,0)

Таблица 3
Распределение васкуляризации очагов ЩЖ

Категории	Группа пациентов	
	Контрольная группа	Основная группа
	Абс. (%)	Абс. (%)
2 тип	15 (11,2)	24 (12,2)
3 тип	42 (31,1)	77 (39,1)
4 тип	50 (37,3)	60 (30,5)
5 тип	24 (17,9)	29 (14,7)
6 тип	2 (1,5)	7 (3,5)

и МРЩЖ – 2 (28,6%). В доброкачественных образованиях и образованиях без последующего оперативного лечения, 6 типа васкуляризации не выявлено. Однако, как для доброкачественных, так и для злокачественных очаговых изменений ЩЖ характерно наличие интранодулярного кровотока, что определялось в образованиях с последующей гистологической оценкой, фолликулярная аденома – 2

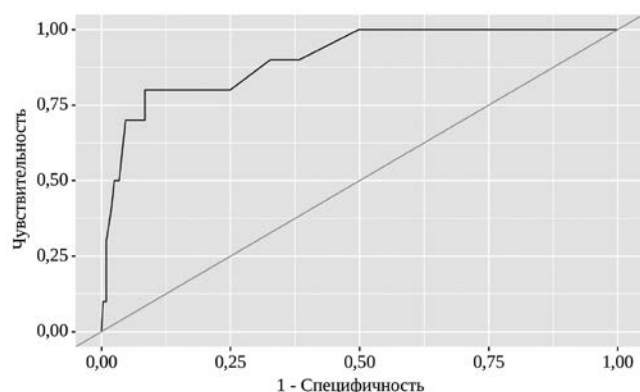


Рисунок 6. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности EU – TIRADS от пороговых значений коэффициента Strain Ratio.

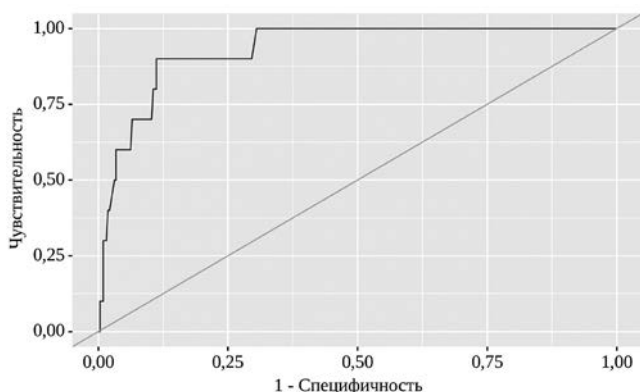


Рисунок 7. ROC-кривая модели в зависимости от пороговых значений эластографии сдвиговых волн (2D – SWE).

(3,8%), В – клеточная аденома – 7 (13,2%), ФРЦЖ – 1 (1,9%), ПРЦЖ – 4 (7,5%), что указывает о необходимости дополнительных диагностических методик.

Был проведен анализ полуколичественного коэффициента SR в зависимости от категории EU – TIRADS. Исходя из полученных данных были установлены существенные различия ($p < 0,001$). Медиана коэффициента SR при EU – TIRADS 5 составила 3,6, а при EU – TIRADS 4–2,5. В связи с чем при оценке зависимости вероятности EU – TIRADS 5 от SR с помощью ROC-анализа была получена кривая и выполнено определение анализа чувствительности и специфичности (рис. 6).

Таблица 4
Анализ цитологических заключений по Bethesda в зависимости от ТАБ

Показатель	Категории	ТАБ (объем)				p
		Шприц 10 мл	-0,3 bar	-0,5 bar	-0,8 bar	
Группа Bethesda	Bethesda 1	18 (13,4)	9 (16,7)	4 (3,2)	0 (0,0)	< 0,001
	Bethesda 2	100 (74,6)	45 (83,3)	112 (88,9)	4 (23,5)	
	Bethesda 3	7 (5,2)	0 (0,0)	4 (3,2)	0 (0,0)	
	Bethesda 4	8 (6,0)	0 (0,0)	6 (4,8)	1 (5,9)	
	Bethesda 5	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (70,6)	

Таблица 5
Анализ информативности цитологических заключений по Bethesda в зависимости от типа биопсии

Категории	ТАБ (объем)				p
	Шприц 10 мл	-0,3 bar	-0,5 bar	-0,8 bar	
Неинформативный результат	25 (18,7)	9 (16,7)	8 (6,3)	0 (0,0)	0,007
Информативный результат	109 (81,3)	45 (83,3)	118 (93,7)	17 (100,0)	

Площадь под ROC-кривой составила $0,905 \pm 0,064$ с 95 % ДИ: 0,779–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). EU – TIRADS 5 прогнозировалось при значении SR выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 80,0% и 91,6%, соответственно.

Также был проведен сравнительный анализ 2D – SWE в зависимости от категории EU – TIRADS. Выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). В связи с чем выполнена оценка зависимости вероятности EU – TIRADS 5 от 2D – SWE с помощью ROC-анализа была получена кривая и выполнено определение анализа чувствительности и специфичности (рис. 7).

Площадь под ROC-кривой составила $0,932 \pm 0,056$ с 95 % ДИ: 0,823–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). EU – TIRADS 5 прогнозировалось при значении 2D – SWE выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 90,0% и 88,8%, соответственно.

Количественные показатели жесткости при злокачественных образованиях ЩЖ были значительно превышали показатели при доброкачественных изменениях, ПРЦЖ – 49,1 (47,9–57,1) kPa, МРЦЖ – 55,7 (52,0–59,4) kPa.

Все указанные параметры мультипараметрического УЗИ входили для определения стратификационного риска РЦЖ, за исключением доплеровских методов исследования (ЦДК) и данных эластографии (SE и 2D – SWE), поскольку в стандарты определения категории TI – RADS входят только данные В – режима. Все полученные данные учитывались для определения зоны биопсии в случае проведения ТАБ, а также выбора уровня отрицательного давления при выполнении v-ТАБ.

У пациентов контрольной группы ТАБ выполнялась по методу «Free hand» с использованием шприца типа LUER объемом 10 мл. У пациентов основной группы, в зависимости от данных мультипараметрического УЗИ ЩЖ создавалась балловая система, от суммы баллов выбирался уровень разряжения от –0,3 bar до –0,8 bar.

При давлении –0,3 bar, выполнено 54 (27,4%), –0,5 bar – 126 (64,0%), –0,8 bar – 17 (8,6%) v-ТАБ. Всем пациентам контрольной группы ТАБ выполнялось независимо от количества баллов, мультипараметрическое УЗИ ЩЖ применялось для определения необходимой зоны интереса.

Весь полученный цитологический материал распределялся согласно классификации Bethesda 2017. Был проведен анализ цитологических заключений по Bethesda в зависимости от уровня разряжения при выполнении биопсии (табл. 4).

Согласно представленной таблице при сопоставлении заключений по Bethesda в зависимости от биопсии, были получены существенные различия ($p < 0,001$). Наибольшее количество заключений Bethesda 1,3 получено при выполнении ТАБ шприцом

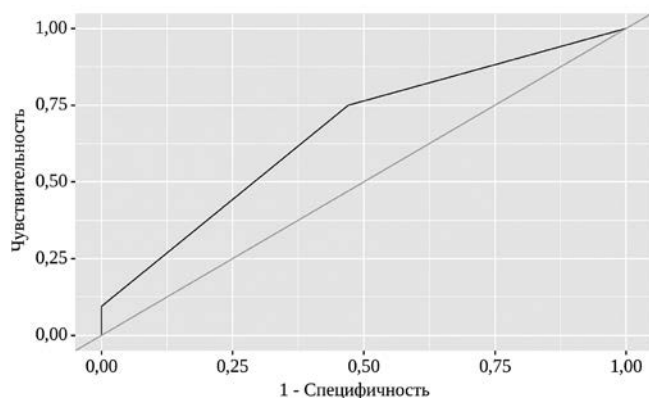


Рисунок 8. ROC-кривая модели в зависимости от пороговых значений ТАБ.

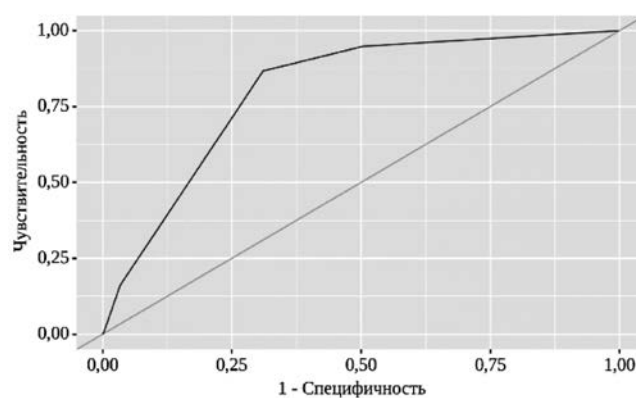


Рисунок 9. ROC-кривая модели в зависимости от пороговых значений v - ТАБ.

10 мл – 18 (13,4%), 7 (5,2%) соответственно. Наибольшее количество информативных доброкачественных изменений очагов ЦЖ (Bethesda 2) выявлено при уровне давления –0,5 bar – 112 (88,9%). Наибольшее количество информативного цитологического материала с высоким риском злокачественности (Bethesda 5) выявлено при давлении –0,8 bar – 12 (70,6%).

Далее в ходе исследования был выполнен анализ информативности результата в зависимости от типа биопсии с распределением категорий Bethesda 1,3 в группу как неинформативный результат, а Bethesda 2,4,5 как информативный результат (табл. 5).

Были получены статистически значимые различия ($p = 0,007$). Максимальное количество неинформативного результата определялось при выполнении биопсии шприцем 10 мл – 25 (18,7%), минимальное при уровне разряжения –0,8 bar – 0 (0). При оценке зависимости вероятности информативного результата от ТАБ с помощью ROC-анализа была получена кривая и выполнено определение анализа чувствительности и специфичности (рис. 8).

Площадь под ROC-кривой составила $0,662 \pm 0,062$ с 95 % ДИ: 0,540–0,783. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,009$). Информативный результат прогнозировалось при значении типа биопсии выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность ТАБ составили 75,0% и 52,9%, соответственно, положительное прогностическое значение (PPV) – 94,4, отрицательное прогностическое значение (NPV) – 16,7.

Была выполнена оценка зависимости вероятности от v-ТАБ с помощью ROC-анализа была получена кривая и выполнено определение анализа чувствительности и специфичности (рис. 9).

Площадь под ROC-кривой составила $0,914 \pm 0,082$ с 95 % ДИ: 0,554–0,875. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,005$). Информативный результат прогнозировался при значении v-ТАБ

выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 95,6% и 92,5%, соответственно, положительное прогностическое значение (PPV) – 98,9, отрицательное прогностическое значение (NPV) – 5,7.

В ходе исследования проведен анализ осложнений в зависимости от типа биопсии с последующим динамическим наблюдением во временной промежуток: сразу после биопсии, через 1 час, через 3 дня и через 3 месяца.

Сразу после выполнения манипуляции определяется увеличение частоты болевого синдрома при увеличении отрицательного давления у пациентов основной группы (–0,5 bar – 14 (11,1%), –0,8 bar – 5 (29,4%)) по сравнению с контрольной группой (10 (7,5%)) (рис. 10).

Однако через 1 час после процедуры не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,288$) (рис. 11), что подтверждается через 3 дня ($p = 0,465$) и 3 месяца ($p = 0,902$). Это указывает об отсутствии выраженной статистической разницы осложнений.

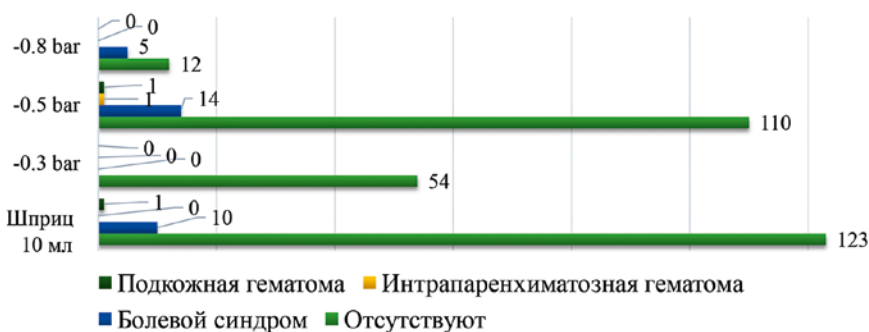


Рисунок 10. Анализ осложнений сразу после выполнения биопсии.

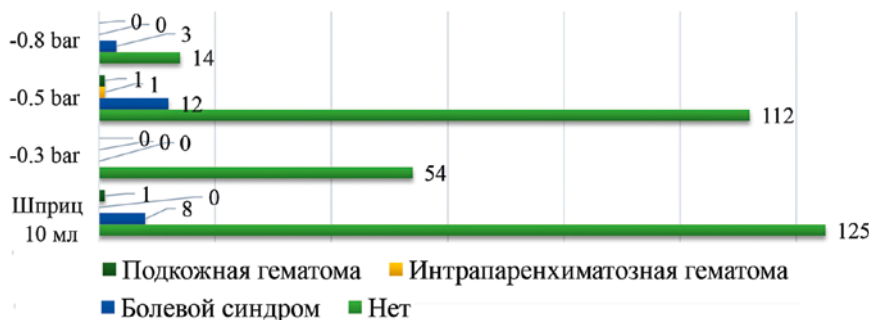


Рисунок 11. Анализ наличия осложнений биопсии через 1 час.

Выполнение ТАБ имеет ряд существенных недостатков, заключающиеся в первую очередь в техническом выполнении. Несмотря на простоту самой процедуры, постоянные аспирационные движения способствуют смещению иглы из зоны интереса, повышению травматизации тканей, что способствует забору большого количества элементов крови. При выполнении ТАБ одним специалистом для лучшей аспирации необходимо освобождать вторую руку от датчика для выполнения полноценной аспирации, что приводит к отсутствию постоянного визуального контроля над проведением биопсии. Все данные изменения отсутствуют при проведении v-ТАБ. Таким образом, нами был усовершенствован алгоритм диагностики образований ЩЖ, за счёт уменьшения недостатков рутинной ТАБ, что способствует повышению информативности и снижению ЛП и ЛО результатов.

Выводы

1. Разработано устройство для осуществления v-ТАБ с созданием усовершенствованной методики проведения v-ТАБ при очаговой патологии ЩЖ.
2. Выполнена корреляция показателей мультипараметрического УЗИ образований ЩЖ с определением уровня отрицательного давления при выполнении v-ТАБ и получением цитологического материала.
3. Получена оценка информативности методов рутинной ТАБ и v-ТАБ под ультразвуковым контролем у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы, в ходе которой получены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Чувствительность и специфичность ТАБ составили 75,0% и 52,9%, соответственно. Чувствительность и специфичность v-ТАБ в ходе исследования составили 95,6% и 92,5%, соответственно.
4. В ходе исследования определяется уменьшение неинформативных цитологических заключений при использовании давления $-0,5$ и $-0,8$ бар.

Список литературы / References

1. Абросимов А. Ю., Абдулхабилова Ф. М. Система классификации цитопатологии щитовидной железы Bethesda (пересмотр 2017 г.). перспективы диагностики опухолей щитовидной железы и оптимизация тактики ведения пациентов. *Новости клинической цитологии России*. 2017; 21 (4): 23–31.
Abrosimov A. Yu., Abdulkhabirova F. M. Classification system cytopathology of the thyroid gland Bethesda (revised 2017). prospects for the diagnosis of thyroid tumors and optimization of patient management tactics. *News of clinical cytology in Russia*. 2017; 21 (4): 23–31.
2. Абросимов А. Ю. Новая международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы. *Архив патологии*. 2018; 80 (1): 37–45.
Abrosimov A. Y. New international histological classification of thyroid tumors. *Archive of pathology*. 2018; 80 (1): 37–45.

3. Карпин А. Д., Старинский В. В., Шахзадовой А. О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – 252 с.
Karpin, A. D., Starinsky V. V., Shakhzadovoy A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). – M.: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. – 2020. – 252 p.
4. Александров Ю. К., Шулуто А. М., Сенча А. Н. и др. Диагностическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы на основе системы тирадс. *Московский хирургический журнал*. 2015; 3: 24–26.
Alexandrov Yu. K., Shulutko A. M., Sencha A. N., et al. Diagnostic tactics for thyroid nodules based on the tirades system. *Moscow Surgical Journal*. 2015; 3: 24–26.
5. Александров Ю. К., Яновская Е. А., Шубин Л. Б. и др. Эффективность стратификационных систем в диагностике узловых заболеваний щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2019; 65 (4): 216–226.
Alexandrov Yu. K., Yanovskaya E. A., Shubin L. B., et al. The effectiveness of stratification systems in the diagnosis of nodular thyroid diseases. *Problems of endocrinology*. 2019; 65 (4): 216–226.
6. Бельцевич Д. Г., Мудунов А. М., Ванушко В. Э. и др. Дифференцированный рак щитовидной железы. *Современная онкология*. 2020; 22 (4): 30–44.
Bel'tsevich D. G., Mudunov A. M., Vanushko V. E., et al. Differentiated thyroid cancer. *Modern oncology*. 2020; 22 (4): 30–44.
7. Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э., Мельниченко Г. А. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение (много) узлового зоба у взрослых. *Эндокринная хирургия*. 2016; 10 (1): 31–42.
Bel'tsevich D. G., Vanushko V. E., Melnichenko G. A. and others. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of (multiple) nodular goiter in adults. *Endocrine surgery*. 2016; 10 (1): 31–42.
8. Борсуков А. В. Анализ американской и европейской версии TI-RADS-2017: возможности воспроизводимости в кабинете ультразвуковой диагностики. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019; 26 (2): 25–28.
Borsukov A. V. Analysis of the American and European versions of TI-RADS-2017: reproducibility possibilities in the ultrasound diagnostics room. *Bulletin of new medical technologies*. 2019; 26 (2): 25–28.
9. Борсуков А. В. Комментарии и обсуждение Всемирных рекомендаций 2015 года по эластографии щитовидной железы. *Эндокринная хирургия*. 2017; 11 (2): 61–69.
Borsukov A. V. Comments and discussion of the 2015 World Recommendations on thyroid elastography. *Endocrine surgery*. 2017; 11 (2): 61–69.
10. Тимофеева Л. А., Тухбатуллин М. Г., Сенча А. Н. Ультразвуковая эластография в дифференциальной диагностике узловой патологии щитовидной железы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26 (4): 45–55.
Timofeeva L. A., Tukhbatullin M. G., Sencha A. N. Ultrasound elastography in the differential diagnosis of nodular pathology of the thyroid gland. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019; 26 (4): 45–55.
11. Тимофеева Л. А., Насруллаев М. Н., Алешина Д. Г. и др. Сравнительный анализ методики мультипараметрического ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы. *Acta Medica Eurasica*. 2022; 3: 47–53.
Timofeeva L. A., Nasrullaev M. N., Alyoshina D. G., et al. Comparative analysis of multiparametric ultrasound techniques in the differential diagnosis of thyroid cancer. *Acta Medica Eurasica*. 2022; 3: 47–53.
12. Фисенко Е. П., Сыч Ю. П., Ветшева Н. Н. К вопросу о классификации TI-RADS и стратификации признаков рака щитовидной железы по данным ультразвукового исследования. *Медицинская визуализация*. 2017; 5: 29–38.
Fisenko E. P., Sych Yu. P., Vetsheva N. N. On the classification of TI-RADS and stratification of signs of thyroid cancer according to ultrasound data. *Medical imaging*. 2017; 5: 29–38.
13. Horvath E., Majlis S., Rossi R., et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 94 (5): 1748–1751.
14. Howitt B., Chang S., Eszlinger M., et al. Fine-needle aspiration diagnoses of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *American journal of clinical pathology*. 2015; 144 (6): 850–857.
15. Russ G., Bonnema S. J., Ergogan M. F., et al. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *European thyroid journal*. 2017; 6 (5): 225–237.
16. Tessler F. N., Middleton W. D., Grant E. G., et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *Journal of the American college of radiology*. 2017; 14 (5): 587–595.
17. Zhang L., Liu Y., Tan X., et al. Comparison of Different-Gauge Needles for Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. *Journal of ultrasound in medicine*. 2018; 37 (7): 1713–1716.
18. Machata E., Sopinski J., Iavorska I., et al. Correlation of Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Gland with Histopathological Results. *Polski Przegląd Chirurgiczny*. 2018; 90 (6): 6–13.

Статья поступила / Received 04.03.24
Получена после рецензирования: 08.03.24
Принята в печать / Accepted 11.03.24

Сведения об авторах

Тагил Антон Олегович, младший научный сотрудник проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии». E-mail: anton.tagil95@gmail.com. eLibrary SPIN: 4740–8156. ORCID: 0000–0001–6400–8405

Борсуков Алексей Васильевич, д.м.н., проф., директор проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии». E-mail: bor55@yandex.ru. eLibrary SPIN: 9412–4149. ORCID: 0000–0003–4047–7252

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

Автор для переписки: Тагил А. О., E-mail: anton.tagil95@gmail.com.

About authors

Tagil Anton O., junior researcher at the Problematic Research Laboratory "Diagnostic Studies and Minimally Invasive Technologies". E-mail: anton.tagil95@gmail.com. eLibrary SPIN: 4740–8156. ORCID: 0000–0001–6400–8405

Borsukov Alexey V., DM Sci (habil.), Professor, director of the Problem Research Laboratory "Diagnostic research and minimally invasive techniques". E-mail: bor55@yandex.ru. eLibrary SPIN: 9412–4149. ORCID: 0000–0003–4047–7252

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Corresponding author: Tagil Anton O., E-mail: anton.tagil95@gmail.com

Для цитирования: Тагил А. О., Борсуков А. В. Вакуумная тонкоигльная аспирационная биопсия как метод раннего выявления рака щитовидной железы. *Медицинский алфавит*. 2024; (7): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-34-40>.

For citation: Tagil A. O., Borsukov A. V. Vacuum fine-needle aspiration biopsy as a method of early detection of thyroid cancer. *Medical alphabet*. 2024; (7): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-34-40>



Роль количественной электроэнцефалографии в диагностике церебральных последствий кардиохирургических вмешательств с применением искусственного кровообращения. Актуальность для онкологии (обзор литературы)

Е. И. Кузнецова, Д. Д. Цыренов

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Кардиохирургические операции, в том числе в условиях искусственного кровообращения (ИК), у больных с сердечно-сосудистой патологией связаны с церебральными нарушениями различной степени тяжести, а количественная электроэнцефалография (ЭЭГ) является информативным методом оценки функционального состояния головного мозга. В связи с тем, что и сердечно-сосудистая и онкологическая патологии, могут сосуществовать, крайне актуально проведение одновременных кардиохирургических и онкологических оперативных вмешательств с ЭЭГ-мониторингом.

Цель: на основании анализа литературных данных изучить роль ЭЭГ в диагностике церебральных осложнений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, перенесших кардиохирургическое вмешательство без/в условиях ИК.

Материал и методы. При написании обзора литературы проведен анализ данных в специализированных медицинских базах Pubmed, Scopus, Web of Science по ЭЭГ-исследованиям у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования (КШ) с/без применения ИК, опубликованных с 1980 по 2023 год.

Результаты. Количественная ЭЭГ имеет большое значение для ранней диагностики и прогнозирования ишемии головного мозга, эпилептиформной активности, послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших КШ с/без применения ИК. Однако, в исследования не включали пациентов с онкопатологией, и лиц старше 70 лет. Что, в свою очередь, открывает возможности для ранней диагностики функционального состояния ЦНС у больных раком легкого и сердечно-сосудистыми заболеваниями при симультанных (одномоментных на сердце и легком с/без ИК) операциях. Это будет способствовать проведению своевременной коррекции возникающих осложнений, и разработке направленной реабилитации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЭЭГ, искусственное кровообращение, симультанные операции, онкология.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of quantitative electroencephalography in the diagnosis of postoperative cerebral consequences in patients with cardiovascular pathology who underwent cardiac surgery using artificial circulation. Importance for oncology (literature review)

E. I. Kuznetsova, D. D. Tsyrenov

N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

SUMMARY

Currently, special attention of researchers is attracted to the problem of diagnosing postoperative brain damage and cognitive impairment in patients with cardiovascular pathology after cardiac surgery without/under conditions of artificial circulation (AC). The main method of assessing the functional state of the brain is quantitative electroencephalography (EEG). Because of cardiovascular and oncological pathology could persist in one patient it is actual simultaneous cardiac and oncological surgery under EEG monitoring.

Objective: based on the literature data, to find out the role of EEG in diagnosis of cerebral complications in patients with cardiovascular pathology after cardiac surgery without /under conditions of AC.

Methods. We found and analyzed data in specialized medical data base Pubmed, Scopus, Web of Science about EEG methods in patients after heart bypass with/without AC from 1980 to 2023 years.

Results. The quantitative EEG is very important for early diagnosis and prognosis for cerebral ischemia, epileptiform activity, postoperative cognitive dysfunction in patients with coronary heart disease (CHD) after coronary artery bypass with/without AC. However, the studies did not included patients with oncopathology, people over 70 years of age. It opens possibilities for early diagnosis of central nervous system functional condition in patients with lung cancer and cardiovascular disorders in simultaneous (concomitant heart and lung with/without AC) surgery. It will help a correction of complications in time and a development of guided rehabilitation.

KEYWORDS: EEG, artificial blood circulation, simultaneous surgery, oncology.

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

Совершенствование методов диагностики и лечения злокачественных опухолей способствует увеличению числа излеченных пациентов, продолжительность жизни которых приближается к общепопуляционной. Разработка и внедрение риск-адаптированных протоколов лечения, таргетных и иммуноориентированных технологий привели к тому, что даже при наиболее агрессивных вариантах лимфом взрослых удается получить многолетнюю выживаемость у 85–88 % больных [1, 2, 3]. Сочетание онкологической и сердечно-сосудистой патологии может предполагать проведение одновременных онкохирургических и кардиохирургических вмешательств (например, в виде аортокоронарного шунтирования (АКШ), в том числе и в условиях искусственного кровообращения). Подобные симультанные операции связаны с риском повреждения центральной нервной системы (ЦНС). С целью улучшения послеоперационных неврологических исходов в клинической практике применяются различные методы для оценки ряда параметров, таких как мозговой кровоток, случаи эмболии головного мозга, активность коры головного мозга, глубина анестезии и насыщение головного мозга кислородом. [4].

В рекомендациях Американской ассоциации по заболеваниям сердца и операциям АКШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) в разделе неблагоприятных церебральных последствий включены инсульт, делирий и послеоперационные когнитивные нарушения [5]. По данным литературы у пациентов после АКШ инсульты возникают в 1–3 % наблюдений, делирий в 15 %, послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) (снижение памяти, внимания, скорости психомоторного реагирования) возникает в 50–80 % наблюдений [6].

Для исследования функционального состояния головного мозга наибольшее распространение в клинической практике получила компьютерная электроэнцефалография (ЭЭГ). Применение количественной ЭЭГ позволяет проанализировать распределение по областям коры отдельных частотных диапазонов (альфа-, дельта-, тета-, бета- и др.) и затем проводить статистическую обработку [7].

За последние годы совершенствование медицинских технологий позволило проводить кардиохирургическое лечение даже пожилых пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями; однако риск повреждения головного мозга после таких вмешательств повышен у данной категории пациентов. При тяжелых формах ИБС в сочетании со злокачественными новообразованиями эффективным методом лечения являются одновременное или поэтапное АКШ и онкологическая операция в соответствии со стадией опухоли и состоянием сердца [8]. Впервые в России в 90-х годах XX века выдающиеся хирурги М. И. Давыдов и Р. С. Акчуринов выполнили одномоментные операции на сердце и на легком при раке с/без использования ИК у онкологических больных с сопутствующей тяжелой сердечно-сосудистой патологией. Выполнение одномоментных операций на сердце и легком при раке из стернотомного доступа в условиях ИК, является эффективным методом хирургического лечения рака легкого и профилактики коронарной смерти у пациентов с тяжелой кардиальной патологией [9].

Поскольку данные литературы по ЭЭГ-исследованиям у онкологических больных, перенесших одномоментные онкологические и кардиохирургические операции отсутствуют, то данный факт свидетельствует о необходимости проведения подобных исследований, обобщения и анализу полученных результатов. Было показано, что ЭЭГ-исследования у пациентов после кардиохирургических оперативных вмешательств имеют диагностическое значение при церебральной патологии с явлениями ишемии [10] в оценке функционального состояния головного мозга при возникновении послеоперационных осложнений, судорог, когнитивных дисфункций, а также в качестве мониторинга во время оперативных вмешательств с применением ИК [11,12]. Использование мониторинга функций головного мозга с помощью количественной ЭЭГ во время кардиохирургических операций с ИК, позволяет выявлять судороги, неврологические нарушения, контролировать глубину наркоза, интраоперационную ишемию в результате нарушения кровоснабжения ЦНС, и способствовать защите мозга [13]. По данным ЭЭГ до начала операции можно прогнозировать риск цереброваскулярных осложнений [14]. Показатели ЭЭГ могут предоставлять информацию не только о нарушении электрической активности нейронов, но и о потенциальной обратимости их повреждения [15]. Интраоперационный ЭЭГ-мониторинг позволяет выявлять ишемическое повреждение мозга с высокой специфичностью (1,0) и умеренной чувствительностью (0,55) [16]. Имеются данные, что при снижении церебрального кровотока до уровня 22 мл /100 г/мин регистрируется снижение амплитуды и/или замедление биоэлектрической активности головного мозга с последующим увеличением индекса низкочастотной дельта-активности и уплощением ЭЭГ [17].

В проспективном исследовании Massaut J et al. показана информативность ЭЭГ для диагностики ишемии головного мозга во время кардиохирургических операций в условиях остановки кровообращения (ОК) и глубокой гипотермии. ОК более 30 мин ведет к подавлению быстрой активности на ЭЭГ до окончания операции. Эти изменения отсутствовали при операциях без ОК [18].

Suzuki I et al. применили ЭЭГ для раннего выявления дисфункции ЦНС у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство с применением ИК. Исследования проводили во время и после операции. Показано, что после фазы повторного согревания в большинстве наблюдений (87 %) на ЭЭГ выявлено смещение преобладающего пика спектральной матрицы с низкой частоты на более высокую, что свидетельствовало о восстановлении биоэлектрической активности головного мозга. Стабильное преобладание низких частот, или постепенное сглаживание спектральной матрицы в 13 % наблюдений, свидетельствовало о ранней послеоперационной дисфункции ЦНС [19].

Интраоперационная ЭЭГ является показателем состояния головного мозга после гипотермической остановки кровообращения (ГОК) во время АКШ. В экспериментальном исследовании показано, при значительном понижении температуры отмечается уплощение ритмов ЭЭГ, а при согревании происходит восстановление данных показателей.

При понижении температуры до 20°C гипотермия вызывает замедление волн ЭЭГ, а еще большее понижение ведет к уплощению ЭЭГ. Отмечено, что после длительной ГОК в послеоперационном периоде на 6 сутки сохраняется значимое смещение спектра ЭЭГ от более высокой частоты к более низкой [20]. Однако, не ясно, что является критерием уровня гипотермии, достаточной для безопасной ОК.

В проспективном исследовании Belletti et al. сообщается о взаимосвязи между температурой тела и параметрами количественной ЭЭГ SedLine во время АКШ с применением ИК. Интраоперационно непрерывно измеряли индекс состояния пациента, коэффициент подавления ЭЭГ, частоту двусторонних краев спектра и температуру тела. Использовали линейное смешанное моделирование для изучения связи между параметрами ЭЭГ и температурой тела. Коэффициент подавления ЭЭГ увеличивался при охлаждении и снижался при повторном согревании [21].

В описательном обзоре William M McDevitt et al. указывают на большой потенциал ЭЭГ для выявления как клинических, так и субклинических нарушений электрофизиологии головного мозга во время операции и после нее. Однако, имеется недостаточно сравнительных данных, демонстрирующих преимущества периоперационного мониторинга ЭЭГ [22].

В проспективном рандомизированном исследовании Heck M. et al. у 45 пациентов, перенесших операцию АКШ, биспектральный индекс ЭЭГ (BIS) использовали для прогнозирования показателей гемодинамики и возбуждения в ходе индукции анестезии. Поддержание значения BIS на уровне 50 перед интубацией обеспечивает безопасные гемодинамические условия во время индукции анестезии у кардиохирургических пациентов [23]. Биспектральный индекс ЭЭГ отражает состояние функции ЦНС и оценивается от 0 до 100. Индекс уровня бодрствования имеет значение от 70 и выше, а операции обычно проводят на уровне от 40–60.

Для уменьшения вероятности послеоперационного делирия и когнитивной дисфункции после кардиохирургических вмешательств использование нейромониторинга направлено на контроль снабжения головного мозга кислородом [24]. В проспективном исследовании Momeni M. et al. показано значение интраоперационного ЭЭГ-мониторинга, глубины анестезии и церебральной оксиметрии для прогнозирования послеоперационного делирия (ПОД) и послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства. При снижении показателей оксиметрии (rScO₂) на 25 %, по сравнению с исходным уровнем, происходит интраоперационное подавление ЭЭГ-активности, что связано соответственно с ПОД и ПОКД. [25]

По данным литературы частота встречаемости интраоперационных судорог во время операции на сердце составляет от 0 до 20 %, из которых 85–100 % были субклиническими, и обнаруживались только с помощью ЭЭГ [26,27]. Клинически выраженные приступы у пациентов после кардиохирургических операций возникают в 1–4 % наблюдений, в основном в форме периоперационных генерализованных тонико-клонических судорог. Однако, у пациентов после

кардиохирургических операций значительная доля судорог обнаруживается только с помощью ЭЭГ [28]. Латеральное замедление биоэлектрической активности головного мозга, очаговые билатеральные эпилептиформные разряды наблюдаются у пациентов с постгипоксической энцефалопатией в раннем послеоперационном периоде АКШ [29]. Pugnaghi M. et al. сообщают о бессудорожных приступах с субъективными проявлениями у 4-х пациентов после кардиохирургических операций с использованием ИК. Приступы часто имеют мультифокальное происхождение и возникают с высокой частотой, но без потери сознания. Однако эти виды приступов могут приводить к изменению нейронных сетей с повышением риска клинически выраженных судорог. Побочное воздействие ИК на мозговое кровообращение связано с риском осложнений, таких как инсульт, когнитивная дисфункция и делирий. Непульсирующий или имеющий минимальную частоту пульсаций поток ИК, повышенный уровень РаСО₂ негативно влияют на церебральную ауторегуляцию. При отсутствии пульсации в капиллярах возникает гетерогенный кровоток. Сосуды с отсутствующей перфузией тесно прилегают к сосудам с очень быстрой перфузией. Этот механизм использовался при определении острого неврологического повреждения, с проявлениями в виде судорог и миоклонуса у пациентов после остановки сердца. Вазоконстрикция, вызванная нарушением оксигенации, может способствовать возникновению судорог у пациентов после перенесенной ишемии головного мозга [30].

В исследовании Tschernatsch M. et al. включающем 100 пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, показано наличие связи между судорогами и послеоперационным делирием. Суточный мониторинг ЭЭГ в отделении интенсивной терапии выявил высокую частоту патологических паттернов ЭЭГ (33 %) и электрографических припадков (9 %) у пациентов, перенесших операцию на сердце. Обнаружена связь между электрографическими приступами и делирием после кардиохирургических операций [31]. У пациентов после кардиохирургического вмешательства с развившемся в послеоперационном периоде делирием на ЭЭГ отмечалась высокая частота интраоперационных эпилептиформных разрядов. Рассматривая патогенетические механизмы аномальных синхронных разрядов эпилептических приступов вследствие накопления глутамата, воспалительных процессов в головном мозге, повреждения гематоэнцефалического барьера, авторы приходят к выводу, что возникновение эпилептиформных разрядов и делирия может иметь общий механизм [32]. Количественная ЭЭГ может быть косвенным методом, позволяющим прогнозировать делирий после операции на сердце. Частота делирия у пациентов после кардиохирургических операций в 9 раз выше, чем у пациентов после некардиохирургических операций (41,7 % и 4,5 % соответственно). Имеются различия между ЭЭГ пациентов в состоянии делирия и без него. У пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, показатели мощности в дельта-диапазоне частот ЭЭГ тесно коррелируют с делирием и могут служить маркерами для раннего выявления делирия [33].

У кардиохирургических пациентов аномалии на ЭЭГ регистрируются до 49% в период до операции и указывают на ухудшение последствий длительной недостаточности кровообращения. Головной мозг чувствителен к операционным нагрузкам, о чем свидетельствует появление на ЭЭГ нарастания низкочастотной медленноволновой активности, увеличения билатеральных и непрерывных нарушений, замедления доминирующей активности. Отмеченные изменения были обратимыми [34]. Голуховой Е. З. и соавт. показано значение компьютерной ЭЭГ для диагностики послеоперационных ишемических изменений у пациентов, перенесших АКШ с применением ИК. Исследования проводили за 2–3 дня до АКШ с ИК и на 10–15-е сутки после операции. Послеоперационные изменения на ЭЭГ включали увеличение мощности бета-ритмов, преимущественно в поддиапазоне бета1, увеличение мощности частот дельта- и тета-активности в левом полушарии головного мозга. Нарастание бета1-активности рассматривается авторами как патологический признак дисфункции коры головного мозга. Увеличение мощности низкочастотных составляющих в левой височной области может быть признаком дисфункции коры головного мозга в данном регионе [35]. Тарасовой И. В. и соавт. при ЭЭГ-исследовании обнаружены связанные с проведением операции КШ в условиях ИК патологические изменения биоэлектрической активности, преимущественно в лобных отделах коры головного мозга. Показано, что до операции ЭЭГ пациентов с ИБС демонстрирует ухудшение процессов обработки внутренней информации. Наличие даже умеренных стенозов сонных артерий усугубляет ишемическое повреждение головного мозга после ИК [36]. Однако, в исследования не включали больных старше 65 лет и пациентов с онкопатологией.

У пожилых пациентов, которые составляют значительную часть кардиохирургических больных, часто наблюдается снижение альфа-мощности в лобных областях во время операции на сердце [37]. Альфа-ритм является производным взаимодействия затылочной коры со структурами соматосенсорного анализатора, и в свою очередь, спектральные характеристики альфа-ритма в лобно-височных областях тесно коррелируют с когнитивными функциями [38]. Важным фактором риска снижения когнитивных способностей является гипоперфузия, вызванная сердечной недостаточностью. Перфузия крови, иммунный ответ и окислительный стресс являются возможными основными механизмами когнитивной дисфункции, указывая на то, что гематоэнцефалический барьер, глиальные клетки и β -амилоид могут играть активную роль в этих механизмах [39]. Показано, что инфаркты гиппокампа связаны с клиническими симптомами когнитивных нарушений или эпилепсии. Ishibashi N. et al. сообщают, что при сердечно-легочном шунтировании с ультразвуком потоком наиболее уязвим к ишемическим повреждениям гиппокамп [40]. Гиппокамп и другие области мозга восприимчивы к церебральной ишемии, что приводит к когнитивным нарушениям, и сердечной недостаточности. Рекомендовано оценивать когнитивный статус пациентов после АКШ проводить комплексную послеоперационную

когнитивную оценку с использованием нейропсихических тестов, исследование церебральных биомаркеров и ЭЭГ-исследования [41]. У кардиохирургических пациентов ЭЭГ-изменения в виде повышенного уровня низких частот, снижения суммарной мощности и соотношение медленных и быстрых ритмов, могут указывать на ПОКД [42].

Заключение

Количественная ЭЭГ является ценным диагностическим методом для оценки ишемических повреждений головного мозга и связанных с ними когнитивными дисфункциями у больных ИБС после КШ в условиях ИК. В связи с тем, что сердечно-сосудистая и онкологическая патология достаточно часто сосуществуют, то для снижения рисков кардиальной дисфункции в послеоперационном периоде после онкологических операций обсуждаются возможности симультанного хирургического вмешательства, например, одновременного проведения резекции легкого при раке и АКШ. В связи с этим, проведение ЭЭГ для мониторинга нейрофизиологических процессов в головном мозге позволяет своевременно выявлять и корректировать церебральную дисфункцию при симультанных оперативных вмешательствах. Наиболее ценным является прогностическое значение метода. Еще до начала операции по данным ЭЭГ можно прогнозировать риск цереброваскулярных осложнений. Нейрофизиологические исследования после кардиохирургических вмешательств выполняются редко, динамика мощности ритмов ЭЭГ обладает изменчивостью и зависит от функционального состояния. В проводимые исследования традиционно не включают больных с хроническими обструктивными болезнями легких и онкопатологией. Все это диктует необходимость развивать проведение симультанных операций у онкологических больных с ЭЭГ-мониторингом, оценивать и анализировать получаемую информацию о нейрофизиологических особенностях головного мозга, частоте и спектре послеоперационных осложнений и методах их коррекции.

Список литературы / References

1. Барях Е. А., Кременецкая А. М., Кравченко С. К. и соавт. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии Беркиттоподобной лимфомы взрослых БП-М-04: промежуточные результаты. Гематология и трансфузиология. 2006. Т. 51. № 6. С. 3–11.
Baryakh E. A., Kremetskaya A. M., Kravchenko S. K. et al. New short high-intensity treatment protocol for Burkitt-like lymphoma in adults BPL-M-04: interim results. Hematology and transfusiology. 2006. T. 51. No. 6. P. 3–11.
2. Виноградова Ю. Е., Луценко И. Н., Капланская И. Б. и соавт. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных Т-крупноклеточных лимфом. Терапевтический архив. 2008. Т. 80. № 7. С. 33–37.
Vinogradova Yu. E., Lutsenko I. N., Kaplanskaya I. B. et al. The effectiveness of therapy for various types of anaplastic large T-cell lymphomas. Therapeutic archive. 2008. T. 80. No. 7. P. 33–37.
3. Барях Е. А., Тюрина Н. Г., Воробьев В. И. и соавт. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 7. С. 4–14.
Baryakh E. A., Tyurina N. G., Vorobyov V. I. et al. Twelve years of experience in the treatment of Burkitt's lymphoma using the LB-M-04 protocol. Therapeutic archive. 2015. T. 87. No. 7. P. 4–14.
4. Scalletta S., Taccone F. S., Donadello K. Brain injury after cardiac surgery // Minerva Anestesiologica. 2015;81(6):662–77.
5. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Jan;143(1):4–34. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.015 J Thorac Cardiovasc Surg. 2012.PMID: 22172748
6. Ge Y, Ma Z, Shi H, et al. Incidence and risk factors of postoperative cognitive dysfunction in patients underwent coronary artery bypass grafting surgery. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2014;39(10):1049–1055.

7. Марк Р. Нюер Количественный анализ и топографическое картирование ЭЭГ: методики, проблемы, клиническое применение / Марк Р. Нюер // Успехи физиологических наук. 1992. Т. 23, № 1. С. 20–39.
Mark R. Nuer Quantitative analysis and topographic mapping of EEG: techniques, problems, clinical applications / Mark R. Nuer // Advances in physiological sciences. 1992. Т. 23, No. 1. P. 20–39.
8. Ming-Kui Zhang, Han-Wen Zhang, Han-Wen Zhang, Hui Xue. Coronary artery bypass grafting in patients with malignancy: a single-institute case series of eight patients // BMC Surgery 13 октября 2022;22(1):359. doi: 10.1186/s12893-022-01805-7
9. Герасимов С. С., Давыдов М. И., Давыдов М. М. Современная стратегия хирургического лечения онкологических больных с тяжёлыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Российский онкологический журнал. 2018; 23 (3–6): 120–128. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-23-3-6-120-128>
Gerasimov S. S., Davydov M. I., Davydov M. M. Modern strategy for surgical treatment of cancer patients with severe concomitant cardiovascular diseases. Russian journal of oncology. 2018; 23 (3–6): 120–128. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-23-3-6-120-128>
10. Сазонова О. Б., Бородин С. М., Лубнин А. Ю., Баранов О. А. Интраоперационная диагностика церебральной ишемии с помощью компьютерной ЭЭГ. // 1991. Нейроанестезиология. с. 63–68.
Sazonova O. B., Borodkin S. M., Lubnin A. Yu., Baranov O. A. Intraoperative diagnosis of cerebral ischemia using computer EEG. // 1991. Neuroanesthesiology. p. 63–68.
11. Постнов В. Г., Караськов А. М., Ломиворотов В. Н., Зельман В. Л., Кадочникова М. Х., Жукова О. В. Возможности применения электроэнцефалографии в кардиохирургии // Анестезиология, реаниматология и перфузиология. 2009. № 1. с. 35–42.
Postnov V. G., Karaskov A. M., Lomivorotov V. N., Zelman V. L., Kadochnikova M. H., Zhukova O. V. Possibilities of using electroencephalography in cardiac surgery // Anesthesiology, resuscitation and perfusionology. 2009. No. 1. p. 35–42.
12. Kurtz P, Gaspard N, Wahl AS, et al. Continuous electroencephalography in a surgical intensive care unit. Intensive Care Med. (2014) 40:228–34. 10.1007/s00134-013-3149-8.
13. Zou M. Predicting Outcomes in cardiac Surgery Using Processed Electroencephalography J Cardiothorac Vasc Anesth 2022 doi: 10.1053/j.jvca.2022.05.014
14. Sebel P S. Central nervous system monitoring during open heart surgery: an update // J Cardiothorac Vasc Anesth 1998;12(2 Suppl 1):3–8.
15. Chen Y., Xu W., Wang L., Yin X., Cao J., Deng F., et. al. Transcranial Doppler combined with quantitative EEG brain function monitoring and outcome prediction in patients with severe acute intracerebral hemorrhage. Crit. Care. 2018;22(1):36. DOI: 10.1186/s13054-018-1951-y
16. Florence G., Guerit J. M., Gueguen B. Electroencephalography (EEG) and somatosensory evoked potentials (SEP) to prevent cerebral ischemia in the operative room // Neurophysiol. Clin. 2004 Vol. 34. P. 17–32.
17. Gugino LD, Aglio LS, Yli-Hankala A. Monitoring the electroencephalogram during bypass procedures. Semin Cardiothorac Vasc. Anesth. 2004; 8(2): 61–83
18. Massaut J, Dubois-Primo J, Devillé A, Govaerts M J, Deuvaert F. Fourier analysis demonstrate EEG slowing after circulatory arrest at 20 degrees (Comparative Study) // Acta Anaesthesiol Belg 1984;35 Suppl:371–8. PMID: 6516746
19. Suzuki I, Kanabuchi K, Koide S, Kawada S, Shohitsu A. Early detection of central nervous system dysfunction during cardiopulmonary bypass using EEG monitoring // Nihon Geka Gakkai Zasshi. 1988;89(7):1083–92.
20. Mezrow CK., Midulla PS., Sadeghi AM. et. al. Quantitative electroencephalography: a method to assess cerebral injury after hypothermic circulatory arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109(5):925–34. doi: 10.1016/s0022-5223(95)70318-7
21. Belletti A, Lee D, Yanase F. et. al. Changes in SedLine-derived processed electroencephalographic parameters during hypothermia in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // Front Cardiovasc Med. 2023 Jul 4;10:1084426. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1084426
22. William M McDevitt, Tanwir Gul, Timothy J Jones, Barnaby R Scholefield, Stefano Seri, Nigel E Drury. Perioperative electroencephalography in cardiac surgery with hypothermic circulatory arrest: a narrative 2022 Sep 9;35(4): ivac198. doi: 10.1093/icvts/ivac198.
23. Heck M, Kümle B., Boldt J. et al. Electroencephalogram bispectral index predicts hemodynamic and arousal reactions during induction of anesthesia in patients undergoing cardiac surgery // J Cardiothorac Vasc Anesth. 2000 14 (6):693–7. doi: 10.1053/jcan.2000.18447. PMID: 11139111 DOI: 10.1053/jcan.2000.18447
24. Benjamin Milne, Thomas Gilbey, Livia Gautel, Gudrun Kunst. Neuromonitoring and Neurocognitive Outcomes in Cardiac Surgery: A Narrative Review. J Cardiothorac Vasc Anesth 2022 Jul;36(7):2098–2113. doi: 10.1053/j.jvca.2021.07.029
25. Momeni M., Meyer S., Marie-Agnès Docquier Guillaume Lemaire et. al. Predicting postoperative delirium and postoperative cognitive decline with combined intraoperative electroencephalogram monitoring and cerebral near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiac interventions // J Clin Monit Comput 2019 Dec;33(6):999–1009. doi: 10.1007/s10877-019-0
26. Murashita T, Pochettino A. Intraoperative electroencephalogram-guided deep hypothermia plus antegrade and/or retrograde cerebral perfusion during aortic arch surgery // J Card Surg. 2016. 31: 216–9.
27. Maryam Y Naim, J William Gaynor, Jodi Chen, Susan C Nicolson. Subclinical seizures identified by postoperative electroencephalographic monitoring are common after neonatal cardiac surgery // J Thorac Cardiovasc Surg. 2015; 150: 169–80.
28. Pataraia E, Jung R, Aull-Watschinger S, Skhirtladze-Dworschak K, Dworschak M. Seizures after adult cardiac surgery and interventional cardiac procedures. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018;32:2323–2329. doi: 10.1053/j.jvca.2017.12.036.
29. Hanif S., Sinha S., Siddiqui K. A. Electroencephalography findings in patients with acute post coronary artery bypass graft encephalopathy. Neurosciences (Riyadh). 2014.19(4):331–333
30. Matteo Pugnaghi, Francesco Cavallieri, Mauro Zennaro et al. Epilepsy in patients undergoing cardiac surgery with ExtraCorporeal Circulation: case series and description of a peculiar clinical phenotype. BMC Neurol 2022;22(1):136. doi: 10.1186/s12883-022-02665-7. PMID: 35410181
31. Tschernatsch M., Juenemann M., Alhaidar F. et. al. Epileptic seizure discharges in patients after open chamber cardiac surgery—a prospective prevalence pilot study using continuous electroencephalography // Intensive Care Med 2020 Jul;46(7):1418–1424.
32. Na Li, Xing Liu, Yuhua Gao, et al. Association of electroencephalogram epileptiform discharges during cardiac surgery with postoperative delirium: An observational study // Front Surg. 2022 9:900122. doi: 10.3389/fsurg.2022.900122.
33. Yuechuan Xue, Wanglin Liu, Longxiang Su, Huaiwu He, Huan Chen, Yun Long Quantitative electroencephalography predicts postoperative delirium in cardiac surgical patients after cardiopulmonary bypass: a prospective observational study. // Front Med (Lausanne) 2023 Oct 27;10:1163247. doi: 10.3389/fmed.2023.1163247. eCollection 2023
34. Sotaniemi K A. The benefits of open-heart surgery as reflected in the EEG // Scand J Thorac Cardiovasc Surg. 1981; 15(2):205–12.
35. Голухова Е. З., А. Г. Полунина, Н. П. Лефтерова, О. Д. Морелли Электроэнцефалография как инструмент диагностики ишемических изменений головного мозга после аортокоронарного шунтирования // Кардионеврология 2012. № 107–112.
Golukhova E. Z., A. G. Polunina, N. P. Lefterova, O. D. Morelli Electroencephalography as a tool for diagnosing ischemic changes in the brain after coronary artery bypass surgery // Cardioneurology 2012. No. 107–112.
36. Тарасова И. В., Трубникова О. А., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С. Изменение электроэнцефалограммы у пациентов с ранней стойкой послеоперационной когнитивной дисфункцией при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением // Неврологический журнал 2017. № 3. с. 136–141.
Tarasova I. V., Trubnikova O. A., Barbarash O. L., Barbarash L. S. Changes in the electroencephalogram in patients with early persistent postoperative cognitive dysfunction during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass // Neurological Journal 2017. No. 3. pp. 136–141.
37. Choy Lewis, Suraj D Parulkar, John Beboway, Saadia Sherwani et. al. Neurological complications of cardiac surgery have a large effect on patient outcomes // J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018.32(5):2313–2322
38. Полунина А. Г. Показатели электроэнцефалограммы при оценке когнитивных функций // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012; 112(7):74–82.
Polunina A. G. Electroencephalogram indicators in assessing cognitive functions // Journal of Neurology and Psychiatry named after S. Korsakov 2012; 112(7):74–82.
39. Chengyang Xu, Xueshu Tao, Xiaonan Ma, Zhipeng Cao. Cognitive Dysfunction after Heart Disease: A Manifestation of the Heart-Brain AxisOxid // Med Cell Longev 2021;4899688
40. Ishibashi N., Iwata Y., Okamura T., Zurakowski D., Lidov H. G., Jonas R. A. Differential neuronal vulnerability varies according to specific cardiopulmonary bypass insult in a porcine survival model. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;140(6):1408–1415 39.
41. Shi-Min Yuan, Hong Lin. Postoperative Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Bypass Grafting // Braz J Cardiovasc Surg 2019 34(1):76–84.
42. Reis HJ, Oliveira AC, Mukhamedyarov MA, Zefirov AL, Rizvanov AA, Yalvac ME, et al. Human cognitive and neuro-psychiatric bio-markers in the cardiac peri-operative patient. Cur Mol Med. 2014;14(9):1155–1163.

Статья поступила / Received 09.02.24
Получена после рецензирования / Revised 12.02.24
Принята в печать / Accepted 23.02.24

Сведения об авторах

Кузнецова Елена Ивановна, д.б.н., научный сотрудник отделения функциональной диагностики. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-9341-316X

Цыренов Дамба Дамдинович, к.м.н., врач-кардиолог, зав. отделением функциональной диагностики. E-mail: tsyrenov.damba@yandex.ru.
SPIN-код автора: 9196–5380. ORCID: 0000-0002-1723-0780

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

Автор для переписки: Кузнецова Елена Ивановна. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru

About authors

Kuznetsova Elena I., Dr Bio Sci, senior researcher at Functional Diagnostics Dept. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9341-316X

Tsyrenov Damba D., PhD Med, cardiologist, head of Functional Diagnostics Dept. E-mail: tsyrenov.damba@yandex.ru. SPIN code: 9196–5380.
ORCID: 0000-0002-1723-0780

N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

Corresponding author: Kuznetsova Elena I. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru

Для цитирования: Кузнецова Е. И., Цыренов Д. Д. Роль количественной электроэнцефалографии в диагностике церебральных последствий кардиохирургических вмешательств с применением искусственного кровообращения. Актуальность для онкологии (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2024; (7): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-41-45>

For citation: Kuznetsova E. I., Tsyrenov D. D. The role of quantitative electroencephalography in the diagnosis of postoperative cerebral consequences in patients with cardiovascular pathology who underwent cardiac surgery using artificial circulation. Importance for oncology (literature review). Medical alphabet. 2024; (7): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-41-45>



Анализ циркулирующей опухолевой ДНК и новые возможности использования анти-EGFR моноклональных антител у пациентов с метастатическим колоректальным раком

М. С. Рубан, Л. В. Болотина, Ю. Б. Карагодина, Т. И. Дешкина, А. Л. Корниецкая, А. А. Феденко

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

РЕЗЮМЕ

В настоящее время исследование биоптата опухолевой ткани с целью определения альтераций в генах RAS/BRAF, оценки статуса микросателлитной нестабильности, а также определения амплификации/гиперэкспрессии гена HER-2/neu является золотым стандартом диагностики и позволяет осуществить выбор оптимальной молекулярно-направленной терапии при рассмотрении стратегий лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком. Однако биопсия не позволяет в полной мере отразить существующую внутриопухолевую гетерогенность и клональную эволюцию опухолевых клеток, что, зачастую, может быть причиной терапевтических неудач. В последние годы жидкостная биопсия привлекает все большее внимание как дополнительный и потенциально альтернативный неинвазивный инструмент молекулярного профилирования опухоли. Оценка циркулирующей опухолевой ДНК позволяет отслеживать изменения генетического статуса опухоли, а также динамически измерять «бремя» болезни в режиме реального времени. Благодаря развитию технологий жидкостной биопсии появились новые многообещающие стратегии ведения пациентов с метастатическим колоректальным раком на поздних линиях терапии. Стандартный лекарственный арсенал у данной группы больных ограничен или повторным назначением ранее эффективной терапии или регорафенибом и комбинацией трифлуридин/типирацила с бевацизумабом, которые характеризуются ограниченной клинической активностью. Однако, благодаря открытию феномена NeoRAS wild-type и стратегии rechallenge анти-EGFR моноклональных антител, основанных на изучении клональной селекции и эволюции опухолевых клеток, назначение ингибиторов эпидермального фактора роста в молекулярно-отобранной посредством жидкостной биопсии популяции сопровождается хорошей переносимостью и эффективностью. В настоящий момент продолжаются многочисленные клинические исследования, направленные на дальнейшее понимание механизмов резистентности опухоли и разработку новых научно обоснованных лечебных подходов с целью реализации концепции персонализированной медицины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, жидкостная биопсия, циркулирующая опухолевая ДНК, таргетная терапия, резистентность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Circulating tumour DNA analysis and new uses of anti-EGFR monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer

M. S. Ruban, L. V. Bolotina, Y. B. Karagodina, T. I. Deshkina, A. L. Kornietskaya, A. A. Fedenko

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

SUMMARY

Currently, tumour tissue biopsy to determine RAS/BRAF gene alterations, assess microsatellite instability status, and determine HER-2/neu gene amplification/hyperexpression is the gold standard of diagnosis and allows the selection of optimal molecularly targeted therapy when considering treatment strategies for patients with metastatic colorectal cancer. However, biopsy does not fully reflect the existing intratumoural heterogeneity and clonal evolution of tumour cells, which can often be the cause of therapeutic failures. In recent years, liquid biopsy has attracted increasing attention as an additional and potentially alternative non-invasive tool for molecular tumour profiling. Assessment of circulating tumour DNA allows changes in the genetic status of the tumour to be monitored and the «burden» of disease to be measured dynamically in real time. Advances in liquid biopsy technology have led to promising new strategies for the management of patients with metastatic colorectal cancer in late-line therapy. The standard drug arsenal in this group of patients is limited to either repeat administration of previously effective therapy or regorafenib and the combination of trifluridine/tipiracil with bevacizumab, which are characterized by limited clinical activity. However, thanks to the discovery of the NeoRAS wild-type phenomenon and the rechallenge strategy of anti-EGFR monoclonal antibodies based on the study of clonal selection and evolution of tumour cells, the administration of epidermal growth factor inhibitors in a molecularly selected by liquid biopsy population is accompanied by good tolerability and efficacy. Numerous clinical studies are ongoing to further understand the mechanisms of tumour resistance and to develop new evidence-based treatment approaches in order to realise the concept of personalised medicine.

KEYWORDS: colorectal cancer, liquid biopsy, circulating tumour DNA, targeted therapy, resistance.

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

Введение

Колоректальный рак (КРР) представляет собой значимую и актуальную медико-социальную проблему здравоохранения во всем мире. Согласно базе данных

GLOBOCAN 2020 года в структуре онкологической заболеваемости мужчин и женщин КРР по-прежнему занимает третье и второе место соответственно. По прогнозам

Международного агентства по изучению рака к 2040 году заболеваемость колоректальным раком увеличится до 3,2 млн новых случаев в год (прирост на 63 %), а смертность до 1,6 млн (прирост на 73 %) [1, 2].

В последние два десятилетия отмечаются значительные изменения в терапии метастатического колоректального рака (мКРР) благодаря достижениям в области молекулярной биологии, а также внедрению новых химиотерапевтических, иммунных и таргетных препаратов. Использование геномного профилирования продемонстрировало, что КРР представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся множеством генных перестроек, которые обуславливают дисрегуляцию разнообразных сигнальных путей, что приводит к пролиферации и инвазии опухолевых клеток. Высокая меж- и внутриопухолевая неоднородность на различных генетических уровнях подчеркивает сложную молекулярную биологию колоректального рака, что, в свою очередь, определяет ответ на терапию и выживаемость пациентов [3–5].

Первым успешным шагом в развитии персонализированного подхода к терапии мКРР стало определение различных вариантов и последовательностей методов лечения, основанных на молекулярной стратификации опухоли. Однако, несмотря на большое генетическое разнообразие в настоящее время золотым стандартом для выбора наиболее подходящей стратегии лечения мКРР является определение альтераций в генах RAS, BRAF, а также оценка статуса микросателлитной нестабильности. Также в стандарты вошло определение амплификации/ гиперэкспрессии гена HER-2/neu [6].

На сегодняшний день использование анти-EGFR моноклональных антител возможно лишь у отдельных пациентов с диссеминированным колоректальным раком. Этот отбор основан на предикторных молекулярных биомаркерах «отсутствия ответа» (т.е. наличие RAS-активирующих или BRAF-активирующих мутаций), а не на наличии положительных предикторных маркеров противоопухолевой активности и эффективности лечения [7–9]. Цетуксимаб или панитумумаб используют в комбинации со стандартными схемами химиотерапии (ХТ) в качестве первой линии терапии для пациентов с опухолями RAS/BRAF дикого типа [10]. Также в результате анализа множества клинических исследований было установлено, что анти-EGFR агенты были наиболее эффективны у пациентов, у которых первичная опухоль локализовалась в левой половине толстой кишки. В этой связи установлено, что мКРР изначально возникший в правой половине толстой кишки, имеет различные генетически альтерации и профили экспрессии генов, определяющие сниженную чувствительность к ингибированию EGFR [11]. Однако, согласно данным мета-анализа, проведенного Wang и соавт., таргетная терапия (ТТ) анти-EGFR агентами может быть вариантом лечения и для пациентов с правосторонними опухолями при отсутствии мутаций RAS [12]. Подобная концепция была подтверждена в ряде исследований, что свидетельствует о несовершенстве существующих стандартных подходов к выбору персонализированной стратегии терапии мКРР [13, 14]. В последние годы значительное внимание уделено изучению молекулярных подтипов

колоректального рака, которые позволяют отразить обширную биологическую гетерогенность данного заболевания [15]. В отношении использования бевацизумаба во многих клинических исследованиях было продемонстрировано, что он эффективен вне зависимости от мутационного статуса или локализации первичной опухоли [16–18].

Таким образом, согласно современным отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям RUSSCO (Российское общество клинической онкологии), АОР (Ассоциация онкологов России) и NCCN (National Comprehensive Cancer Network) при лечении мКРР выбор ТТ должен основываться на наличии/отсутствии мутаций в генах RAS/BRAF, локализации первичной опухоли, оценке амплификации/ гиперэкспрессии HER-2/neu, а также статусе микросателлитной нестабильности. Также в стандартах установлена определенная последовательность применения таргетных агентов. Так при использовании в первой линии цетуксимаба или панитумумаба у пациентов с диким типом генов RAS и BRAF, во второй линии рекомендовано назначение анти-VEGF агентов бевацизумаба, афлиберцепта или рамцирумаба. При правосторонней локализации или наличии мутаций в генах RAS, BRAF рекомендовано использовать бевацизумаб. Если прогрессирование заболевания произошло на фоне ТТ бевацизумабом, оптимальным является продолжение во второй линии антиангиогенной терапии со сменой химиотерапевтического режима [16, 17, 19].

Данная последовательность принята, в том числе и на основании установленных механизмов «ускользания» от ингибирования EGFR. Примерно у одной трети пациентов это вызвано появлением RAS-мутантных и реже BRAF-мутантных или эктодоменных EGFR-мутантных клонов раковых клеток [10]. Фактически, лечение анти-EGFR препаратами устраняет чувствительные клоны с RAS/BRAF дикого типа, тогда как приобретенные RAS-мутантно-резистентные клоны становятся преобладающей популяцией [20]. Это обуславливает то, что терапия второй линии обычно заключается в смене режима химиотерапии с добавлением анти-VEGF агентов, которые эффективны вне зависимости от мутационного статуса. Однако все большее число клинических исследований указывает на возможность повторного назначения анти-EGFR препаратов [21–23]. Вероятнее всего это связано с тем, что в процессе второй линии лечения без ингибиторов EGFR приобретенные резистентные RAS-мутантные клоны постепенно разрушаются, восстанавливая чувствительность опухоли к блокаторам рецептора эпидермального фактора роста [24]. Подобный феномен в настоящее время активно изучается [25].

Семейство генов RAS и его мутации

Семейство RAS включает в себя 3 различных гена, кодирующих 4 белка: HRAS, NRAS, а также KRAS 4A и KRAS 4B, которые являются двумя изоформами, образующимися путем альтернативного сплайсинга. Они функционируют как «молекулярные переключатели», передающие внеклеточные стимулы на транскрипционные факторы и белки клеточного цикла в ядре, что способствует росту, дифференцировке, пролиферации и выживанию клеток [26].

В нормальных физиологических условиях RAS (KRAS и NRAS) непрерывно меняется между активным состоянием, связанным с гуанозинтрифосфатом (ГТФ), и неактивным, связанным с гуанозиндифосфатом (ГДФ), в зависимости от клеточного контекста и воздействия сигнальных стимулов. Подобные внеклеточные стимулы активируют в первую очередь трансмембранные тирозинкиназные рецепторы, которые задействуют адаптерные белки, катализирующие гидролиз ГДФ до ГТФ. После активации RAS рекрутирует ряд эффекторов сложных сигнальных путей, включая Raf/MEK/ERK путь митоген-активированной протеинкиназы (MAPK), фосфоинозитид-3-киназу PI3K/Akt и белки Ral-GEF. Мутации, определяющие конститутивную активацию RAS в ГТФ-связанном состоянии, способствуют онкогенезу и модулируют микроокружение опухоли, индуцируя ускользание от иммунного ответа [27]. При метастатическом колоректальном раке мутации гена KRAS по данным литературы встречаются примерно в 40% случаев, в основном в 12 (70–80%) и 13 (15–20%) кодонах 2 экзона [28]. Аберрации в гене NRAS, как правило, исключают мутации KRAS и присутствуют в среднем у 3–10% больных КРР, преимущественно в 61 кодоне (60%) 3 экзона [29]. Нарушения в HRAS представляют собой крайне редкое событие и практически не встречаются при мКРР [30, 31].

Установлено, что мутации гена KRAS наиболее часто затрагивают один из четырех «горячих» кодонов – 12, 13, 61 или 146 [26]. Согласно обзору Miller и соавт. ряд исследований продемонстрировал существенное разнообразие в биохимических и сигнальных свойствах среди различных вариантов аберраций [32]. В частности, мутации в кодонах 12, 13 и 61 снижают скорость внутреннего и/или ГТФаза-опосредованного гидролиза ГТФ, а мутации в 13 и 61, но не в 12, кодонах также повышают скорость обмена нуклеотидов [33,34]. С другой стороны, мутации 146 кодона не влияют на гидролиз гуанозинтрифосфата, но способствуют ускорению метаболизма ГДФ [35, 36]. Вероятно, подобная гетерогенность обуславливает различие терапевтических ответов и клинических исходов у пациентов с КРР [37]. Ретроспективный мета-анализ, проведенный de Roock и соавт., показал, что у пациентов с мКРР при наличии мутации KRAS G13D отмечался хороший ответ на анти-EGFR терапию, которая обычно не рекомендуется для KRAS-мутантных опухолей [38]. Достоверно известно, что аберрация KRAS G12C ассоциирована со значительно более низкой выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемостью (ОВ) [39, 40]. Так в крупном японском многоцентровом исследовании, куда вошло 696 пациентов с мКРР и наличием мутации во 2 экзоне гена KRAS, при медиане наблюдения в 64,8 месяца было продемонстрировано, что KRAS G12C обуславливает более короткую ВБП (9,4 против 10,8 месяца; $p = 0,015$) и ОВ (21,1 против 27,3 месяца; $p = 0,015$) в сравнении с другими вариантами мутантных аллелей [41]. В то же время, несмотря на низкую частоту встречаемости (в 3–5% случаев мКРР), G12C является единственным вариантом мутации KRAS, для которого была продемонстрирована эффективность таргетной монотерапии соторасибом (исследование CodeBreaK 101) или адаграсибом (протокол KRYSTAL-1), а также их комбинации с анти-EGFR агентами [42, 43]. Ранее

основной гипотезой о причине клинических различий было предположение о гетерогенности биологических свойств мутантных вариантов гена KRAS, однако в настоящее время также предполагается наличие аллель-специфических генетических взаимодействий. Точное понимание механизмов, лежащих в основе данных процессов, является одним из важных условий для более персонализированного подхода к лечению пациентов с мКРР [31, 37].

Жидкостная биопсия

В настоящее время биопсия опухолевой ткани является золотым стандартом молекулярного профилирования, которому в то же время свойственен ряд ограничений, в частности потенциальные осложнения, трудности при проведении повторных процедур из-за инвазивности вмешательства, вероятные сложности в заборе достаточного количества материала или невозможность выполнения биопсии из-за анатомических причин [17, 44]. Кроме того, полученный результат зачастую не отражает существующей внутри- и межопухолевой гетерогенности [45]. Так метастатические очаги могут иметь отличные от первичной опухоли генетические профили, что является возможной причиной терапевтической неудачи, если решение о лечении основано на результатах единичной биопсии [46]. Кроме того, выявление приобретенной резистентности к проводимой терапии, характерной чертой которой является появление резистентных субклонов либо в пределах одного очага, либо в различных метастатических участках, с помощью повторных биопсий затруднено и нецелесообразно [47]. В связи с этим жидкостная биопсия (ЖБ) привлекает все большее внимание как дополнительный и потенциально альтернативный неинвазивный инструмент, позволяющий обойти данные ограничения [48–50].

В последние годы знания о циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК), а также циркулирующих опухолевых клетках (ЦОК) экспоненциально росли, однако концепция ЖБ не является новой [51]. Впервые ЦОК были описаны в 1869 году Ashworth, который предположил, что эти клетки попадают в системный кровоток отделяясь от первичной опухоли [52]. Спустя столетие была обнаружена внеклеточная ДНК (вкДНК), которая в настоящее время является объектом активных исследований [53]. Само определение «жидкостная биопсия» является несколько неточным, поскольку в действительности биопсия не проводится, однако этот термин охватывает любой компонент опухоли, обнаруженный в биологических жидкостях [47]. Циркулирующая опухолевая ДНК, циркулирующие опухолевые клетки, микроРНК, а также экзосомы являются наиболее распространенными опухолевыми биомаркерами, которые возможно оценить при ЖБ [54, 55]. Среди них анализ цОДНК, заключающийся в выделении фрагментов ДНК из крови пациентов, уже продемонстрировал свой потенциал для отражения молекулярной гетерогенности КРР в сочетании с такими техническими преимуществами как минимальная инвазивность и быстрота выполнения [5]. Оценка геномных изменений, связанных с опухолью, в режиме реального времени и выбор тактики лечения могут быть основаны на мониторинге цОДНК как при неметастатическом, так и при мКРР [51]. С учетом данного факта большинство из доступных в клинике платформ для ЖБ основаны на оценке именно циркулирующей опухолевой ДНК [47].

Однако, несмотря на большие клинические возможности, открывающиеся благодаря анализу цоДНК при КРР, существуют определенные ограничения, сдерживающие его широкое применение. Одной из основных причин является материально-техническая, которая заключается в первую очередь в осуществимости ЖБ вне научных или специализированных онкологических центров, поскольку для её проведения требуется специальное дорогостоящее оборудование, которое не может быть установлено во всех онкологических медицинских учреждениях [56]. С другой стороны, при существующем множестве платформ и методов для оценки цоДНК их сравнительные анализы в одних и тех же условиях не позволяют однозначно определить наиболее предпочтительную технологию [57]. При данных условиях требуются дополнительные исследования поиска баланса между чувствительностью, необходимой для решения клинического вопроса и широкой доступностью метода [51, 58].

Циркулирующая опухолевая ДНК при колоректальном раке

Среди различных биомаркеров, которые могут быть оценены при ЖБ, наиболее широко используемым является циркулирующая опухолевая ДНК, представляющая собой небольшую часть внеклеточной ДНК, механизм образования которой в настоящее время недостаточно ясен [59].

Mouliere и соавт. исследовали вкДНК у пациентов с КРР, происходящую из опухоли, ее микроокружения, а также из нормальных клеток, выявив три основных возможных источника образования данного маркера: некроз, апоптоз и активная секреция [60]. Было установлено, что у здоровых людей концентрация вкДНК колеблется в пределах 0–100 нг/мл (в среднем 13 ± 3 нг/мл). Напротив, у онкологических пациентов она несколько больше и составляет 180 ± 38 нг/мл [61]. Циркулирующая опухолевая ДНК представляет собой фрагмент ДНК, источником которого являются именно опухолевые клетки, причем количество высвобождаемой цоДНК возрастает с увеличением стадии заболевания и численности метастатических очагов [62].

Период полураспада циркулирующей опухолевой ДНК составляет около 2 часов, что позволяет оценивать изменения генетического статуса опухоли, а также динамически измерять «бремя» болезни в режиме реального времени [63]. Появляется все больше доказательств использования цоДНК при КРР в качестве эффективного и точного маркера для прогнозирования ответа на терапию и риска рецидива после завершения лечения, а также выявления минимальной остаточной болезни [47].

Существующие в настоящее время платформы для анализа ЖБ основаны на полимеразной цепной реакции (ПЦР) или секвенировании следующего поколения (Next-generation sequencing – NGS) [64–66].

Тесты на основе ПЦР могут выявлять только мишени с известными драйверными мутациями, однако они не способны обнаружить сложные геномные изменения. Наиболее эффективными и высокочувствительными платформами на основе ПЦР являются цифровая капельная ПЦР (цкПЦР) и технология BEAMing [67]. ЦкПЦР представляет собой точный и надежный метод количественной оценки уровня

экспрессии генов, выявляющий также и их низкочастотные варианты путем амплификации отдельных молекул ДНК. Секвенирование ампликонов и гибридизационный захват снижают уровень возможной фоновой погрешности [68]. Так предел обнаружения для цкПЦР составляет 0,01–0,10% [69]. BEAMing – это метод, сочетающий в себе эмульсионную ПЦР и проточную цитометрию для идентификации и количественного определения конкретных соматических мутаций, присутствующих в ДНК [70]. Одним из наиболее часто используемых в настоящее время является набор OncoBEAM RAS CRC Kit, представляющий собой платформу для выявления аберраций RAS в плазме крови, основанный на данной технологии. С его помощью возможно обнаружить 34 мутации в KRAS/NRAS 12, 13, 59, 61, 117 и 146 кодонах. OncoBEAM RAS CRC Kit выявляет изменения с частотой аллелей 0,01% [71]. В нескольких исследованиях, в которых сравнивались четыре коммерческие платформы для выявления мутаций KRAS/NRAS в цоДНК, технология BEAMing и цкПЦР продемонстрировали более высокую чувствительность, чем IdyllaTM KRAS Mutation Test и NGS [72, 73].

Метод секвенирования следующего поколения применим для анализа большого количества генов – от сотен до тысяч и позволяет выявить многочисленные типы генетических изменений, включая инделы, перестройки и изменения числа копий, как в известных, так и в неизвестных генах-драйверах [74]. Главными ограничениями NGS являются его относительно низкая чувствительность и высокая стоимость, однако в последнее десятилетие наблюдается значительный прогресс в расширении возможностей и доступности методики [75]. Guardant360 и FoundationOne Liquid в настоящее время являются одними из самых популярных тестов для исследования цоДНК на основе NGS, однако при мКРР они используются крайне редко [46].

Rechallenge анти-EGFR моноклональных антител

При прогрессировании мКРР после химиотерапии первой линии последующие линии лечения становятся все менее эффективными [10, 76, 77]. В течение последнего десятилетия мультикиназные ингибиторы регорафениб и комбинация трифлуридин/типирацил были единственными утвержденными препаратами в качестве третьей и более поздних линий лечения рефрактерного метастатического колоректального рака. В многочисленных проведенных исследованиях оба препарата продемонстрировали ограниченную клиническую активность, при этом медиана выживаемости без прогрессирования составляла около 2 месяцев, а общая выживаемость – 6–8 месяцев. Более того, регрессия опухоли была незначительной, а частота объективного ответа (ЧОО) составляла 1–4%. Оба препарата характеризуются выраженной токсичностью, в частности для трифлуридина/типирацила это гастроинтестинальные и гематологические побочные эффекты, а для регорафениба – ладонно-подошвенный синдром, астения, диарея и гипертония [78–80]. Таким образом, в настоящее время существует необходимость поиска новых и более эффективных вариантов терапии.

Одной из предложенных многообещающих стратегий является концепция повторного назначения анти-EGFR моноклональных антител [81]. Впервые она была представлена в работе Santini и соавт., в которой изучалась эффективность

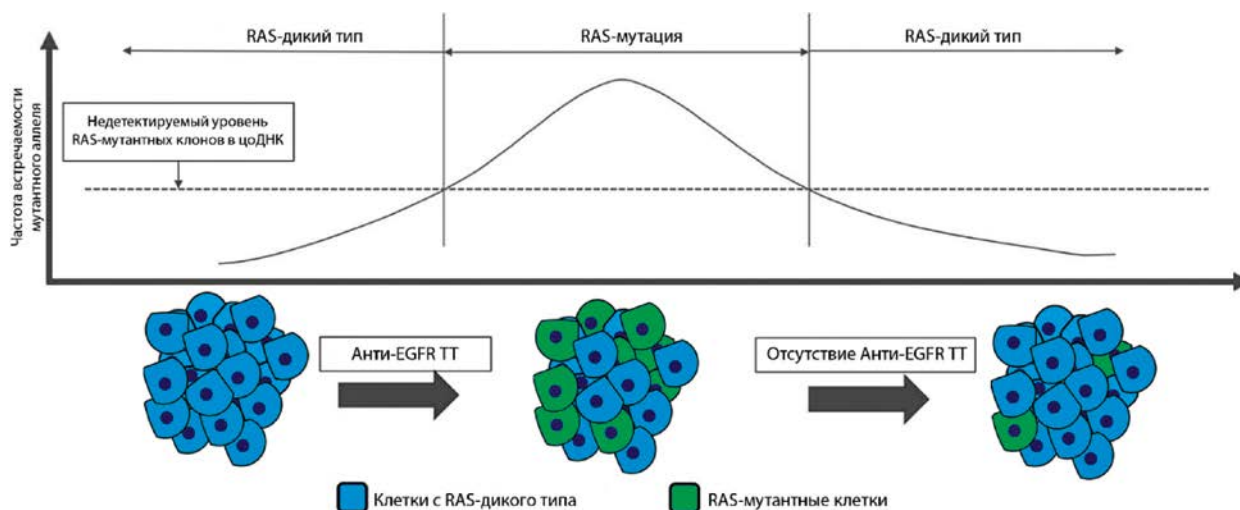


Рисунок 1. Механизм возникновения мутаций RAS в процессе анти-EGFR терапии.

повторного назначения цетуксимаба у пациентов с мКРР. Всего в исследование было включено 39 пациентов с метастатическим колоректальным раком, у которых была отмечена клиническая эффективность после одной линии лечения на основе цетуксимаба и иринотекана с последующим подтвержденным прогрессированием заболевания. Среднее количество терапевтических линий до включения в протокол составило четыре. Медиана времени между последним циклом первого лечения на основе цетуксимаба и первым циклом его повторного назначения равнялась 6 месяцам. В исследовании были получены многообещающие результаты: ЧОО составила 53,8 %, а медиана ВБП – 6,6 месяцев [21]. Однако исследователи не проводили различий между стратегиями rechallenge и reintroduction анти-EGFR ТТ. Rechallenge подразумевает повторное назначение анти-EGFR моноклональных антител после периода их отсутствия у пациентов с возникшей на фоне лечения резистентностью. С другой стороны, reintroduction представляет повторное назначение анти-EGFR агентов после прекращения их приема у пациентов без наличия резистентности [46]. Также недавно Avallone и соавт. в своей работе продемонстрировали, что интермиттирующее применение панитумумаба с ХТ сопровождается более длительной ВБП на фоне лечения (17,6 против 12,6 месяцев) и меньшей кожной токсичностью, чем стандартная непрерывная терапия [82]. Дальнейшее развитие данных стратегий лечения требует выяснения возможных механизмов устойчивости к анти-EGFR агентам [46].

Появление мутаций RAS в опухолях с изначально RAS дикого типа является хорошо известным механизмом приобретенной резистентности к анти-EGFR терапии [83]. Тем не менее, остается неясным, приобретаются ли эти мутации *de novo* или первоначально необнаруживаемые мутантные субклоны пролиферируют посредством клональной селекции и эволюции [46]. Предполагается, что мутации RAS, скорее всего, изначально присутствуют на недетектируемом уровне до введения анти-EGFR агентов, однако после начала терапии количество клеток с мутантным RAS увеличивается до определяемого количества [84]. Также установлено, что терапия второй линии без ингибиторов эпидермального фактора роста приводит к уменьшению или исчезновению данных субклонов. Одна из гипотез, объясняющих это

наблюдение, заключается в том, что таргетная терапия оказывает селективное воздействие на гетерогенные опухоли, включая неопределяемые популяции RAS-мутантных клеток, которые выживают. Однако количество подобных «резистентных» клеток изначально небольшое, поэтому мутации RAS могут существовать как субклональные мутации с низкой частотой аллелей. Период полураспада мутантных клеток после отмены анти-EGFR агентов составляет приблизительно 3–4 месяца, за время которого чувствительность к данной терапии может восстановиться [24]. Отслеживание динамики резистентных субклональных популяций посредством анализа цоДНК позволяет выявить пациентов, которые могут быть кандидатами для повторного назначения ингибиторов эпидермального фактора роста [85].

Внутриопухолевая гетерогенность мКРР и динамика клональной эволюции под воздействием селективного давления в процессе лечения представлена на рисунке. Возникновение мутаций RAS в процессе анти-EGFR ТТ – известный механизм приобретенной резистентности, однако после отмены данных препаратов чувствительность к блокаде EGFR восстанавливается, так как мутантные клоны постепенно разрушаются (рис. 1).

Первым исследованием, подтвердившим эффективность данной стратегии на основании анализа цоДНК было многоцентровое проспективное исследование II фазы CRICKET. В протоколе проводилась оценка пользы повторного применения цетуксимаба в комбинации с иринотеканом в качестве третьей линии лечения у пациентов с мКРР RAS и BRAF дикого типа, у которых была отмечена клиническая эффективность как минимум в виде частичного ответа на терапию первой линии на основе цетуксимаба и иринотекана, а показатель ВБП составлял не менее 6 месяцев с последующим развитием резистентности к лечению. Интервал между окончанием терапии первой линии и началом третьей линии составлял 4 месяца и более. Жидкостная биопсия для анализа цоДНК выполнялась на начальном этапе, до повторного назначения анти-EGFR ТТ. Показатель ЧОО составил 21 %. У четырех пациентов с подтвержденным частичным клиническим ответом мутации RAS обнаружены не были. В ходе ретроспективного анализа исследователи установили, что пациенты с RAS дикого типа по цоДНК (13 человек)

Таблица 1
Исследования стратегии *rechallenge* анти-EGFR моноклональных антител

Исследование	Фаза исследования	Метод анализа цоДНК	Количество пациентов, включенных в исследование	Первичная конечная точка	Проводимое лечение	ЧОО (%)	Медина ВБП (месяцы)	Медiana ОВ (месяцы)
CRICKET	Однорукавное, 2 фаза	Цифровая капельная ПЦР	25	ЧОО	Цетуксимаб + Иринотекан	21	3,4	9,8
E-Rechallenge	Однорукавное, 2 фаза	Цифровая капельная ПЦР	24	ЧОО	Панитумумаб + Иринотекан	15,2	2,9	8,7
JACCRO CC-08/09AR	Однорукавное, 2 фаза	BEAMing (OncoBEAM RAS CRC Kit)	16	3-месячная ВБП	Цетуксимаб + Иринотекан (08) Панитумумаб + Иринотекан (09)	2,9(08);8,3(09)	2,4	8,2
CAVE	Однорукавное, 2 фаза	ПЦР в реальном времени	67	ОВ	Авелумаб + Цетуксимаб	7,8	3,6	11,6
CHRONOS	Однорукавное, 2 фаза	Цифровая капельная ПЦР	27	ЧОО	Панитумумаб	30	4,0	12,8
PURSUIT	Однорукавное, 2 фаза	BEAMing (OncoBEAM RAS CRC Kit)	50	ЧОО	Панитумумаб + Иринотекан	14	3,6	не определено
VELO	Рандомизированное, 2 фаза	ПЦР в реальном времени (IdyllaTM)	62	ВБП	Панитумумаб + Трифлуридин/типирацил против Трифлуридин/типирацила	9,7	4,0 против 2,5	не определено

имели значительно более длительную ВБП (4,0 против 1,9 месяцев), чем пациенты с мутантным RAS (12 человек). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении ОВ (12,5 против 5,2 месяцев) [22]. Несмотря на небольшое число включенных пациентов протокол CRICKET продемонстрировал возможную эффективность повторного применения анти-EGFR агентов в молекулярно-отобранной посредством жидкостной биопсии популяции.

Множество последующих исследований данной стратегии (табл. 1) продемонстрировали хорошую переносимость и эффективность повторного назначения ингибиторов эпидермального фактора роста, а также подтвердили необходимость определения мутационного статуса посредством анализа цоДНК. Оптимальный интервал между первоначальным введением и повторным началом терапии анти-EGFR агентами остается неясным, однако на основании

имеющихся данных адекватным считается перерыв в лечении не менее четырех месяцев [23, 81, 86–89].

Феномен NeoRAS wild-type

Согласно данным статистики для 40–55% пациентов с мКРР при начальной постановке диагноза характерно наличие мутаций RAS, что определяет неэффективность назначения анти-EGFR агентов. Однако за последнее время все больше данных свидетельствует о том, что на фоне проводимого лечения возможен переход от мутантного RAS к RAS дикого типа [25, 90, 91]. Этот феномен получил название NeoRAS wild-type, механизм которого в настоящий момент остается неясным. Существует предположение, что эволюционное давление, оказываемое микроокружением опухоли и реализуемым лечением, приводит к изменению количественного уровня RAS-мутантных клонов вследствие их отрицательной селекции (рис. 2) [92].

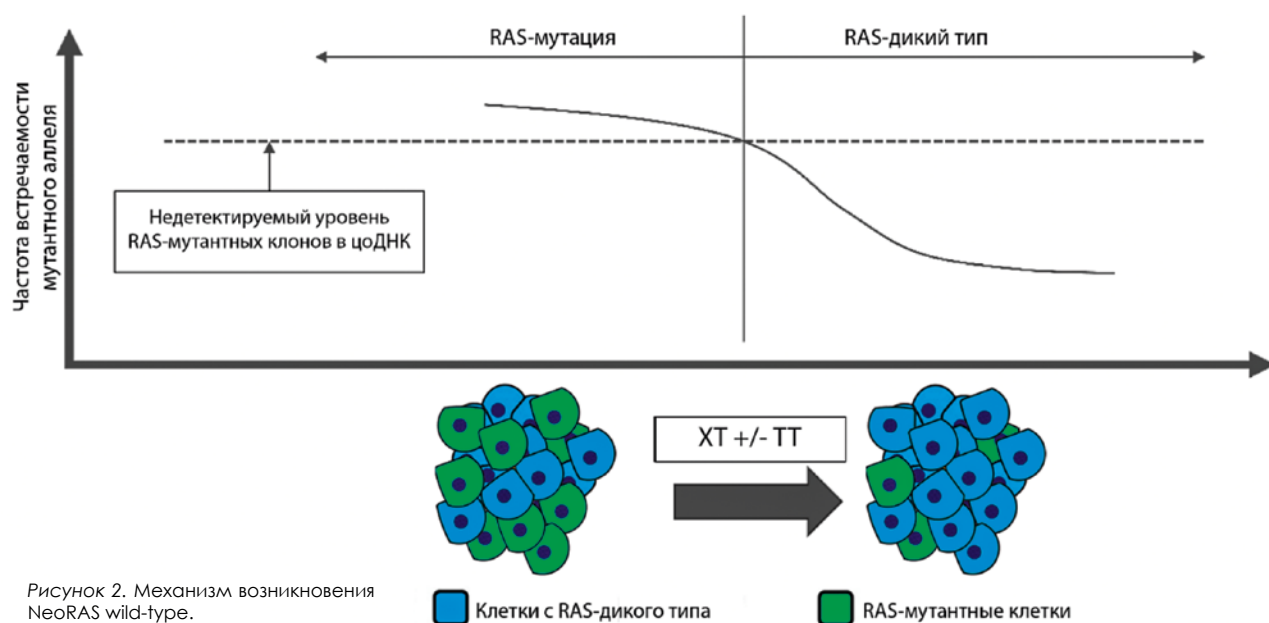


Рисунок 2. Механизм возникновения NeoRAS wild-type.

В процессе лечения мКРП частота мутантного аллеля RAS становится ниже порога обнаружения, в результате чего формируется феномен NeoRAS wild-type (рис. 2).

Первоначально конверсия мутаций RAS была описана при гематологических злокачественных новообразованиях, в основном при лейкозах у детей, при этом мутации RAS присутствовали при постановке диагноза, но часто исчезали при рецидиве, что подтверждает гипотезу о негативном отборе онкогенных драйверов [93]. Согласно данным различных исследований частота встречаемости NeoRAS wild-type при мКРП оценивается в 5–69% [92, 94–96]. Подобная вариативность может быть обусловлена такими факторами как малый размер выборки и отсутствие консенсуса по определению данного феномена [46]. Принятие решения о наличии NeoRAS wild-type на основе анализа цоДНК ограничено ложноотрицательными результатами. Влияние данного фактора возможно минимизировать путем использования NGS и анализа метилирования [94]. Обнаружение при помощи секвенирования нового поколения хотя бы одной соматической мутации, кроме RAS, является показателем достаточного количества цоДНК в образце, а анализ метилирования WIF1-промотора (Wnt inhibitory factor 1 – белок, препятствующий активации сигнального пути Wnt) представляет собой характерный биомаркер КРП, также применяемый для определения уровня цоДНК, присутствующей в плазме [91]. Так согласно данным работы Nicolazzo и соавт., среди 18 пациентов с отсутствием мутаций RAS/BRAF в образцах цоДНК плазмы «истинная» конверсия RAS произошла у 15 пациентов, что было подтверждено с помощью NGS и анализа метилирования [97]. Открытие данного феномена способствовало возникновению концепции, что у таких пациентов возможной опцией является назначение ингибиторов эпидермального фактора роста [46]. В пилотном исследовании, проведенном Bouchahda и соавт., оценивалась эффективность и безопасность применения анти-EGFR ТТ в сочетании с химиотерапией по схеме FOLFIRI у пациентов с мКРП NeoRAS wild-type. Всего в протоколе участвовало 16 пациентов, из которых все ранее получали ХТ, включая фторурацил (100% больных), иринотекан (69%), оксалиплатин (81%), бевацизумаб (69%) и афлиберцепт (56%). По результатам мутационного анализа цоДНК было выделено две группы: в 1 группу вошли 7 пациентов (44%), у которых отмечалось наличие мутации RAS, группу 2 составили девять пациентов (56%) с RAS wild-type. Частота объективного ответа во второй группе составила 55,6% по сравнению с 42,9% в первой группе, ВБП – 13,3 месяца против 3,5 месяцев соответственно [98]. В настоящий момент продолжаются многочисленные клинические исследования в отношении лечения пациентов с мКРП NeoRAS wild-type [25, 46].

Появляется все больше данных свидетельствующих, что при колоректальном раке переход от RAS-мутантного статуса к RAS дикого типа является частым событием, вопрос о том, может ли этот переход быть обусловлен конкретным лечением, до сих пор остается открытым [25, 99, 100]. Nicolazzo и соавт. в своей работе сравнили влияние бевацизумаба на скорость конверсии RAS в дикий тип. Всего в исследование было включено 72 пациента с мКРП, ранее не получавших лечения, с наличием RAS/BRAF мутации, конкордантных в первичной опухолевой ткани и образцах плазмы на момент постановки диагноза. Количество больных с первичной опухолью в левой

половине толстой кишки составило 48, из них 20 локализовались в прямой кишке. Пациенты получали химиотерапию первой линии по схеме FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI или 5-фторурацилом (5-FU) с (50 пациентов) или без добавления (22 пациента) бевацизумаба. В общей популяции у 29 пациентов (40%) мутационный статус RAS в последующем не изменился, а конверсия RAS в дикий тип наблюдалась в 43 случаях (60%). При исчезновении мутации RAS в плазме образцы дополнительно анализировали на характерный для рака толстой кишки признак метилирования или с помощью NGS, чтобы подтвердить присутствие в кровотоке ДНК опухолевого происхождения. В 36 из 43 случаев, при которых отмечалась конверсия RAS в дикий тип, присутствие цоДНК было подтверждено с помощью NGS (27 случаев) и теста на метилирование (9 случаев), в остальных 7 случаях количество образцов плазмы было недостаточным для проведения дальнейшего анализа. Мутации RAS стали неопределяемыми через 3, 6, 9 и 12 месяцев у 37%, 32%, 21% и 10% пациентов соответственно. В группе из 22 пациентов, получавших только химиотерапию, у 2 пациентов (9%) через 6 месяцев после начала лечения в плазме крови определялась RAS дикого типа. У остальных 20 больных (91%) мутационный статус RAS не изменился. Наоборот, в группе из 50 пациентов, получавших химиотерапию в сочетании с бевацизумабом, у 41 пациента (82%) была отмечена конверсия RAS в дикий тип, а у остальных 9 больных (18%) мутационный статус не изменился. В группе с бевацизумабом, медиана ВБП была значительно выше при наличии конверсии в сравнении с сохранением RAS-мутации (9,3 против 5,9 месяцев). Данное исследование демонстрирует, что использование бевацизумаба в терапии первой линии является наиболее значимым фактором, способствующим конверсии RAS в дикий тип, причем данная конверсия происходила в разные моменты времени независимо от пола, сайта метастазирования, стороны первичной опухоли, типа мутации и клинического ответа [100]. Полученные результаты также согласуются с работами Sunakawa (2018 г.), Raimondi (2019 г.), Garcia de Santiago (2021 г.) [92, 101, 102]. Однако небольшое количество пациентов в данных исследованиях и отсутствие сравнительной группы, получавшей только химиотерапию, не позволяют сделать окончательные выводы.

В настоящее время точно неизвестно, как именно бевацизумаб связан с изменением мутационного статуса RAS. Тем не менее, это, вероятно, согласуется с концепцией воздействия селективного давления, оказываемого микроокружением [100]. В частности, при колоректальном раке RAS-мутантные и с RAS дикого типа клетки всегда сосуществуют в некоем равновесии в пределах одного и того же микроокружения опухоли, конкурируя за пространство и ресурсы [103]. Специфическое селективное давление, которое внезапно изменяет опухолевое микроокружение, объясняет скорость появления и исчезновения RAS-мутантных и диких клонов в течение времени [100]. Хотя Epistolio и соавт. в своей работе предлагают рассматривать воспаление и неоангиогенез в качестве основных механизмов селективного давления, Nicolazzo предполагает, что оно может зависеть от способности бевацизумаба максимально усиливать окислительный стресс [100, 104]. В действительности несмотря на то, что опухоли, обусловленные RAS, сильно зависят от повышенной продукции активных форм кислорода (АФК), массивное внутриклеточное увеличение АФК

недостаточно эффективно утилизируется в RAS-мутантных клетках, что приводит к их селективному ферроптозу – своего рода окислительной смерти [105, 106]. Таким образом, поскольку опухолевые клетки, управляемые RAS, особенно привержены поддержанию уровня АФК в определенных пределах, которые не должны быть превышены, эффективной стратегией воздействия на RAS-мутантные клетки является их сенсibilизация к экзогенным индукторам АФК, сдвигающая окислительно-восстановительное состояние [92]. Подобная сенсibilизация лежит в основе механизма действия многих лекарственных препаратов, включая бевацизумаб [107].

Выводы

1. Последние достижения в области геномного профилирования позволили выявить основные генетические альтерации, приводящие к образованию злокачественных опухолей, и способствовали разработке персонализированных методов лечения. Однако несмотря на то, что новейшие терапевтические стратегии позволили добиться значительного прогресса в лечении пациентов с мКРР, возникающая резистентность к современным таргетным лекарственным препаратам и отсутствие прогностических биомаркеров по-прежнему остаются серьезной проблемой в условиях клинической практики.
2. Дальнейшее понимание механизмов резистентности и поиск новых биомаркеров, вероятнее всего, позволит предсказать эффективность, а, возможно, и токсичность лечения, а также разработать новые научно обоснованные лечебные подходы, расширить возможности терапии и реализовать концепцию персонализированной медицины.
3. В последние годы все большее внимание уделяется технологии жидкостной биопсии, которая лишена недостатков стандартной биопсии и позволяет отразить генетическую гетерогенность опухоли с ее изменчивостью в течение времени. Однако широкая доступность данного метода пока ограничена, преимущественно вследствие материально-технических причин, а также отсутствия убедительного сравнительного анализа различных методов ЖБ. Это делает очевидным необходимость разработки стандартизированных протоколов для сбора образцов и оценки данных.
4. С учетом ограниченности выбора, а также недостаточной эффективности схем лечения третьей и последующих линий при мКРР существует реальная необходимость разработки новых терапевтических стратегий. Одной из многообещающих концепций является rechallenge анти-EGFR моноклональных антител, которая основана на данных многочисленных исследований, демонстрирующих возможность восстановления чувствительности опухоли к ингибиторам эпидермального фактора роста вследствие клональной селекции и эволюции.
5. Недавние сообщения об открытии феномена NeoRAS wild-типе позволили расширить терапевтические возможности в лечении пациентов с мКРР при изначальном наличии RAS-мутации. Установлено, что на фоне проводимой терапии возможен переход от мутантного RAS к RAS дикого типа, вероятно, вследствие отрицательной селекции RAS-мутированных клонов путем эволюционного давления, оказываемого микроокружением опухоли и реализуемым лечением.

Список литературы / References

1. Sung H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA. Cancer J. Clin.* 2021. Vol. 71, No 3. P. 209–249.
2. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *JAMA Oncol.* 2022. Vol. 8, No 3. P. 420–444.
3. B.V. et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development // *N. Engl. J. Med. N Engl J Med*, 1988. Vol. 319, No 9.
4. Jy B., A.T., Jo M. Exploring and modelling colon cancer inter-tumour heterogeneity: opportunities and challenges // *Oncogenesis*. Oncogenesis, 2020. Vol. 9, No 7.
5. F.D.N. et al. Precision oncology in metastatic colorectal cancer – from biology to medicine // *Nat. Rev. Clin. Oncol. Nat Rev Clin Oncol*, 2021. Vol. 18, No 8.
6. Van Cutsem E. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer // *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2016. Vol. 27, No 8. P. 1386–1422.
7. Martini G. et al. Resistance to anti-epidermal growth factor receptor in metastatic colorectal cancer: What does still need to be addressed? // *Cancer Treat. Rev.* 2020. Vol. 86, P. 102023.
8. Parseghian C.M. et al. Mechanisms of Innate and Acquired Resistance to Anti-EGFR Therapy: A Review of Current Knowledge with a Focus on Rechallenge Therapies // *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2019. Vol. 25, No 23. P. 6899–6908.
9. Van Cutsem E. et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33, No 7. P. 692–700.
10. Ciardiello F. et al. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine // *CA. Cancer J. Clin.* 2022. Vol. 72, No 4. P. 372–401.
11. Arnold D. et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials // *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2017. Vol. 28, No 8. P. 1713–1729.
12. Wang Z.-X. et al. Chemotherapy With or Without Anti-EGFR Agents in Left- and Right-Sided Metastatic Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis // *J. Natl. Compr. Canc. Netw. National Comprehensive Cancer Network*, 2019. Vol. 17, No 7. P. 805–811.
13. Sunakawa Y. et al. No benefit from the addition of anti-EGFR antibody in all right-sided metastatic colorectal cancer? // *Ann. Oncol. Elsevier*, 2017. Vol. 28, No 8. P. 2030–2031.
14. ten Hoon S. et al. Molecular subtype-specific efficacy of anti-EGFR therapy in colorectal cancer is dependent on the chemotherapy backbone: 8 // *Br. J. Cancer. Nature Publishing Group*, 2021. Vol. 125, No 8. P. 1080–1088.
15. Guinney J. et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer: 11 // *Nat. Med. Nature Publishing Group*, 2015. Vol. 21, No 11. P. 1350–1356.
16. Benson A.B. et al. Rectal Cancer, Version 2.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw. National Comprehensive Cancer Network*, 2022. Vol. 20, No 10. P. 1139–1167.
17. Benson A.B. et al. Colon Cancer, Version 2.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw. National Comprehensive Cancer Network*, 2021. Vol. 19, No 3. P. 329–359.
18. R.G. et al. Second-line angiogenesis inhibition in metastatic colorectal cancer patients: Straightforward or overcomplicated? // *Crit. Rev. Oncol. Hematol. Crit Rev Oncol Hematol*, 2016. Vol. 100.
19. Федянин М.Ю. et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки: 352–1 // *Злокачественные Опухоли*, 2022. Vol. 12, No 352–1. P. 401–454.
20. Fedyanin M. Yu. et al. Practical recommendations for drug treatment of cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum: 352–1 // *Malignant Tumors*, 2022. Vol. 12, No 352–1. P. 401–454.
21. Misale S. et al. Resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer: from heterogeneity to convergent evolution // *Cancer Discov.* 2014. Vol. 4, No 11. P. 1269–1280.
22. Santini D. et al. Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23, No 9. P. 2313–2318.
23. Cremonini C. et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-Line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial // *JAMA Oncol.* 2019. Vol. 5, No 3. P. 343–350.
24. Sunakawa Y. et al. RAS Mutations in Circulating Tumor DNA and Clinical Outcomes of Rechallenge Treatment With Anti-EGFR Antibodies in Patients With Metastatic Colorectal Cancer // *JCO Precis. Oncol. Walters Kluwer*, 2020. No 4. P. 898–911.
25. Parseghian C.M. et al. Anti-EGFR-resistant clones decay exponentially after progression: implications for anti-EGFR re-challenge // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30, No 2. P. 243–249.
26. Osumi H. et al. NeoRAS wild-type in metastatic colorectal cancer: Myth or truth?—Case series and review of the literature // *Eur. J. Cancer. Elsevier*, 2021. Vol. 153. P. 86–95.
27. Simanshu D.K., Missley D.V., McCormick F. RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease // *Cell*, 2017. Vol. 170, No 1. P. 17–33.
28. Dias Carvalho P. et al. KRAS Oncogenic Signaling Extends beyond Cancer Cells to Orchestrate the Microenvironment // *Cancer Res.* 2018. Vol. 78, No 1. P. 7–14.
29. Ros J. et al. The Evolving Role of Consensus Molecular Subtypes: a Step Beyond Inpatient Selection for Treatment of Colorectal Cancer // *Curr. Treat. Options Oncol.* 2021. Vol. 22, No 12. P. 113.
30. Irahara N. et al. NRAS mutations are rare in colorectal cancer // *Diagn. Mol. Pathol. Am. J. Surg. Pathol. Part B*, 2010. Vol. 19, No 3. P. 157–163.
31. Bos J.L. et al. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers // *Nature*, 1987. Vol. 327, No 6120. P. 293–297.
32. Cefali M. et al. Research progress on KRAS mutations in colorectal cancer // *J. Cancer Metastasis Treat. OAE Publishing Inc.*, 2021. Vol. 7. P. 26.
33. Miller M.S., Miller L.D. RAS Mutations and Oncogenesis: Not all RAS Mutations are Created Equally // *Front. Genet.* 2012. Vol. 2. P. 100.
34. Hunter J.C. et al. Biochemical and Structural Analysis of Common Cancer-Associated KRAS Mutations // *Mol. Cancer Res. MCR*, 2015. Vol. 13, No 9. P. 1325–1335.
35. Smith M.J., Neel B.G., Ikura M. NMR-based functional profiling of RASopathies and oncogenic RAS mutations // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013. Vol. 110, No 12. P. 4574–4579.
36. Feig L.A., Cooper G.M. Relationship among guanine nucleotide exchange, GTP hydrolysis, and transforming potential of mutated ras proteins // *Mol. Cell. Biol.* 1988. Vol. 8, No 6. P. 2472–2478.
37. Janakiraman M. et al. Genomic and biological characterization of exon 4 KRAS mutations in human cancer // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70, No 14. P. 5901–5911.
38. Cook J.H. et al. The origins and genetic interactions of KRAS mutations are allele- and tissue-specific: 1 // *Nat. Commun. Nature Publishing Group*, 2021. Vol. 12, No 1. P. 1808.
39. De Rook W. et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab // *JAMA*, 2010. Vol. 304, No 16. P. 1812–1820.
40. Serebriiskii I.G. et al. Comprehensive characterization of RAS mutations in colon and rectal cancers in old and young patients // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10, No 1. P. 3722.
41. Goebel L. et al. KRAS G12C inhibitors in clinical trials: a short historical perspective // *RSC Med. Chem. RSC*, 2020. Vol. 11, No 7. P. 760–770.
42. Chida K. et al. The Prognostic Impact of KRAS G12C Mutation in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Observational Study // *The Oncologist*, 2021. Vol. 26, No 10. P. 845–853.
43. Masuishi T. et al. 444TIP Trial in progress: A phase Ib study of sotorasib, a selective KRAS G12C inhibitor, in combination with panitumumab and FOLFIRI in treatment naïve and previously treated metastatic colorectal cancer (CodeBreak 101) // *Ann. Oncol. Elsevier*, 2022. Vol. 33. P. S737–S738.
44. Yaeger R. et al. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C // *N. Engl. J. Med.* 2023. Vol. 388, No 1. P. 44–54.
45. Overman M.J. et al. Use of research biopsies in clinical trials: are risks and benefits adequately discussed? // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31, No 1. P. 17–22.
46. Venesio T. et al. Liquid Biopsies for Monitoring Temporal Genomic Heterogeneity in Breast and Colon Cancers // *Pathobiology. Karger Publishers*, 2018. Vol. 85, No 1–2. P. 146–154.
47. Udagawa S. et al. Circulating Tumor DNA: The Dawn of a New Era in the Optimization of Chemotherapeutic Strategies for Metastatic Colo-Rectal Cancer Focusing on RAS Mutation: 5 // *J. Cancer. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 2023. Vol. 15, No 5. P. 1473.
48. Malla M. et al. Using Circulating Tumor DNA in Colorectal Cancer: Current and Evolving Practices // *J. Clin. Oncol. Walters Kluwer*, 2022. Vol. 40, No 24. P. 2846–2857.

48. Patelli G. et al. Liquid Biopsy for Prognosis and Treatment in Metastatic Colorectal Cancer: Circulating Tumor Cells vs Circulating Tumor DNA // *Target. Oncol.* 2021. Vol. 16, № 3. P. 309–324.
49. Nagayama S. et al. Precision Medicine for Colorectal Cancer with Liquid Biopsy and Immunotherapy: 19 // *Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.* 2021. Vol. 13, № 19. P. 4803.
50. Mazouji O. et al. Updates on Clinical Use of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer Screening, Diagnosis, Follow-Up, and Treatment Guidance // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9. P. 660924.
51. Mauri G. et al. Liquid biopsies to monitor and direct cancer treatment in colorectal cancer: 3 // *Br. J. Cancer. Nature Publishing Group.* 2022. Vol. 127, № 3. P. 394–407.
52. Tr A. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death // *Aust Med J.* 1869. Vol. 14. P. 146.
53. Stroun M. et al. Neoplastic Characteristics of the DNA Found in the Plasma of Cancer Patients // *Oncology. Karger Publishers.* 1989. Vol. 46, № 5. P. 318–322.
54. Diaz L.A., Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32, № 6. P. 579–586.
55. Sravegna G. et al. Integrating liquid biopsies into the management of cancer // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 14, № 9. P. 531–548.
56. Downing A. et al. High hospital research participation and improved colorectal cancer survival outcomes: a population-based study // *Gut.* 2017. Vol. 66, № 1. P. 89–96.
57. Antonioff C. et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Colorectal Cancer: From Dream to Reality // *JCO Precis. Oncol.* 2019. Vol. 3. P. 1–14.
58. Wan J.C.M. et al. ctDNA monitoring using patient-specific sequencing and integration of variant reads // *Sci. Transl. Med.* 2020. Vol. 12, № 548. P. eaaz8084.
59. Chen Q. et al. Circulating Cell-Free DNA or Circulating Tumor DNA in the Management of Ovarian and Endometrial Cancer // *OncoTargets Ther.* 2019. Vol. 12. P. 11517–11530.
60. Mouliere F., Thierry A.R. The importance of examining the proportion of circulating DNA originating from tumor, microenvironment and normal cells in colorectal cancer patients // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2012. Vol. 12 Suppl 1. P. S209–215.
61. Leon S.A. et al. Free DNA in the Serum of Cancer Patients and the Effect of Therapy // *Cancer Res.* 1977. Vol. 37, № 3. P. 646–650.
62. Bettegowda C. et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies // *Sci. Transl. Med.* 2014. Vol. 6, № 224. P. 224ra24.
63. Avanzini S. et al. A mathematical model of ctDNA shedding predicts tumor detection size // *Sci. Adv. American Association for the Advancement of Science.* 2020. Vol. 6, № 50. P. eab4308.
64. Forshaw T. et al. Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA // *Sci. Transl. Med.* 2012. Vol. 4, № 136. P. 136ra68.
65. Buono G. et al. Circulating tumor DNA analysis in breast cancer: Is it ready for prime-time? // *Cancer Treat. Rev.* 2019. Vol. 73. P. 73–83.
66. Barlebo Ahlborn L., Østrup O. Toward liquid biopsies in cancer treatment: application of circulating tumor DNA // *APMIS Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* 2019. Vol. 127, № 5. P. 329–336.
67. Wu J. et al. Tumor circRNA in the liquid biopsies for cancer diagnosis and prognosis // *Theranostics.* 2020. Vol. 10, № 10. P. 4544–4556.
68. Osumi H. et al. Clinical utility of circulating tumor DNA for colorectal cancer // *Cancer Sci.* 2019. Vol. 110, № 4. P. 1148–1155.
69. Li H. et al. Circulating tumor DNA detection: A potential tool for colorectal cancer management (Review) // *Oncol. Lett. Spandidos Publications.* 2019. Vol. 17, № 2. P. 1409–1416.
70. Nikanjam M., Kato S., Kurzock R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications // *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol.* 2022. Vol. 15, № 1. P. 131.
71. García-Foncillas J. et al. Prospective multicenter real-world RAS mutation comparison between OncoBEAM-based liquid biopsy and tissue analysis in metastatic colorectal cancer: 12 // *Br. J. Cancer. Nature Publishing Group.* 2018. Vol. 119, № 12. P. 1464–1470.
72. Vessies D.C.L. et al. Performance of four platforms for KRAS mutation detection in plasma cell-free DNA: ddPCR, Idylla, COBAS 2480 and BEAMing // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, № 1. P. 8122.
73. Garcia J. et al. Cross-platform comparison for the detection of RAS mutations in ctDNA (ddPCR Biorad detection assay, BEAMing assay, and NGS strategy) // *Oncotarget.* 2018. Vol. 9, № 30. P. 21122–21131.
74. Sravegna G. et al. How liquid biopsies can change clinical practice in oncology // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30, № 10. P. 1580–1590.
75. Kamps R. et al. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification: 2 // *Int. J. Mol. Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.* 2017. Vol. 18, № 2. P. 308.
76. Bennoun J. et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14, № 1. P. 29–37.
77. Ciardiello D. et al. Pretreatment Plasma Circulating Tumor DNA RAS/BRAF Mutational Status in Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients Who Are Candidates for Anti-EGFR Rechallenge Therapy: A Pooled Analysis of the CAVE and VELO Clinical Trials: 7 // *Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.* 2023. Vol. 15, № 7. P. 2117.
78. Grothey A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *The Lancet.* 2013. Vol. 381, № 9863. P. 303–312.
79. Mayer R.J. et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society.* 2015. Vol. 372, № 20. P. 1909–1919.
80. Li J. et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16, № 6. P. 619–629.
81. Ciardiello D. et al. Biomarker-Guided Anti-EGFR Rechallenge Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: 8 // *Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.* 2021. Vol. 13, № 8. P. 1941.
82. Avallone A. et al. Randomized intermittent or continuous panitumumab plus FOLFIRI (FOLFIRI/PAN) for first-line treatment of patients (pts) with RAS/BRAF wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC): The IMPROVE study. // *J. Clin. Oncol. Wolters Kluwer.* 2022. Vol. 40, № 16, suppl. P. 3503–3503.
83. Misale S. et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer: 7404 // *Nature. Nature Publishing Group.* 2012. Vol. 486, № 7404. P. 532–536.
84. Diaz Jr L.A. et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers: 7404 // *Nature. Nature Publishing Group.* 2012. Vol. 486, № 7404. P. 537–540.
85. Cremolini C. et al. Rechallenge with anti-EGFR therapy to extend the continuum of care in patients with metastatic colorectal cancer // *Front. Oncol.* 2023. Vol. 12.
86. Osawa H. et al. Phase II study of cetuximab rechallenge in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer: E-rechallenge trial // *Ann. Oncol. Elsevier.* 2018. Vol. 29. P. viii161.
87. Marlinelli E. et al. Cetuximab Rechallenge Plus Avelumab in Pretreated Patients With RAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 2 Single-Arm Clinical CAVE Trial // *JAMA Oncol.* 2021. Vol. 7, № 10. P. 1529–1535.
88. Sartore-Bianchi A. et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial: 8 // *Nat. Med. Nature Publishing Group.* 2022. Vol. 28, № 8. P. 1612–1618.
89. Kagawa Y. et al. Plasma RAS dynamics and anti-EGFR rechallenge efficacy in patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: REMARRY and PURSUIT trials. // *J. Clin. Oncol. Wolters Kluwer.* 2022. Vol. 40, № 16, suppl. P. 3518–3518.
90. Sugimachi K. et al. Serial mutational tracking in surgically resected locally advanced colorectal cancer with neoadjuvant chemotherapy: 4 // *Br. J. Cancer. Nature Publishing Group.* 2018. Vol. 119, № 4. P. 419–423.
91. Klein-Scory S. et al. Evolution of RAS Mutational Status in Liquid Biopsies During First-Line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer // *Front. Oncol.* 2020. Vol. 10.
92. Raimondi C. et al. Transient Disappearance of RAS Mutant Clones in Plasma: A Counterintuitive Clinical Use of EGFR Inhibitors in RAS Mutant Metastatic Colorectal Cancer: 1 // *Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.* 2019. Vol. 11, № 1. P. 42.
93. Ma X. et al. Rise and fall of subclones from diagnosis to relapse in pediatric B-acute lymphoblastic leukaemia: 1 // *Nat. Commun. Nature Publishing Group.* 2015. Vol. 6, № 1. P. 6604.
94. Nicolazzo C. et al. Circulating Methylated DNA to Monitor the Dynamics of RAS Mutation Clearance in Plasma from Metastatic Colorectal Cancer Patients: 12 // *Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.* 2020. Vol. 12, № 12. P. 3633.
95. Moatli E. et al. Plasma clearance of RAS mutation under therapeutic pressure is a rare event in metastatic colorectal cancer // *Int. J. Cancer.* 2020. Vol. 147, № 4. P. 1185–1189.
96. Henry J. et al. NeoRAS: Incidence of RAS reversion from RAS mutated to RAS wild type. // *J. Clin. Oncol. Wolters Kluwer.* 2020. Vol. 38, № 4, suppl. P. 180–180.
97. Nicolazzo C. et al. True conversions from RAS mutant to RAS wild-type in circulating tumor DNA from metastatic colorectal cancer patients as assessed by methylation and mutational signature // *Cancer Lett.* 2021. Vol. 507. P. 89–96.
98. Bouchahda M. et al. Undetectable RAS-Mutant Clones in Plasma: Possible Implication for Anti-EGFR Therapy and Prognosis in Patients With RAS-Mutant Metastatic Colorectal Cancer // *JCO Precis. Oncol. Wolters Kluwer.* 2020. Vol. 4. P. 1070–1079.
99. Sunakawa Y. et al. Dynamic changes in RAS gene status in circulating tumour DNA: a phase II trial of first-line FOLFOLIRI plus bevacizumab for RAS-mutant metastatic colorectal cancer (JACCRO CC-11) // *ESMO Open.* 2022. Vol. 7, № 3. P. 100512.
100. Nicolazzo C. et al. RAS Mutation Conversion in Bevacizumab-Treated Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Liquid Biopsy Based Study // *Cancers.* 2022. Vol. 14, № 3. P. 802.
101. Sunakawa Y. et al. Gene mutation status in circulating tumor DNA (ctDNA) and first-line FOLFOLIRI plus bevacizumab (bev) in metastatic colorectal cancer (mCRC) harboring RAS mutation // *Ann. Oncol. Elsevier.* 2018. Vol. 29. P. viii181–viii182.
102. De Santiago B. G. et al. RAS Mutational Status in Advanced Colorectal Adenocarcinoma Treated With Anti-angiogenics: Preliminary Experience With Liquid Biopsy // *Vivo Athens Greece.* 2021. Vol. 35, № 5. P. 2841–2844.
103. Parsons B.L., Myers M.B. Personalized cancer treatment and the myth of KRAS wild-type colon tumors // *Discov. Med.* 2013. Vol. 15, № 83. P. 259–267.
104. Epistilio S. et al. Occurrence of RAS reversion in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab // *Oncotarget.* 2021. Vol. 12, № 11. P. 1046–1056.
105. Bartolacci C. et al. Lipid Metabolism Regulates Oxidative Stress and Ferroptosis in RAS-Driven Cancers: A Perspective on Cancer Progression and Therapy // *Front. Mol. Biosci.* 2021. Vol. 8. P. 706650.
106. Lim J.K.M., Leprieve G. The impact of oncogenic RAS on redox balance and implications for cancer development: 12 // *Cell Death Dis. Nature Publishing Group.* 2019. Vol. 10, № 12. P. 1–9.
107. Xu W., Trepel J., Neckers L. Ras, ROS and proteotoxic stress: a delicate balance // *Cancer Cell.* 2011. Vol. 20, № 3. P. 281–282.

Статья поступила / Received 11.01.24
Получена после рецензирования / Revised 28.02.24
Принята в печать / Accepted 01.03.24

Сведения об авторах:

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

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, научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: yuliaborisovnakaragodina@gmail.com. SPIN-код: 2409–7696. AuthorID: 1170902. ORCID: 0000–0003–3196–1368.

Дешкина Татьяна Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: rew9@yandex.ru. SPIN-код: 5950–5474. AuthorID: 878173. ORCID: 0000–0002–3371–7548.

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

Феденко Александр Александрович, д.м.н., профессор, 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

Для цитирования: Рубан М.С., Болотина Л.В., Карагодина Ю.Б., Дешкина Т.И., Корницкая А.А., Феденко А.А. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК и новые возможности использования анти-EGFR моноклональных антител у пациентов с метастатическим колоректальным раком. Медицинский алфавит. 2024; (7): 46–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-46-54>

About authors

Ruban Maxim S., postgraduate student at Dept of Chemotherapy, Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru. SPIN- code: 2319–2693. AuthorID: 1170985. ORCID: 0000–0002–1016–2009.

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

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.

Deshkina Tatyana I., PhD Med, senior researcher at Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: rew9@yandex.ru. SPIN: 5950–5474. AuthorID: 878173. ORCID: 0000–0002–3371–7548.

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.

Fedenko Alexander 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

For citation: Ruban M.S., Bolotina L.V., Karagodina Y.B., Deshkina T.I., Kornietskaya A.L., Fedenko A.A. Circulating tumour DNA analysis and new uses of anti-EGFR monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer. Medical alphabet. 2024; (7): 46–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-46-54>



Витамины группы В и гомоцистеин у онкологических пациентов с солидными злокачественными новообразованиями до назначения химиотерапии

О. А. Тихонова¹, Д. С. Дружинин², Л. С. Литвинова¹, С. А. Докторова¹, Н. М. Тодосенко¹,
Н. Д. Газатова¹, М. М. Бограя¹, Е. Л. Наумова³, М. И. Долгалева⁴

¹ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», г. Ярославль

³ФГБОУ ВО «Сибирский Государственный Медицинский Университет», г. Томск

⁴ГБУЗ КО «Областная клиническая больница», г. Калининград

РЕЗЮМЕ

В последнее время активно обсуждается роль дисбаланса витаминов в канцерогенезе. Исследования, направленные на оценку их роли в процессах развития рака различные, а оценка исходного уровня витаминов актуальна при планировании противоопухолевой терапии.

Цель исследования. Определить состояние исходного уровня витаминов группы В и гомоцистеина перед проведением химиотерапии у пациентов разного онкологического профиля.

Материалы и методы исследования. Определён уровень витаминов В1, В6, В9, активной формы В12* и гомоцистеина в свежзамороженной плазме методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем у 66 пациентов с верифицированными злокачественными новообразованиями (ЗНО) до химиотерапии. В исследование включено 66 пациентов: женщины n=40 и мужчин n=26, с ЗНО: раком желудка n=12, колоректальным раком n=21, раком легких n=11, раком органов малого таза n=22.

Результаты исследования. По результатам исследования повышение уровня холотранскобаламина (Холо-ТК) и снижение гомоцистеина в сравнении с референтными значениями наблюдалось в 100% случаев. Значимое различие обнаружено только для В1: достоверные различия между пациентами с колоректальным раком и с раком малого таза (у последних среднее значение уровней В1 было выше в 2.4 раза при $p = 0.0425$). По результатам корреляционного анализа определена слабая связь между В12 и В9. При сравнении уровня витамина В12 и гомоцистеина у пациентов после оперативного лечения и без него не было выявлено достоверных различий.

Заключение. Повышение уровня Холо-ТК и снижение уровня гомоцистеина методом ИФА характерно для всех разновидностей солидного рака, не зависит от пола, возраста, стадии и предшествующего оперативного вмешательства. Относительное снижение витамина В1 характерно для колоректального рака.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак, биомаркеры, В1(тиамин), В6(пиридоксин), В9 (фолиевая кислота), В12 (холотранскобаламин), гомоцистеин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование и спонсорская поддержка. Данное исследование было поддержано из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта No 314-Л-22.

B vitamins and homocysteine in cancer patients with solid malignancies before chemotherapy administration

О. А. Tikhonova¹, D. C. Druzhinin², L. S. Litvinova¹, S. A. Doktorova¹, N. M. Todosenko¹, N. D. Gazatova¹,
M. M. Bograja¹, E. L. Naumova³, M. I. Dolgaleva⁴

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

⁴Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russia

SUMMARY

Recently, the role of vitamin imbalance in carcinogenesis has been actively discussed. Studies aimed at assessing their role in the processes of cancer development are various, and the evaluation of the initial level of vitamins is relevant when planning antitumor therapy.

Objective. To determine the state of the initial level of B vitamins and homocysteine before chemotherapy in patients of different oncologic profile.

Material and Methods. The level of vitamins B1, B6, B9, active form of B12* and homocysteine in fresh frozen plasma was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using test systems in 66 patients with verified malignant neoplasms before chemotherapy. The study included 66 patients: women n=40 and men n=26, with cancer: gastric n=12, colorectal cancer n=21, cancer lung n=11, cancer pelvic organs n=22.

Results. According to the results of the study the increase in the level of holotranscobalamin (Holo-TC) and decrease in homocysteine in comparison with reference values was observed in 100% of cases. Significant difference was found only for B1: reliable differences between patients with colorectal cancer and with pelvic cancer (in the latter the mean value of B1 levels was 2.4 times higher at $p = 0.0425$). According to the results of correlation analysis, a weak correlation between B12 and B9 was determined. When comparing the levels of vitamin B12 and homocysteine in patients after surgical treatment and without it, no significant differences were found.

Conclusion. Increased Holo-TC levels and decreased homocysteine levels by ELISA are characteristic of all varieties of solid cancer, independent of sex, age, stage and previous surgical intervention. A relative decrease in vitamin B1 is characteristic of colorectal cancer.

KEYWORDS: cancer, biomarkers, B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), B9 (folic acid), active vitamin B12 (holotranscobalamin), homocysteine.

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

Funding and sponsorship This research was supported by the strategic academic leadership program «Priority 2030» Immanuel Kant Baltic Federal University No. 314-L-22.

Введение

Витамины группы В представляют собой незаменимые микроэлементы для сохранения здоровья человека, активно участвующие во множестве метаболических и регуляторных процессах. До настоящего времени продолжают многочисленные дискуссии о взаимосвязи витаминов и онкологических заболеваний у пациентов с любой стадией болезни (в активной фазе или ремиссии). Предполагаемый канцерогенный эффект витаминов группы В может быть реализован их активной ролью в синтезе и метилировании ДНК, участием в одноуглеродном обмене, в нарушении метаболизма гомоцистеина, образовании метионина [1]. На сегодняшний день участие раковых клеток в адаптивной регуляции клеточного гомеостаза кофакторов, а также их способность модулировать экспрессию и функцию метаболических ферментов при раке, не до конца выяснены. В литературе обсуждается повышение риска возникновения онкологических заболеваний у людей с низким уровнем тиамина [2], а повышение уровня витамина В12, напротив может приводить к увеличенному росту раковых клеток [3].

Несмотря на то, что со времен открытия витаминов прошло много лет, до сих пор медицинским сообществом бурно обсуждается и изучается их роль у онкологических пациентов, и до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о значении избытка или недостатка витаминов в канцерогенезе, а также профилактике нейротоксического эффекта при применении химиотерапии. Поэтому так важно определять исходный уровень витаминов перед их использованием.

Цель исследования: определить состояние исходного уровня витаминов группы В и гомоцистеина перед проведением химиотерапии у пациентов разного онкологического профиля с оценкой корреляции между разновидностями рака, стадиями и длительностью онкологического процесса.

Материалы и методы

В исследование вошло 66 пациентов в возрасте старше 18 лет с верифицированным онкологическим заболеванием, в том числе и после оперативного вмешательства до начала химиотерапии, не имеющих анамнеза и жалоб, позволяющих заподозрить у них наличие патологических состояний, потенциально способных вызвать поражение периферических нервов и повышения витамина В12, а также не принимавших витамины группы В в течение 6 месяцев.

Для всех пациентов зарегистрированы демографические показатели, включающие возраст, пол, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ).

Всем пациентам проведен забор крови объемом 4 мл в вакутейнеры с активатором свертывания диоксидом кремния (SiO₂) и сепарирующим гелем. Кровь была центрифугирована на 1000 об/мин в течение 20 минут, аликвоты сыворотки были распределены в криопробирки типа Эппендров для длительного хранения в условиях низкотемпературного режима на –80°C.

Оценку уровня витаминов группы В – В1, В6, В9, активной формы витамина В12*-хототранскоболамина (Холо-ТК) и гомоцистеина проводили в свежемороженой плазме с помощью метода иммуноферментного анализа (твердофазный иммуноферментный «сэндвичевый» метод, ELISA) с использованием тест-систем (фирмы CloudClone, ABclonal, FineTest, Китай) на микропланшетном фотометре анализаторе Bio-Rad 680 (фирма Bio-Rad, Laboratories, Inc, США) при длине волны 450 нм. Полученные результаты сравнивались с референтными значениями.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено независимым этическим комитетом Центра клинических исследований Балтийского Федерального Университета имени И. Канта (заключение № 35 от 27.10.2022 года).

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программы GraphPad Prism 9.3.1. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD) либо в виде медианы (Me). Соответствие распределения количественных переменных нормальному закону оценивали с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Сравнение средних значений проводилось через стандартный односторонний дисперсионный анализ. В выборке с отличным от нормального распределения выявление статистических различий количественных параметров между группами пациентов использовался критерий Манна-Уитни (U). Корреляционный анализ проведен с применением метода Пирсона Концентрации витаминов были логарифмированы по степени 10 (log10) для приведения данных к нормальному распределению.

Достоверной считалась корреляция $\geq 0,7$, при которой значение $p < 0,05$.

Результаты

Из 66 пациентов большую часть составили женщины $n=40$ (61 %) и $n=26$ (39 %) мужчин. Средний возраст на момент включения составил $58,6 \pm 10,5$ лет (25–70 лет), из них лиц пожилого возраста – старше 60 лет было $n=40$ (61 %).

Из них с раком желудка вошло $n=12$ (после операции $n=4$), колоректальным раком $n=21$ (после операции $n=17$), раком легких $n=11$ (после операции $n=0$), раком органов малого таза $n=22$ (после операции $n=11$).

Средняя длительность болезни от постановки диагноза и до включения в исследование составила 6,06 месяцев [Me=2], а средняя длительность наблюдения после операции составила 5,06 месяцев [Me=2.5].

Уровень витаминов группы В и гомоцистеина в зависимости от типа онкологического заболевания и его стадии представлены в *таблицах 1 и 2*.

У всех больных вне зависимости от типа и стадии онкологического процесса отмечено увеличение уровня витамина В 12 более, чем на 48 % от верхней границы нормы и снижение уровня гомоцистеина на 85 % от нижней границы нормы. При сравнении уровня витамина В 12

Таблица 1
Уровень витаминов группы В и гомоцистеина
у пациентов с разной локализацией злокачественных новообразований

Концентрация (M±SD)	Все пациенты (n=66)	ЗНО желудка (n=12)	ЗНО толстой кишки (n=21)	ЗНО легкого (n=11)	ЗНО органов малого таза (n=22)	Референтные значения
В1 (нг/мл)	164,4±65,6	128,7±49,1	136,2±55,6	194,4±71,3	189,2±67,6	70–180
В6 (нмоль/л)	293,3±35,5	285,5±45,8	301,5±27,9	306,6±25,2	286,1±36,6	41,38–307,36
В12* (нг/мл)	13,7±0,74	13,9±0,57	13,5±1,15	13,8±0,4	13,8±0,42	1,079–7,095
В9 (пг/мл)	6567,9±134,6	6561,9±159,5	6563,7±150,8	6531,1±78,9	6594,9±130,6	3100–20500
Гомоцистеин (пмоль/л)	747±75,3	785,7±32,0	747,5±86,1	730,9±59,5	733,8±81,9	5000–15000

Примечание. * – вит В12 -хототранскоболамин (Холо-ТК).

Таблица 2
Уровень витаминов группы В и гомоцистеина у пациентов
в зависимости от стадии рака

Концентрация (M±SD)	1 стадия (n=6)	2 стадия (n=9)	3 стадия (n=32)	4 стадия (n=19)	Референтные значения
В1 (нг/мл)	180,8±81,7	158,1±71,5	154,0±61,7	179,3±67,3	70–180
В6 (нмоль/л)	278,9±51,7	286,7±23,4	299,2±31,4	291,4±42,0	41,38–307,36
В12* (нг/мл)	13,7±0,32	13,7±0,38	13,7±0,62	13,6±1,09	1,079–7,095
В9 (пг/мл)	6508,4±109,3	6627,9±130,2	6543,0±139,9	6575,5±137,2	3100–20500
Гомоцистеин (пмоль/л)	733,2±86,4	756,1±71,9	749,1±81,4	744,2±70,2	5000–15000

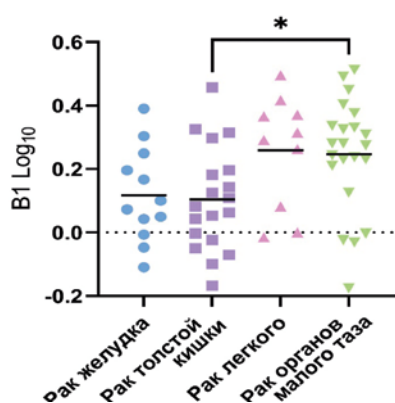


Рисунок 1. Распределение уровня витамина В1 в зависимости от локализации опухоли.

и гомоцистеина у пациентов, получивших оперативное лечение и у больных без него нами не выявлено достоверных различий – U_{B12} 0.01465 ($p=0.4960$)1 и $U_{Homocysteine}$ 0.46405 ($p=0.32276$).

Для витамина В1 обнаружено значимое различие у пациентов с раком кишечника и с раком МТ (у последних среднее значение уровней В1 было выше в 2.4 раза при $p=0.0425$ (рис. 1).

Поиск корреляций (R) между такими параметрами как длительность болезни, возраст, рост, вес, ИМТ и уровнями В1, В6, В9, В12* и гомоцистеина показал прямую зависимость между В12* и В9 ($r=0.3278$, $p=0.0087$), а также В12* и гомоцистеином ($r=0.3391$, $p=0.0066$). Таким образом, у исследуемых пациентов эти параметры имеют тенденцию к совместному повышению или снижению, что также соответствует средним значениям концентрации: повышение витамина В12* и снижение гомоцистеина – таблица 3.

Таблица 3
Корреляция уровня витаминов группы В, гомоцистеина в сыворотке крови онкологических больных с длительностью болезни и основными антропометрическими показателями (коэффициент Пирсона)

	В1	В6	В9	В12	Гомоцистеин
Длительность болезни	-0,0155 ($p=0,9043$)	0,1471 ($p=0,2499$)	0,0526 ($p=0,6824$)	-0,0710 ($p=0,5805$)	$u, uz/z$ ($p=0,8324$)
Возраст	-0,0768 ($p=0,5495$)	-0,1263 ($p=0,3241$)	-0,0649 ($p=0,6133$)	-0,0504 ($p=0,6946$)	0,1826 ($p=0,1519$)
Рост	-0,0955 ($p=0,4567$)	-0,0344 ($p=0,7890$)	-0,0787 ($p=0,5398$)	0,0239 ($p=0,8524$)	0,2584 ($p=0,0409$)
Вес	0,0594 ($p=0,6436$)	-0,1466 ($p=0,2517$)	-0,0053 ($p=0,9671$)	-0,0109 ($p=0,9327$)	0,1395 ($p=0,2757$)
ИМТ	0,1417 ($p=0,2681$)	-0,1672 ($p=0,1904$)	0,0255 ($p=0,8428$)	-0,0193 ($p=0,8807$)	0,0117 ($p=0,9272$)
В1	1,0000	-0,1178 ($p=0,3579$)	0,0991 ($p=0,4398$)	0,0461 ($p=0,7198$)	-0,1946 ($p=0,1264$)
В6	-0,1178 ($p=0,3579$)	1,0000	0,1586 ($p=0,2145$)	0,1438 ($p=0,2610$)	0,1553 ($p=0,2243$)
В9	0,0991 ($p=0,4398$)	0,1586 ($p=0,2145$)	1,0000	0,3278 ($p=0,0087$)	0,0815 ($p=0,5257$)
В12	0,0461 ($p=0,7198$)	0,1438 ($p=0,2610$)	0,3278 ($p=0,0087$)	1,0000	0,3391 ($p=0,0066$)
ГОМОЦИСТЕИН	-0,1946 ($p=0,1264$)	0,1553 ($p=0,2243$)	0,0815 ($p=0,5257$)	0,3391 ($p=0,0066$)	1,0000

Нами не было получено других корреляций уровня витаминов группы В и гомоцистеина с возрастом, длительностью заболевания, а также с антропометрическими показателями (рост, вес, ИМТ).

Обсуждение

Известно, что раковые клетки обладают высоким энергетическим метаболизмом и уровнем гликолиза, а тиамин (витамин В1) – важный кофактор для нескольких ключевых ферментов ответственных за метаболические процессы, включая образование биомассы, катаболизм аминокислот и выработку энергии (2, 4). Исследования, оценивающие взаимосвязь дефицита тиамина и онкологического процесса редки не только на людях, но и на животных моделях. По результатам нашей работы выявлены изменения в виде относительного снижения концентрации витамина В1 в сыворотке крови у пациентов с колоректальным раком по сравнению с онкологическими заболеваниями органов малого таза. Так в исследовании на крысах снижение потребления тиамина увеличивало количество новообразований в толстой кишке, получавших диету на основе сахарозы [5]. А в исследовании Требухина и соавторов продемонстрировано на фоне роста опухоли снижение уровня тиамина в крови и накопление его злокачественным образованием [6]. В исследовании Herman Baker et al. оценивалось содержание тиамина в послеоперационных и аутопсичных тканях аденокарциномы толстой кишки и было обнаружено 2,5-кратное увеличение уровня тиамина по сравнению с неинвазивной контрольной тканью [7]. Таким образом, можно предположить, что раковые клетки кишечника способны к накоплению и использованию тиамина.

Последнее время в литературе активно обсуждается роль витамина В12 [3, 8–11] и нарушение метаболизма гомоцистеина в развитии рака [12, 13]. Так, например, результаты популяционного когортного исследования, в котором оценивалась частота возникновения рака среди пациентов с повышенными уровнями В12 в плазме, связывало напрямую высокие уровни кобаламина с риском возникновения рака, в основном в течение первого года наблюдения за пациентами [14]. Ограничением данного исследования было отсутствие учета других причин повышения кобаламина: миелоидные злокачественные новообразования крови, острые или хронические заболевания печени, хроническая почечная недостаточность, аутоиммунные или воспалительные заболевания и чрезмерное употребление В12. В последующих работах были исключены заболевания, потенциально повышающие уровень В12 и в работах Valentin Lacombe et al. на 688 пациентах [3] и Geoffrey Urbanski et al. на 785 пациентах, был сделан аналогичный вывод [15].

С целью определения витамина В12 в сыворотке нами была выбрана активная форма витамина В12* -холо-транскобаламин, представляющую собой комплекс В12 и транскобаламина-2, отвечающего за доставку кобаламина в клетку. Это связано с более надежным отражением

клеточного статуса витамина В12 в сыворотке, чем общего витамина В12 (кобаламина), что ранее было продемонстрировано в исследованиях, в результате которых был сделан вывод, что Холо-ТК более достоверно оценивает биологическую роль витамина В12 (16–18)]. Также стало известно, что экспрессия транскобаламинсвязывающего белка у пациентов с раком увеличивается [19, 20], исходя из выше сказанного, оценка Холо-ТК может наиболее точно определять колебания витамина В12 у данной группы. Поэтому в нашем исследовании мы измеряли уровень Холо-ТК у пациентов с разными солидными ЗНО, а также определяли влияние возраста, наличие оперативного вмешательства и зависимость концентрации от вида и стадии рака. Нами не было обнаружено снижения Холо-ТК у возрастных пациентов, а это большая часть нашей выборки, хотя известно, что у здоровых пожилых уровень В12 снижается, а уровень гомоцистеина повышается [21].

Снижение уровня В12 после радикального лечения рака органов ЖКТ может служить аргументом в пользу утверждения, что рак прямо или косвенно вызывает повышение уровня В12. Следовательно, если повышенный уровень В12 вызван некоторыми видами рака, то он должен сохраняться до тех пор, пока сохраняется рак [22]. В нашем исследовании не было обнаружено исходного снижения уровня Холо-ТК у пациентов, перенёсших оперативное вмешательство при колоректальном раке и раке желудка, что вероятно связано с недостаточным количеством времени, прошедшим после операции для развития значимого дефицита. Ведь медиана времени для его развития составила 15 месяцев в проведенном исследовании у 645 пациентов после гастрэктомии [23], а в нашем исследовании она составила 2,5 месяца. Также в исследовании Geoffrey Urbanski с соавторами была продемонстрирована связь с раком, особенно метастатическим, при котором отмечалась тенденция к увеличению уровня В12 [15]. В нашем исследовании мы не обнаружили взаимосвязи высокого уровня Холо-ТК со стадией рака, что возможно связано с небольшой выборкой, или определением именно активной формы витамина В12. Мы получили у всех пациентов низкие уровни гомоцистеина. Мы думаем, что это связано с тем, что избыток гомоцистеина оказывает токсическое воздействие на организм, следовательно, для раковых клеток может быть важно поддерживать оптимальную низкую концентрацию гомоцистеина до лечения.

Также мы получили корреляционную связь между концентрацией Холо-ТК, гомоцистеином и фолиевой кислотой, что может указывать на канцерогенный эффект витаминов группы В, который скорее всего обусловлен нарушением регуляции одноуглеродного метаболизма и следовательно, синтеза и метилирования ДНК и снижением образования глутатиона [1, 11, 24].

Заключение

Накопленные современные знания о витаминах группы В впечатляют, но пока недостаточны для полного представления об их роли у пациентов с раком, так как

они влияют на широкий спектр клеточных функций. Обнаружение высоких уровней активного витамина В12 требует более пристального внимания к пациенту и в первую очередь исключения заболеваний, потенциально повышающих его уровень, а после их исключения, осуществление онкопоиска.

Понимание влияния гомоцистеина и витаминов группы В на рост и пролиферацию раковых клеток позволит создать новые терапевтические стратегии борьбы с раком.

Список литературы / References

- Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. *Nutrients*. 2020;12(11). doi: 10.3390/nu12113380. PMID: 33158037.
- Zastre JA, Sweet RL, Hanberry BS, Ye S. Linking Vitamin B1 with cancer cell metabolism. *Cancer Metab*. 2013;1(1):16. doi: 10.1186/2049-3002-1-16. PMID: 24280319.
- Lacombe V, Chabrun F, Lacout C, et al. Persistent elevation of plasma vitamin B12 is strongly associated with solid cancer. *Sci Rep*. 2021;11(1):13361. doi: 10.1038/s41598-021-92945-y. PMID: 34172805.
- Liu S, Miriyala S, Keaton MA, et al. Metabolic effects of acute thiamine depletion are reversed by rapamycin in breast and leukemia cells. *PLoS One*. 2014;9(1):e85702. doi: 10.1371/journal.pone.0085702. PMID: 24454921.
- Bruce WR, Furrer R, Shangari N, et al. Marginal dietary thiamin deficiency induces the formation of colonic aberrant crypt foci (ACF) in rats. *Cancer Lett*. 2003;202(2):125-9. doi: 10.1016/j.canlet.2003.08.005. PMID: 14643441.
- Trebukhina RV, Ostrovsky YM, Shapot VS, et al. Turnover of thiamin and activities of thiamin pyrophosphate-dependent enzymes in tissues of mice with Ehrlich ascites carcinoma. *Nutr Cancer*. 1984;6(4):260-73. doi: 10.1080/01635588509513832. PMID: 6545581.
- Baker H, Frank O, Chen T, et al. Elevated vitamin levels in colon adenocarcinoma as compared with metastatic liver adenocarcinoma from colon primary and normal adjacent tissue. *Cancer*. 1981;47(12):2883-6. doi: 10.1002/1097-0142(19810615)47:12<2883. PMID: 7260874.
- Obeid R. High Plasma Vitamin B12 and Cancer in Human Studies: A Scoping Review to Judge Causality and Alternative Explanations. *Nutrients*. 2022;14(21). doi: 10.3390/nu14214476. PMID: 36364737.
- Zulficar AA, Andres E, Lorenzo Villalba N. Hypervitaminosis B12. Our experience and a review. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(5):391-6. PMID: 31671389.
- Fanidi A, Carreras-Torres R, Larose T, et al. Is high vitamin B12 status a cause of lung cancer? *Int J Cancer*. 2019;145(6):1499-503. doi: 10.1002/ijc.32033. PMID: 30499135.
- Boughanem H, Hernandez-Alonso P, Tinahones A, et al. Association between Serum Vitamin B12 and Global DNA Methylation in Colorectal Cancer Patients. *Nutrients*. 2020;12(11). doi: 10.3390/nu12113567. PMID: 33233812.

- Hasan T, Arora R, Bansal AK, et al. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. *Exp Mol Med*. 2019;51(2):1-13. doi: 10.1038/s12276-019-0216-4. PMID: 30804341.
- Sun CF, Haven TR, Wu TL, et al. Serum total homocysteine increases with the rapid proliferation rate of tumor cells and decline upon cell death: a potential new tumor marker. *Clin Chim Acta*. 2002;321(1-2):55-62. doi: 10.1016/s0009-8981(02)00092-x. PMID: 12031593.
- Arendt JF, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(23):1799-805. doi: 10.1093/jnci/djt315. PMID: 24249744.
- Urbanski G, Hamel JF, Prouveur B, et al. Strength of the Association of Elevated Vitamin B12 and Solid Cancers: An Adjusted Case-Control Study. *J Clin Med*. 2020;9(2). doi: 10.3390/jcm9020474. PMID: 32050436.
- Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496-513. doi: 10.1111/bjh.12959. PMID: 24942828.
- Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016;3:27. doi: 10.3389/fmolb.2016.00027. PMID: 27446930.
- Valente E, Scott JM, Ueland PM, et al. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin, and other indicators of tissue vitamin B(12) status in the elderly. *Clin Chem*. 2011;57(6):856-63. doi: 10.1373/clinchem.2010.158154. PMID: 21482749.
- Sysel AM, Valli VE, Nagle RB, Bauer JA. Immunohistochemical quantification of the vitamin B12 transport protein (TCII), cell surface receptor (TCII-R) and Ki-67 in human tumor xenografts. *Anticancer Res*. 2013;33(10):4203-12. PMID: 24122983.
- Lacombe V, Lenaers G, Urbanski G. Diagnostic and Therapeutic Perspectives Associated to Cobalamin-Dependent Metabolism and Transcobalamins' Synthesis in Solid Cancers. *Nutrients*. 2022;14(10). doi: 10.3390/nu14102058. PMID: 35631199.
- Andres E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004;171(3):251-9. doi: 10.1503/cmaj.1031155. PMID: 15289425.
- Lacombe V, Patsouris A, Delattre E, Lacout C, Urbanski G. Evolution of plasma vitamin B(12) in patients with solid cancers during curative versus supportive care. *Arch Med Sci*. 2021;17(6):1811-5. doi: 10.5114/aoms/140974. PMID: 34900064.
- Hu Y, Kim HI, Hyung WJ, et al. Vitamin B(12) deficiency after gastrectomy for gastric cancer: an analysis of clinical patterns and risk factors. *Ann Surg*. 2013;258(6):970-5. doi: 10.1097/SLA.0000000000000214. PMID: 24096753.
- Newman AC, Maddocks ODK. One-carbon metabolism in cancer. *Br J Cancer*. 2017;116(12):1499-504. doi: 10.1038/bjc.2017.118. PMID: 28472819.

Статья поступила / Received 08.11.23
Получена после рецензирования / Revised 02.03.24
Принята в печать / Accepted 06.03.24

Сведения об авторах

Тихонова Ольга Алексеевна, врач-невролог, аспирант, ассистент кафедры психиатрии и нейронаук¹. E-mail: offelia78@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1796-0193

Дружинин Дмитрий Сергеевич, д.м.н., ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией². E-mail: druzhininds@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6244-0867

Литвинова Лариса Сергеевна, д.м.н., директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий¹. E-mail: larislitvinova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5231-6910

Докторова Светлана Алексеевна, врач-клинический фармаколог, аспирант специальности «Фармакология, клиническая фармакология»¹. E-mail: svdoktorova96@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5858-7877

Тодосенко Наталья Михайловна, к.б.н., с.н.с. Центра иммунологии и клеточных биотехнологий¹. E-mail: tod_89@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7468-4861

Газатова Наталья Динисламовна, к.б.н., ст.н.с. Центра иммунологии и клеточных биотехнологий¹. E-mail: n_gazatova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4646-3436

Бограя Мария Михайловна, инженер Центра иммунологии и клеточных биотехнологий¹. E-mail: mbograya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4543-7850

Наумова Елена Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры терапии³. E-mail: naumova-elena@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0732-8717

Долгалева Мария Игоревна, зам. главного врача по онкологии⁴, главный внештатный специалист-онколог Калининградской области. E-mail: Fatael2739@gmail.com. ORCID: 0009-0005-0536-238X

About authors

Tikhonova Olga A., neurologist, postgraduate student, assistant at Dept of Psychiatry and Neurosciences¹. E-mail: offelia78@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1796-0193

Druzhinin Dmitry S., DM Sci (habil.), assistant at Dept of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery². E-mail: druzhininds@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6244-0867

Litvinova Larisa S., DM Sci (habil.), head of Center for Immunology and Cellular Biotechnology¹. E-mail: larislitvinova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5231-6910

Doktorova Svetlana A., clinical pharmacologist, postgraduate student, specialty «Pharmacology, Clinical Pharmacology»¹. E-mail: svdoktorova96@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5858-7877

Todosenko Natalia M., PhD Bio Sci, senior researcher at Center for Immunology and Cellular Biotechnology¹. E-mail: tod_89@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7468-4861

Gazatova Natalia D., PhD Bio Sci, senior researcher at Center for Immunology and Cellular Biotechnology¹. E-mail: n_gazatova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4646-3436

Bograya Maria M., engineer at Center for Immunology and Cellular Biotechnology¹. E-mail: mbograya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4543-7850

Naumova Elena L., PhD (Med.), assistant professor at Dept of General Medical Practice and Outpatient Therapy³. E-mail: naumova-elena@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0732-8717

Dolgaleva Maria I., deputy chief physician on oncology⁴, chief external specialist oncologist of the Kaliningrad region. E-mail: Fatael2739@gmail.com. ORCID: 0009-0005-0536-238X

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

⁴Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russia

Corresponding author: Tikhonova Olga A. E-mail: offelia78@mail.ru

Для цитирования: Тихонова О.А., Дружинин Д.С., Литвинова Л.С., Докторова С.А., Тодосенко Н.М., Газатова Н.Д., Бограя М.М., Наумова Е.Л., Долгалева М.И. Витамины группы В и гомоцистеин у онкологических пациентов с солидными злокачественными новообразованиями до назначения химиотерапии. *Медицинский алфавит*. 2024; (7): 55-59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-55-59>

For citation: Tikhonova O.A., Druzhinin D.S., Litvinova L.S., Doktorova S.A., Todosenko N.M., Gazatova N.M., Bograya M.M., Naumova E.L., Dolgaleva M.I. B vitamins and homocysteine in cancer patients with solid malignancies before chemotherapy administration. *Medical alphabet*. 2024; (7): 55-59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-55-59>

Воспалительная миофибробластическая опухоль желудка. Обзор литературы и случай из практики

Г. Г. Хакимова^{1,2}, Г. А. Хакимов^{1,2}, Ш. Г. Хакимова^{2,3}

¹Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан

²Кафедра детской онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Республика Узбекистан

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

SUMMARY

Нами представлено весьма интересное в теоретическом, практическом и методологическом отношении клиническое наблюдение редкого заболевания, крайне трудного для клинической и морфологической диагностики. Пациентке 35 лет с желудочным кровотечением по экстренным показаниям выполнено хирургическое лечение по поводу миофибробластической опухоли желудка, морфологически трудно дифференцируемой с гастроинтестинальными стромальными опухолями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миофибробластическая опухоль желудка, хирургическое лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach. Literature review and case study

G. G. Khakimova^{1,2}, G. A. Khakimov^{1,2}, Sh. G. Khakimova^{2,3}

¹Tashkent city branch of the Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology, Tashkent, Uzbekistan

²Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

³P. A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia

SUMMARY

We have presented a very interesting theoretical, practical and methodological clinical observation of a rare disease, extremely difficult for clinical and morphological diagnosis. A 35-year-old patient with gastric bleeding underwent emergency surgical treatment for a myofibroblastic tumor of the stomach, morphologically difficult to differentiate from gastrointestinal stromal tumors.

KEYWORDS: myofibroblastic tumor of the stomach, surgical treatment.

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

Введение

«Воспалительные миофибробластические опухоли» (ВМО) (inflammatory myofibroblastic tumor) – это термин, используемый для характеристики очень редких, преимущественно доброкачественных, мезенхимальных новообразований разнообразной локализации, чаще выявляемых в легких, но описанных в последние годы практически в любых структурах человеческого организма [1, 2, 3]. ВМО была впервые описана в печени G. Pack и H. Baker в 1953 г. [4]. Среди интраабдоминальных локализаций ВМО чаще всего выявляют в печени, затем в желудке, кишечнике и селезенке [5]. При априорной гистологической доброкачественности были описаны случаи малигнизации, рецидива [3, 6, 7] и крайне редкого метастазирования ВМО [6, 8]. Низкая эффективность визуализационных методов дифференциальной диагностики и неэффективность неэксцизионных способов морфологической верификации

способствуют высокой вероятности «недостаточно обоснованных» расширенных резекций [9, 10] и также объясняют отсутствие (за исключением Франции [11]) стандартов диагностики и лечения ВМО желудка.

Клинический случай

Больная У., 35 лет, 01.08.2023 г. поступила в хирургическое отделение НАО медикал клиник с жалобами на боль в эпигастриальной области, резкую слабость. Из анамнеза: считает себя больной с июля 2023г, когда появилась боль в эпигастриальной области, потеря массы тела (5 кг за 3 месяца). По данным инструментальных методов исследования: КТ органов брюшной полости от 1.08.2023г: В большой кривизне желудка с распространением в пилорическую часть определяется неправильной формы объемное образование, вызывающее неравномерно сужение

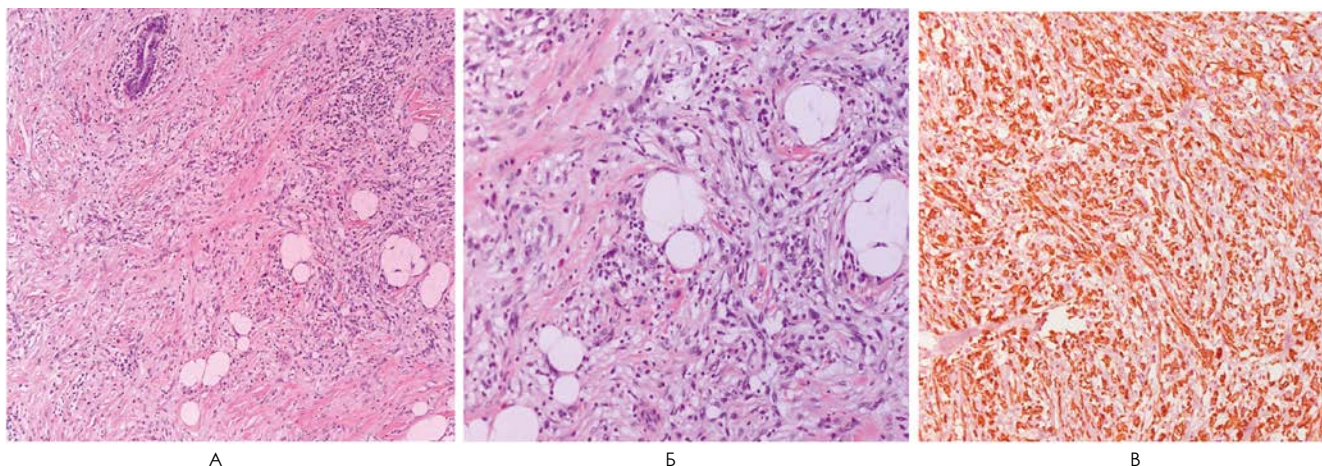


Рисунок 2. Микропрепарат воспалительной миофибробластической опухоли желудка.

А) Участки выраженной лимфоидной инфильтрации с примесью сегментоядерных лейкоцитов. Н&Е $\times 10$; Б) Участки выраженной лимфоидной инфильтрации с примесью сегментоядерных лейкоцитов. Н&Е $\times 20$; В) Положительная экспрессия иммуногистохимического маркера SMA $\times 200$.

просвета желудка в данной области. Образование с четкими неровными контурами размерами $5,0 \times 3,8 \times 4,5$ см. Фиброгастроскопия от 1.08.2023 г.: экзофитная изъязвленная неоплазма по передней стенке антрального отдела желудка округлой формы плотной консистенции, не подвижное размером около $5,0 \times 5,0$ см с изъязвлением на верхушке размером $2,0 \times 1,0$ см без тромбов. МРТ органов малого таза от 01.08.2023г: без патологии.

При поступлении состояние Общее состояние стабильно тяжелое, сознание soporозное, положение ограничено активное. Кожа и слизистые бледной окраски. В легких везикулярное дыхание с обеих сторон хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД $90/60$ ммртст, пульс – 112 ударов/мин. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Стул и диурез регулярный. Общий анализ крови от 01.08.2023 г.: лейкоциты: $10,6$ L; эритроциты: $2,45$ L; гемоглобин: 60 g/L; тромбоциты: 335 L; гематокрит $24,2\%$. Другие лабораторные показатели в пределах нормы. Состояние после гемотрансфузий в объеме 2 эритроцитарный масс, 2 свежемороженых плазм. Общий анализ крови от 03.08.2023 г.: лейкоциты: $13,3$ L; эритроциты: $4,38$ L; гемоглобин: 120 g/L; тромбоциты: 259 L; гематокрит $35,8\%$.

На основании имеющихся результатов обследования был установлен предоперационный диагноз: С 16,2 Рак антрального отдела желудка cT4NxM0 3 ст. Осложнения: Кровотечение. Распад и изъязвление. 02.08.2023 г. в экстренном порядке больной проведено хирургическое лечение в объеме высокой дистальной субтотальной резекции желудка.

При ревизии: Образование занимает антральный отдел и н/3 тела желудка, поражая циркулярно, прорастая все слои стенки, суживая выход из желудка. В желудке определяются сгустки крови. Увеличенные лимфоузлы по ходу общей печеночной, левой желудочной, правой желудочно-сальниковой артерий размерами $1,5 \times 2,0 \times 2,0$ см, мягко – эластической консистенции метастатического характера. Печень, желчный пузырь и брыжейка кишечника не изменена. Процесс признан местнораспространенным и осложненным. Желудок

мобилизован по большой и малой кривизнам острым путем с перевязкой и пересечением питающих сосудов. Левые желудочные сосуды обработаны отдельно. Выполнена лимфодиссекция D-2. На двенадцатиперстную кишку наложен аппарат УО-60 и желудок отсечен. Линия танталовых скрепок дополнительно перитонизирована атравматическими швами. На малую кривизну у пищевода наложен аппарат УО-60 по большой кривизне мягкие зажимы. Препарат удален. Сформирован впередиободочно гастро-энтеро, энтеро-энтеро анастомоз. Брюшная полость санирована и дренирована в обеих подреберьях. Послойное ушивание раны.

Макропрепарат: Резецированный желудок с большим и малым сальником, ретропанкреатической клетчаткой. Опухоль занимает антральный отдел и н/3 тела желудка поражая циркулярно, прорастая все слои стенки размером $5,0 \times 6,0 \times 6,5$ см, каменистой плотности, белесоватого цвета с распадом и изъязвлением. Гистологическое исследование № 132460 от 07.08.2023 г.: Гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST), эпителиодный вариант. Высокий риск прогрессирования. Опухоль проникает до подслизистого слоя. Края резекции отрицательны. Лимфатические узлы 16/16 – реактивные. ИГХ № 102230135588 от 21.08.23г: воспалительная миофибробластическая опухоль желудка. CD138+, ALK-, IgG4+. Гистологическое исследование № 132460 от 21.10.23 г. (пересмотр МНИОИ им.П.А.Герцена): Фрагменты стенки желудка с ростом опухоли, построенной из веретеновидных и овальных клеток с минимальным полиморфизмом клеточных и ядерных элементов. В опухоли выявляется выраженная инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами, эозинофилами. Видны не многочисленные фигуры митозов. Опухоль поражает слизистую и врастает в стенку желудка практически на всю толщу. В краях резекции – опухолевого роста нет. В регионарных лимфатических узлах метастазов опухоли не выявлено. Заключение: воспалительная миофибробластическая опухоль (опухоль с неясным потенциалом злокачественности). ИГХ № 132460 от 21.10.23 г.: на иммуноштейнере Ventana BenchMark XT с использованием системы детекции ultraView Universal

DAB Detection Kit: SMA- положительная экспрессия в части клеток, S100 – отрицательная экспрессия, CD34 – отрицательная экспрессия, CD117 – отрицательная экспрессия. FISH с использованием набора ALK Gene Probe Detection Kit (Wuhan Health Care) от 27.09.2023 г.: перестройка гена ALK (2p23) не выявлена.

Послеоперационный период протекал без осложнений. В удовлетворительном состоянии больная выписана из стационара на 12-е сутки после операции.

Обсуждение

Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) – редкое новообразование, встречающееся преимущественно у детей и молодых людей. Часто рецидивируют и редко метастазируют. ВМО появляется в результате реактивного воспалительного или послеоперационного процесса и обычно локализуется в легких, брыжейке, сальнике и забрюшинном пространстве, но может наблюдаться и в конечностях, голове и шее, мочеполовых путях и других органах [1, 3].

Этиология ВМО до сих пор остается неизвестной [3, 6]. За последние два десятилетия достигнута конкретика в понимании сущности ВМО как промежуточных (редко метастазирующих) фибробластических/миофибробластических опухолей со своими морфофункциональными особенностями [1, 6, 12], структурно состоящих из пучков веретеновидных миофибробластов и очаговых пролифератов полиморфных воспалительных клеток (плазматических, лимфоцитов, макрофагов и эозинофильных гранулоцитов) [13–16], иммунопозитивных к виментину, к гладкомышечному актину (SMA), очагово – к анапластической лимфомной киназе (ALK) и десмину; иммунонегативных к панцитокератину, S-100, CD21, CD34, CD35, CD68, CD117, Ki67, p53 [3, 15, 17], с лимфоплазмочитарной инфильтрацией в заинтересованных лимфатических узлах [14]. Среди отличий желудочных от других ВМО отмечают отсутствие клеточной атипии или некроза. Митотическая активность ВМО желудка слабая: 1–2 митоза в каждом поле зрения [18, 14, 16]. Макроскопически опухоль поражает все слои стенки желудка, при больших размерах имеет тенденцию к распространению на связки желудка [16] и далее на пищевод, двенадцатиперстную кишку, поджелудочную железу, селезенку, печень, большой сальник и забрюшинные структуры, имитируя диагностические признаки злокачественной опухоли [8,9,16], что создает трудности дифференцировки. Клинико-лабораторные проявления первичных ВМО желудка не патогномоничны: это диспепсические явления, боли в животе, лихорадка, потеря в массе, пальпируемая опухоль в брюшной полости, желудочное кровотечение, лабораторные признаки воспалительного процесса, гипергаммаглобулинемия, анемия, тромбоцитоз, ускоренная СОЭ [18, 14, 16, 17], гемоперитонеум [16]. ВМО желудка встречается крайне редко. Патологический и иммуногистохимический анализ является ключом к диагностике первичных миофибробластных опухолей желудка. Экспрессия ALK отличает ВМО от других диагностических заболеваний, таких как

фиброматоз, узловой фасциит, лейомиосаркома и стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта, которые не экспрессируют ALK [16, 19]. Иммуногистохимия ALK является полезным диагностическим дополнением в соответствующих обстоятельствах, особенно положительной в отношении перегруппировки ALK, но фокально положительной в отношении CD34 и отрицательной в отношении CD21, CD117, CD23 и S100, что подтверждает четкий патологический диагноз ВМО и исключает все другие возможности. Хотя ALK-положительный результат способствует диагностике ВМО, он наблюдается только в 56 % случаев. Недавно было обнаружено, что реактивность ALK связана с местным рецидивом, но не с отдаленным метастазированием, которое ограничивается ALK-негативными поражениями, что позволяет предположить, что реактивность ALK может быть благоприятным прогностическим индикатором при ВМО. В нашем клиническом случае не наблюдалось ни метастазов в лимфатические узлы, ни отдаленных метастазов, что согласуется с приведенной выше информацией в исследованиях.

Лечение

Несмотря на структурную доброкачественность ВМО, практика свидетельствует о частой тенденции к инвазивному росту и местным рецидивам. В большинстве наблюдений невозможно ответить на вопрос, вероятен рецидив либо его вероятность низка. В связи с этим расширенное хирургическое удаление является наиболее оправданным методом лечения ВМО желудка [18, 3, 20]. Если таковое невыполнимо, следует проводить симптоматическую терапию, а при прогрессировании заболевания либо его симптомов использовать более агрессивные методы – лучевую или химиотерапию [3, 11]. Паллиативное лечение либо симптоматические операции оправданы при осложненном течении ВМО желудка в виде геморрагического, либо обструктивного синдрома, когда радикальные, в первую очередь мультиорганные резекции непереносимы из-за тяжести соматического статуса. В отдельных наблюдениях при ВМО других локализаций эффективно применяли высокодозную кортикостероидную терапию, лучевую терапию, химиотерапию (циклоспорин, метотрексат, азатиоприн и циклофосфамид) [3], в том числе в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [21, 22], изолированную НПВП-терапию [23, 24], таргетную терапию (infliximab) [25]. Вероятность рецидива и метастазов ВМО прямо коррелирует с размером опухоли и ALK-реактивностью [26,6]. В случае нерадикальности резекции ВМО желудка, локальные рецидивы выявляются в течение года в 15–37 % наблюдений [7,8]. Повторное оперативное вмешательство позволяет рассчитывать на выздоровление [17]. Большинство ВМО требуют хирургического вмешательства для установления точного диагноза и лечения. Тем не менее, в отдельных случаях возможно локальное иссечение. Полная резекция является предпочтительным хирургическим лечением, поскольку было показано, что неполное иссечение

Таблица 1
Опубликованные клинические случаи пациентов
с миофибробластической опухолью желудка за период с 2007 по 2022 г.

№	Возраст	Пол	Клиническая картина	Расположение опухоли	Размер опухоли, см	Митоз	Ki-67%	Объем хирургического лечения	Прогноз	Ссылки
1	50	М	Острая абдоминальная боль, перфорация	Антральный отдел	4.0×4.0×2.5	Нет	< 1%	Дистальная гастрэктомия	-	[27]
2	68	М	Без симптомов (случайная находка при холецистэктомии)	Антральный отдел	4.5×3.5×3.0	Нет	< 1%	Дистальная гастрэктомия	Без прогрессирования 12 мес.	[27]
3	50	Ж	Утренняя тошнота	Антральный отдел	1.9×1.8×0.8	Нет	2%	Экцизия опухоли	Без прогрессирования 3 мес.	[28]
4	61	М	Рвота кровью	Антральный отдел	3.7	Нет	-	Дистальная гастрэктомия	Без прогрессирования 3 мес.	[29]
5	19	Ж	Боль в эпигастрии	Антральный отдел	4.5×3.5×3.0	Нет	-	Дистальная гастрэктомия	Без прогрессирования 9 мес.	[30]
6	46	М	Кровотечение	Антральный отдел	3.5	< 1/50 HPF	< 1%	Дистальная гастрэктомия	Без прогрессирования 4 мес.	[30]
7	38	Ж	Кровотечение, язва желудка	Антральный отдел	3×2	1/50 HPF	-	Дистальная гастрэктомия	-	[31]
8	62	М	Потеря массы тела	Антральный отдел	4×4	0/50 HPF	-	Дистальная гастрэктомия, omentectomy	-	[31]
9	75	Ж	-	Антральный отдел	5	0/50 HPF	-	Дистальная гастрэктомия	Умер по неизвестной причине в течении 2 мес.	[31].
10	65	Ж	Потеря массы тела, язва желудка	Антральный отдел, луковица дуоденума	5.0×4.5×2.5	4/50 HPF	-	Субтотальная гастрэктомия	Умер по неизвестной причине через 14,5 лет	[31]
11	33	М	Анемия, общая слабость	Антральный отдел	5.5×3.5×3.5	0/50 HPF	-	Дистальная гастрэктомия	Без прогрессирования 19,7 лет	[31]
12	43	М	Кровотечение	Антральный отдел	5.5×4.5×4.5	0/50 HPF	-	Субтотальная гастрэктомия	Без прогрессирования 18,4 лет	[31]
13	56	Ж	-	Антральный отдел, луковица дуоденума	5.5×3.0	0/50 HPF	-	Субтотальная гастрэктомия	Без прогрессирования 19,9 лет	[31]
14	50	М	Стеноз желудка	Антральный отдел, луковица дуоденума	7×6×6	2/50 HPF	-	Дистальная гастрэктомия	Умер по неизвестной причине через 22,5 лет	[31]
15	21	М	Анемия, обморочное состояние	Антральный отдел duodenal bulb	9×6×5	0/50 HPF	-	Дистальная гастрэктомия	-	[31]
16	16	Ж	Рвота кровью	Антральный отдел	10×9×6	2/50 HPF	-	Дистальная гастрэктомия	-	[31]
17	30	Ж	Язва желудка	Антральный отдел	10×9×6	1/50 HPF	-	Дистальная гастрэктомия	-	[31]
18	7	Ж	Тошнота, диарея, боль в эпигастрии	Антральный отдел, луковица дуоденума	15×11×8	4/50 HPF	-	Экцизия опухоли	-	[31]
19	10мес.	Ж	Лихорадка, профузная диарея, профузная рвота, потеря массы тела	Тело желудка, II сегмент печени	5.5 х 8.7 х 5.9	-	18%	Субтотальная гастрэктомия, левая гепатэктомия	Без прогрессирования 2 мес.	[32]
20	29	Ж	Ноющая боль в эпигастрии, тошнота, ночная потливость	желудок	15х11	-	80–85%	Субтотальная гастрэктомия	Умерла по неизвестной причине	[33]

Примечание: («-») – нет информации; HPF – поле высокого увеличения.

является фактором риска рецидива. В *таблице 1* представлен обзор ранее опубликованных клинических случаев с воспалительной миофибробластической опухолью желудка, где соотношение женщин и мужчин было 1:1 с преимущественным поражением антрального отдела

желудка и схожей клинической картиной в виде общей слабости и желудочным кровотечением. Размер опухоли варьировал от 4 см до 15 см в наибольшем диаметре. Всем пациентам было проведено хирургическое лечение с последующим наблюдением до 20 лет.

Таким образом, у взрослых воспалительная миофибробластическая опухоль желудка является чрезвычайно редкой мезенхимальной опухолью. Дифференциальная диагностика такой опухоли сложна, обширна, зависит от клинико-морфологических особенностей конкретной опухоли, объема диагностического комплекса, качества забора биоптата [34]. Основная трудность лечения заключается в выборе адекватного объема резекции и непредсказуемом течении послеоперационного периода, так как до сих пор нет достоверных и убедительных клинических, гистологических или генетических критериев прогнозирования рецидива или метастазов.

Список литературы / References

1. Дубова Е.А., Павлов К.А., Франк Г.А., Щеголев А.И. Воспалительная миофибробластическая опухоль печени. *Арх патол* 2009; 3: 25–28.
2. Dubova E.A., Pavlov K.A., Frank G.A., Shchegolev A.I. Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver. *Arch Pathol* 2009; 3: 25–28.
3. Франк Г.А. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей. *Практическая онкология* 2004; 5: 4: 231–236.
4. Frank G.A. Problems of morphological classification and diagnosis of soft tissue tumors. *Practical Oncology* 2004; 5: 4: 231–236.
5. Arpacı E., Yetişiyiğit T., Ulaş A. et al. A case of intraabdominal myofibroblastic tumor with aggressive behavior. *Turkish Journal of Oncology* 2010; 25: 1: 28–32.
6. Pack G.T., Baker H.W. Total right hepatic lobectomy: report of a case. *Ann Surg* 1953; 138: 53–58.
7. Patnana M., Sevrakov A., Elsayes K.M. et al. Inflammatory Pseudotumor: The Great Mimicker. *Am J Roentgenol* 2012; 198: 217–227.
8. Coffin C.M., Hornick J.L., Fletcher C.D. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 4: 509–520.
9. Hamidah A., Khu S.Y., Thambidorai C.R. et al. Recurrent gastric inflammatory myofibroblastic tumour in a 13-year-old male. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 601–603.
10. Kim K., Park C., Lee J. et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach with peritoneal dissemination in a young adult: imaging findings. *Abdom Imaging* 2004; 29: 9–11.
11. Kim S.J., Kim W.S., Cheon J.E. et al. Inflammatory myofibroblastic tumors of the abdomen as mimickers of malignancy: imaging features in nine children. *Am J Roentgenol* 2009; 193: 5: 1419–1424.
12. Mirshemirani A., Tabari A.K., Sadeghian N. et al. Abdominal inflammatory myofibroblastic tumor: report on four cases and review of literature. *Iran J Pediatr* 2011; 21: 4: 543–548.
13. Marie-Cardine A., Berrebi D., Orbach D. Guidelines for management of localized inflammatory myofibroblastic tumours in children. *Bull Cancer* 2011; 2: 209–216.
14. Gleason B.C., Hornick J.L. Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now? *J Clin Pathol* 2008; 61: 428–437.
15. Hosler G.A., Steinberg D.M., Sheth S. et al. Inflammatory pseudotumor: a diagnostic dilemma in cytopathology. *Diagnostic Cytopathology* 2004; 4: 267–270.
16. Jain A., Kasana S., Ramrakhiani D., Sharma M. Inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach in an adult female-report of a rare case and review of the literature. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 4: 399–405.
17. Leon C.J., Castillo J., Mebold J. et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach: an unusual complication after gastrectomy. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 2: 347–349.
18. Park S.H., Kim J.H., Min B.W. et al. Exophytic inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach in an adult woman: a rare cause of hemoperitoneum. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1: 136–139.
19. Shi H., Wei L., Sun L., Guo A. Primary gastric inflammatory myofibroblastic tumor: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 5 cases. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 5: 287–291.
20. Albayrak F., Dursun H., Albayrak Y. et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach in an adult woman: a rare intermittent cause of gastric outlet obstruction. *Tumori* 2010; 96: 3: 492–495.
21. Pappo A.S., Janeway K., Laquaglia M., Kim S.Y. Special considerations in pediatric gastrointestinal tumors. *J Surg Oncol* 2011; 104: 8: 928–932.
22. Coffin C.M., Watterson J., Priest J.R., Dehner L.P. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 8: 859–872.
23. Johnson K., Notrica D.M., Carpentieri D. et al. Successful treatment of recurrent pediatric inflammatory myofibroblastic tumor in a single patient with a novel chemotherapeutic regimen containing celecoxib. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: 5: 414–416.
24. Tao Y.L., Wang Z.J., Han J.G., Wei P. Inflammatory myofibroblastic tumor successfully treated with chemotherapy and nonsteroids: A case report. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 47: 7100–7103.
25. Colakoglu O., Unsal B., Hacıyanlı M. et al. A successfully managed inflammatory pseudotumour of liver without surgery: report of a case. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 3: 382–384.
26. Vassiliadis T., Vougiouklis N., Patsiaoura K. et al. Inflammatory pseudotumor of the liver successfully treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a challenge diagnosis for one not so rare entity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 9: 11: 1016–1020.
27. Germanidis G., Xanthakis I., Tsiouridis I. et al. Regression of inflammatory myofibroblastic tumor of the gastrointestinal tract under infliximab treatment. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2: 262–265.
28. Butrynski J.E., D'Adamo D.R., Hornick J.L. et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010; 363: 18: 1727–1733.
29. Takahashi Y., Shimizu S., Ishida T., Aita K., Toida S., Fukusato T., Mori S. Plexiform angio-myxoid myofibroblastic tumor of the stomach. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31: 724–728. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
30. Rau TT, Hartmann A, Dietmaier W, Schmitz J, Hohenberger W, Hofstaedter F, Katenkamp K. Plexiform angio-myxoid myofibroblastic tumour: differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumour in the stomach. *J Clin Pathol*. 2008; 61: 1136–1137. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
31. Galant C., Rousseau E., Ho Minh Duc DK, Pauwels P. Re: Plexiform angio-myxoid myofibroblastic tumor of the stomach. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32: 1910; author reply 1912–1910; author reply 1913. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
32. Yoshida A., Klimstra DS, Antonescu CR. Plexiform angio-myxoid tumor of the stomach. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32: 1910–1912; author reply 1912–1913. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
33. Miettinen M., Makhlof HR, Sobin LH, Lasota J. Plexiform fibromyxoma: a distinctive benign gastric antral neoplasm not to be confused with a myxoid GIST. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 1624–1632. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
34. Otto Morales Prillwitz a, Bladimir Pérez Hurtado b, Stephany Olaya Álvarez c, Nasly Marcela Arevalo Sánchez c, Raúl Ernesto Astudillo Palomino a: Gastric inflammatory myofibroblastic tumor in a 10-month-old girl: A case report <https://doi.org/10.1016/j.jscr.2020.02.062>
35. Megan Spafford, Danley Lunn, Peter Graham, Malignant inflammatory myofibroblastic tumor: a rare case presentation, *Journal of Surgical Case Reports*, Volume 2022, Issue 9, September 2022, <https://doi.org/10.1093/jscr/rjac403>
36. Карсанов А.М., Какабадзе С.А., Какабадзе Ю.Ч. Местно-распространенная воспалительная миофибробластическая опухоль желудка. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014; (4): 4648.
37. Karasnov A.M., Kakabadze S.A., Kakabadze Yu. Ch. Locally advanced inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2014; (4): 46 48.

Статья поступила / Received 04.12.23

Получена после рецензирования / Revised 05.12.23

Принята в печать / Accepted 19.02.24

Сведения об авторах

Хакимова Гулноз Голибовна^{1,2}, к.м.н., доцент кафедры детской онкологии². E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429

Хакимов Голиб Абдуллоевич, д.м.н., проф., директор¹, зав. кафедрой онкологии, детской онкологии². ORCID: 0009-0007-8377-9601

Хакимова Шахноз Голибовна, к.м.н., стажер отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи³, доцент кафедры детской онкологии². E-mail: shahnoz_khakimova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9491-0413

¹Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан

²Кафедра детской онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Республика Узбекистан

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Хакимова Гулноз Голибовна. E-mail: hgg_doc@mail.ru

About authors

Khakimova Gulnoz G.^{1,2}, PhD Med, associate professor at Dept of pediatric oncology². E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429

Khakimov Golib A., DM Sci (habil.)² professor, head of Dept of Pediatric Oncology², director². ORCID: 0009-0007-8377-9601

Khakimova Shakhnoz G., PhD Med, trainee at Dept of Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin³, associate professor at Dept of Pediatric Oncology². Email: shahnoz_khakimova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9491-0413

¹Tashkent city branch of the Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology, Tashkent, Uzbekistan

²Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

³P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia

Corresponding author: Khakimova Gulnoz G. E-mail: hgg_doc@mail.ru

Для цитирования: Хакимова Г.Г., Хакимов Г.А., Хакимова Ш.Г. Воспалительная миофибробластическая опухоль желудка. Обзор литературы и случай из практики. *Медицинский алфавит*. 2024; (7): 60–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-60-64>

For citation: Khakimova G.G., Khakimov G.A., Khakimova Sh.G. Inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach. Literature review and case study. *Medical alphabet*. 2024; (7): 60–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-60-64>

