

Том 10 № 4 • 2020

malignanttumors.org

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

## СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

- 5    Комплексная оценка системного и локального иммунитета, факторов воспаления и клинических показателей у больных раком желудка
- 16    Ассоциация злокачественных новообразований и нарушения трофологического статуса у пациентов паллиативного профиля

## ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

---

- 21    Ниволумаб: 5 лет со дня международной регистрации иммунотерапии метастатического рака почки

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

---

- 30    Случай из практики: капсуло-ассоциированный плоскоклеточный рак молочной железы
- 38    Последовательное назначение противоопухолевой лекарственной терапии у пациентки с первично-множественным метакронным раком тела матки и раком молочной железы



Международный ежеквартальный  
научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества  
клинической онкологии (RUSSCO)

Международный ежеквартальный  
научно-практический журнал  
по онкологии

Журнал включен в перечень  
изданий, рекомендованных  
Высшей аттестационной  
комиссией (2015 г.). Основан  
в августе 2010 г.

Официальный печатный  
орган Российского общества  
клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ  
Общероссийская общественная  
организация «Российское  
общество клинической  
онкологии»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
Д. А. Носов, д.м.н., проф.,  
ФГБУ ЦКБ УД Президента РФ,  
Москва, Россия

Адрес для корреспонденции:  
127051, Москва, ул. Трубная,  
д. 25, корп. 1, эт. 7

тел. +7 499 686 02 37

E-mail: journal@russco.org  
www.malignanttumours.org

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи,  
информационных технологий  
и массовых коммуникаций

СВИДЕТЕЛЬСТВО  
ПИ № ФС77-77419 от 10.12.2019

Распространяется среди  
членов Российского общества  
клинической онкологии  
бесплатно

Редакция не несет  
ответственности за  
достоверность информации,  
содержащейся в рекламных  
материалах

Выходит 4 раза в год

Формат 60x84/8  
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2020

При перепечатке материалов  
цитирование журнала  
обязательно



ISSN 2224-5057 (Print)  
ISSN 2587-6813 (Online)

# Злокачественные опухоли

Том 10 №4 • 2020

DOI: 10.18027/2224-5057

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е.В. Артамонова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Л.В. Болотина, д. м. н., МНИОИ им. П.А. Герцена —  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,  
Москва, Россия

Л.Ю. Владимирова, проф., ФГБУ «Ростовский научно-  
исследовательский онкологический институт» МЗ РФ,  
Ростов-на-Дону, Россия

О.А. Гладков, д. м. н., ООО «ЭВИМЕД», Челябинск,  
Россия

Н.В. Деньгина, к. м. н., ГУЗ «Областной клинический  
онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

Н.В. Жуков, проф., ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии,  
онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва,  
Россия

Л.Г. Жукова, проф., ГБУЗ Московский клинический  
научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Е.Н. Имянитов, член-корр. РАН, ФГБУ «НМИЦ  
онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург, Россия

В.В. Карасева, проф., Российское общество  
клинической онкологии, Москва, Россия

В.М. Моисеенко, проф., ГБУЗ «Санкт-Петербургский  
клинический научно-практический центр  
специализированных видов медицинской помощи  
(онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Д.А. Носов, проф., ФГБУ «ЦКБ Управления делами  
Президента РФ», Москва, Россия

Р.В. Орлова, проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский  
государственный университет», Санкт-Петербург,  
Россия

А.В. Петровский, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.В. Поддубная, акад. РАН, ФГБОУ ДПО  
«Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования», Москва, Россия

Г.А. Раскин, д. м. н., ФГБУ «Российский научный центр  
радиологии и хирургических технологий им. акад.  
А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

А.Г. Румянцев, акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ Детской  
гематологии, онкологии и иммунологии им.  
Д. Рогачева», Москва, Россия

С.А. Румянцев, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им.  
Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Д.Д. Сакаева, д. м. н., ФГБОУ «Башкирский  
государственный медицинский университет», Уфа,  
Россия

Т.Ю. Семиглазова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,  
Россия

Г.Б. Стаценко, д-р, БУЗ ОО «Клинический  
онкологический диспансер», Омск, Россия

Д.Л. Строяковский, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская  
онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

И.В. Тимофеев, д-р, Бюро по изучению рака почки,  
Москва, Россия

А.А. Трякин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С.А. Тюлядин, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

А.С. Тюлядина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М.Ю. Федянин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.Е. Хатьков, член-корр. РАН, ГБУЗ Московский  
клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ,  
Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.А. Аллахвердиев, д. м. н., ГБУЗ Московский  
клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ,  
Москва, Россия

А.А. Барчук, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,  
Россия

Н.С. Бесова, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

В.В. Бредер, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.А. Демидова, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская  
онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

М.Г. Ефганов, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Р.Е. Израйлов, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический  
научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Т.В. Кекева, к. м. н., ФГБУ «Медико-генетический  
научный центр», Москва, Россия

Н.В. Кислов, к. м. н., ГБУЗ Ярославской области  
«Областная клиническая онкологическая больница»,  
Ярославль, Россия

И.В. Колядина, д. м. н., ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе  
ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава  
России, Москва, Россия

Е.И. Коваленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.А. Королева, д. м. н., Медицинский университет  
«Реавиз», Самара, Россия

О.А. Малихова, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С.Е. Малыгин, к. м. н., ФГБОУ ВО «РНИМУ им.  
Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

С.Н. Минаков, к. м. н., ГБУ «НИИ организации  
здравоохранения и медицинского менеджмента  
Департамента здравоохранения города Москвы»,  
Москва, Россия

Т.В. Митин, д-р, Орегонский университет здоровья  
и науки, Портленд, Орегон, США

Ф.В. Моисеенко, д. м. н., ГБУЗ «Санкт-Петербургский  
клинический научно-практический центр  
специализированных видов медицинской помощи  
(онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

В.М. Нечушкина, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад.  
В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

М.П. Никулин, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.А. Покатаев, д. м. н., ГБУЗ «Городская клиническая  
онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, Москва,  
Россия

А.Э. Протасова, проф., Санкт-Петербургский  
государственный университет, Санкт-Петербург,  
Россия

И.С. Романов, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.В. Рыков, к. м. н., ФГБУЗ «Санкт-Петербургская  
клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

И.В. Самойленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М.Б. Стенина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М.Ю. Федянин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С.В. Хохлова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ АГП им.  
В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

К.В. Шишин, д. м. н., ГБУЗ «Московский клинический  
научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва,  
Россия

International Scientific and  
Practical Journal of Oncology.

The journal is included in the list  
of publications recommended by  
Higher Attestation Commission  
(2015). Founded in August, 2010

The official organ of the Russian  
Society of Clinical Oncology

FOUNDER AND PUBLISHER  
Russian Society of Clinical Oncology

EDITOR-IN-CHIEF  
D. A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof.,  
Central Clinical Hospital, Moscow,  
Russia

Address for correspondence:  
119021, Moscow, PO box 1  
tel.: +7 499 686 02 37

E-mail: [journal@russco.org](mailto:journal@russco.org)  
[www.malignanttumours.org](http://www.malignanttumours.org)

The journal is registered by the  
Federal Service for Supervision  
in the Sphere of Telecom,  
Information Technologies and Mass  
Communications

CERTIFICATE PI  
NUMBER FS77-77419  
from 10.12.2019

Distributed free of charge among  
members of the Russian Society of  
Clinical Oncology

Editors are not responsible for  
the accuracy of the information,  
contained in promotional materials

The journal is published four  
times a year

Format 60x84/8  
Circulation 4500 copies

© RUSSCO, 2020

Please refer to the journal when  
quoting



# Malignant Tumours

## EDITORIAL COUNCIL

E.V. Artamonova, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia  
L.V. Bolotina, MD, PhD, DSc, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia  
L.Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Prof, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia  
O.A. Gladkov, MD, PhD, DSc, Oncology clinic EVIMED, Chelyabinsk, Russia  
N.V. Dengina, MD, PhD, Ulyanovsk Regional Cancer Center, Ulyanovsk, Russia  
N.V. Zhukov, MD, PhD, DSc, Prof., Dmitry Rogachev FRC of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology University, Moscow, Russia  
L.G. Zhukova, MD, PhD, DSc, Prof., A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia  
E.N. Imyanitov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia  
V.V. Karaseva, MD, PhD, DSc, Prof., Russian Society of Clinical Oncology, Moscow, Russia  
V.M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russia  
D.A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof., Central Clinical Hospital, Moscow, Russia  
R.V. Orlova, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia  
A.V. Petrovsky, MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia  
I.V. Poddubnaya, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia  
G.A. Raskin, MD, PhD, DSc, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granova, St. Petersburg, Russia  
A.G. Rumyantsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dmitry Rogachev FRC of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology University, Moscow, Russia  
S.A. Rumyantsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
D.D. Sakaeva, MD, PhD, DSc, Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ufa, Russia  
T.Yu. Semiglazova, MD, PhD, DSc, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia  
G.B. Statsenko, MD, Omsk Oblast Clinical Cancer Center, Omsk, Russia  
D.L. Stroyakovskiy, MD, PhD, Municipal, Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia  
I.V. Tsimafeyeu, MD, Kidney Cancer Research Bureau, Moscow, Russia  
A.A. Tryakin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia  
S.A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia  
A.S. Tjulandina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia  
M.Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia  
I.E. Khatkov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

ISSN 2224-5057 (Print)  
ISSN 2587-6813 (Online)

Vol. 10 #4 • 2020

DOI: 10.18027/2224-5057

## EDITORIAL BOARD

A.A. Allakhverdiev, MD, PhD, DSc, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia  
A.A. Barchuk, MD, PhD, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia  
N.S. Besova, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia  
V.V. Breder, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia  
I.A. Demidova, MD, PhD, Municipal, Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia  
M.G. Efanov, MD, PhD, DSc, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia  
R.E. Izrailov, MD, PhD, DSc, Prof., A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia  
T.V. Kekeeva, MD, PhD, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
N. V. Kislov, MD, PhD, Yaroslavl Regional Clinical Cancer Hospital, Yaroslavl, Russia  
I.V. Kolyadina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia  
E.I. Kovalenko, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia  
I.A. Koroleva, MD, PhD, DSc, REAVIZ Medical University, Samara, Russia  
O.A. Malikhova, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia  
S.E. Malygin, MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
S.N. Minakov, MD, PhD, Research Institute of Health Care and Medical Management of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia  
T.V. Mitin, MD, PhD, Oregon Health and science University, Portland, Oregon, USA  
F.V. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russia  
V.M. Nechushkina, MD, PhD, DSc, Prof, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia  
M.P. Nikulin, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia  
I.A. Pokataev, MD, PhD, DSc, City Clinical Oncological Hospital #1, Moscow, Russia  
A.E. Protasova, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia  
I.S. Romanov, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia  
I.V. Rykov, MD, PhD, MD, PhD, St. Petersburg hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia  
I.V. Samoylenko, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia  
M.B. Stenina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia  
M.Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia  
S.V. Khokhlova, MD, PhD, DSc, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia  
K.V. Shishin, MD, PhD, DSc, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

## СОДЕРЖАНИЕ

### Собственные исследования

- 5** КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМНОГО И ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА, ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА  
**Г.Г. Хаимова, А.А. Трякин, Т.Н. Заботина, Ш.Г. Хаимова**
- 16** АССОЦИАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И НАРУШЕНИЯ ТРОФОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ ПАЛЛИАТИВНОГО ПРОФИЛЯ  
**О.В. Курченкова, А.В. Важенин, У.В. Харламова, А.О. Абдалов, О.Ю. Бастриков, С.И. Самодуров**

### Обзоры и аналитика

- 21** НИВОЛУМАБ: 5 ЛЕТ СО ДНЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ РЕГИСТРАЦИИ ИММУНОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ  
**И.В. Тимофеев**

### Клиническое наблюдение

- 30** СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ: КАПСУЛО-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
**А.Д. Зикирходжаев, Ш.Г. Хаимова, Е.А. Рассказова, Э.К. Сарибекян, Д.Ф. Омарова, В.С. Суркова, Г.Г. Хаимова**
- 38** ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТКИ С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАХРОННЫМ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ И РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
**А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, А.А. Измайлов, О.Н. Липатов, В.А. Пушкарев, Р.Б. Валияхмедов, А.В. Пушкарев, Ф.Ф. Муфазалов**

## CONTENTS

### Own Research

- 5** COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE SYSTEMIC AND LOCAL IMMUNITY, INFLAMMATORY FACTORS AND CLINICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER  
**G.G. Khakimova, A.A. Tryakin, T.N. Zabolina, Sh. G. Khakimova**
- 16** ASSOCIATION OF MALIGNANT NEOPLASMS AND IMPAIRED NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS RECEIVING PALLIATIVE CARE  
**O.V. Kurchenkova, A.V. Vazhenin, U.V. Harlamova, A.O. Abdalov, O.Yu. Bastrikov, S.I. Samodurov**

### Reviews & Analysis

- 21** NIVOLUMAB: 5 YEARS FROM THE DAY OF INTERNATIONAL REGISTRATION OF IMMUNOTHERAPY OF METASTATIC KIDNEY CANCER  
**I.V. Tsimafeyev**

### Clinical observation

- 30** BREAST IMPLANT CAPSULE-ASSOCIATED SQUAMOUS CELL CARCINOMA: CASE REPORT  
**A.D. Zikiryakhodzhaev, Sh.G. Khakimova, E.A. Rasskazova, E.K. Saribekyan, D.F. Omarova, V.S. Surkova, G.G. Khakimova**
- 38** SEQUENTIAL ANTICANCER THERAPY IN A PATIENT WITH METACHRONOUS PRIMARY UTERINE CANCER AND BREAST CANCER  
**A.V. Sultanbaev, A.F. Nasretidinov, N.I. Sultanbaeva, K.V. Menshikov, Sh.I. Musin, A.A. Izmailov, O.N. Lipatov, V.A. Pushkarev, R.B. Valiakhmedov, A.V. Pushkarev, F.F. Mufazalov**

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-4-5-15

**Цитирование:** Хакимова Г.Г., Трякин А.А., Заботина Т.Н., Хакимова Ш.Г. Комплексная оценка системного и локального иммунитета, факторов воспаления и клинических показателей у больных раком желудка. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (4), 5–15

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМНОГО И ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА, ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Г.Г. Хакимова<sup>1,2</sup>, А.А. Трякин<sup>3</sup>, Т.Н. Заботина<sup>3</sup>, Ш.Г. Хакимова<sup>1,4</sup>

1. Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

2. Республиканский специализированный Научно-практический Медицинский Центр Онкологии и Радиологии, Ташкент, Узбекистан

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

4. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

**Цель.** Изучить состояние системного иммунитета и локального иммунитета у больных аденокарциномой желудка.

**Материалы и методы.** С 2017 по 2018 г. в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 45 первичных больных с аденокарциномой желудка (25 пациентов имели I–III стадии, 20 — IV стадию) получили хирургическое лечение или химиотерапию, соответственно. Забор биологического материала (периферической крови, опухолевой ткани) осуществлялся перед лечением. Методом проточной цитометрии оценивали процентное содержание степени инфильтрации опухолевой ткани лимфоцитами (CD45+CD14-TILs), число Т-клеток (CD3+CD19-TILs), В-клеток (CD3-CD19+TILs), NK-клеток (CD3-CD16+CD56+TILs), CD16 и CD8 эффекторных клеток и их цитотоксического потенциала (ЦТП) (CD16+Perforin +TILs; CD16ЦТПТILs), (CD8+Perforin +TILs; CD8ЦТПТILs), регуляторных Т-клеток — NKT-клеток (CD3+CD16+CD56+TILs), CD4 (CD4+CD25+CD127-TILs) и CD8 (CD8+CD11b-CD28-TILs) регуляторных клеток и данные параметры системного иммунитета. Методом иммуногистохимии исследовались интратуморальные и стромальные CD4+TILs, CD8+TILs субпопуляции лимфоцитов, их соотношение (CD4+/CD8+TILs). Проведена оценка прогностической значимости иммунных клеток, факторов воспаления (нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса) и клинических характеристик (возраст пациента, стадия заболевания, степень дифференцировки, тип по Lauren и статус MSI для общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП)).

**Результаты.** Фактором благоприятного прогноза в отношении ВБП у пациентов с локализованными и местно-распространенными формами рака желудка явилось повышение числа CD3+CD19-TILs (ОР 0,865, 95% ДИ 0,782–0,957,  $p=0,005$ ), а неблагоприятного прогноза — повышение NK-клеток (ОР 1,382, 95% ДИ 1,087–1,758,  $p=0,008$ ). Отмечено негативное влияние увеличения содержания NK-клеток, уровня нейтрофилов в периферической крови на ОВ пациентов с метастатическим раком желудка (мРЖ) (ОР 1,42, 95% ДИ 1,06–1,89,  $p=0,017$ ), (ОР 1,64, 95% ДИ 1,12–2,40,  $p=0,011$ ). Увеличение возраста больных, уровня нейтрофилов и тромбоцитов (ОР 1,106, 95% ДИ 1,002–1,199,  $p=0,015$ ; ОР 1,714, 95% ДИ 1,063–2,764,  $p=0,027$  и ОР 1,017, 95% ДИ 1,006–1,029,  $p=0,003$ ) снижают показатель ВБП у пациентов с мРЖ.

**Вывод.** Показатели локального иммунитета, клеточного состава периферической крови, характеризующие системную воспалительную реакцию, и показатели системного иммунитета служат дополнительными прогностическими факторами при раке желудка.

**Ключевые слова:** аденокарцинома желудка, клеточный иммунитет, локальный иммунитет, субпопуляция лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) занимает 5-е место среди онкологических заболеваний (1313000 случаев) и является 3-й по частоте причиной смертности от рака (819000 случаев смерти) в мире [1]. В настоящее время не вызывает сомнения,

что злокачественная опухоль — это динамическая система, рассматриваемая в комплексе со всеми морфологическими составляющими, формирующими ее микроокружение: клетки стромы, клетки системы иммунитета, кровеносные, лимфатические сосуды и экстрацеллюлярный матрикс [1,2]. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs) являются

## Собственные исследования

объектом активного изучения [3–5]. Им отводится ключевая роль в концепции «противоопухолевого иммунитета». Кроме этого, клетки системного иммунитета и отвечают за подавление опухолевого роста [6], и, напротив, коррелируют с неблагоприятным прогнозом [7,8]. Прогностическая ценность системных воспалительных индексов, основанных на подсчете соотношений нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов в периферической крови пациентов колоректальным раком [9], РЖ [5,10] и гепатоцеллюлярным раком [11] позволяет использовать эти показатели в клинической практике на этапе планирования комплексного лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, а также максимально рано выявлять признаки развития рецидива заболевания. Таким образом, за последние 20–30 лет достигнуты большие успехи в терапии РЖ. Важным этапом в разработке новых терапевтических агентов стало понимание роли прогностических и предиктивных факторов, включая значение субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток и биологии опухоли.

Целью данной работы явилось комплексное изучение структуры опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов (tumor-infiltrating lymphocytes — TILs), системного иммунитета и индексов воспаления у пациентов с аденокарциномой желудка, а также оценка их прогностической значимости.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включены больные РЖ, проходившие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2017 по 2018 г. Анализ статуса системного иммунитета в периферической крови, локального иммунитета в опухолевой ткани осуществляли однократно, до начала лечения. Основные критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет, морфологическая верификация опухоли — аденокарцинома желудка, вне зависимости от стадии заболевания. Основные критерии исключения: наличие в анамнезе воспалительных заболеваний за последние 3 мес, поддерживающая антибактериальная и иммуномодулирующая терапия на момент включения в исследование. Лечение проводили согласно существующим стандартам (I–III стадии — хирургическое или комбинированное лечение; IV стадия — лекарственная терапия).

## Лабораторные методы

Анализ показателей субпопуляций лимфоцитов периферической крови и опухолевой ткани осуществлялся методом проточной цитометрии в целях определения структуры иммунных клеток: степени инфильтрации опухолевой ткани лимфоцитами (CD45+CD14-TILs), число Т-клеток (CD3+CD19-TILs), В-клеток (CD3-CD19+TILs), NK-клеток (CD3-CD16+CD56+TILs), эффекторных клеток CD16 (CD16+Perforin +TILs), CD8 (CD8+Perforin +TILs)

и их цитотоксического потенциала — CD16ЦТПТILs и CD8ЦТПТILs, субпопуляций регуляторных Т-клеток — NKT-клеток (CD3+CD16+CD56+TILs), регуляторных CD4 (CD4+CD25+CD127-TILs) и CD8 (CD8+CD11b-CD28-TILs) клеток и данных показателей клеточного иммунитета. В целях определения пространственного распределения интратуморальных (iTILs) и стромальных (sTILs) субпопуляций лимфоцитов методом иммуногистохимии исследовались показатели субпопуляций CD4+TILs, CD8+TILs и соотношения CD4+/CD8+TILs. Для выявления прогностической ценности клинических маркеров воспаления был проведен расчет следующих соотношений (по результатам клинического анализа крови на этапе исходной оценки): 1) нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ); 2) тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ).

## Проточно-цитометрический анализ

Структуру субпопуляций иммунокомпетентных клеток оценивали по связыванию с моноклональными антителами различной специфичности методом многопараметрового количественного анализа на проточном цитометре FACSCalibur (BD Biosciences). Для каждого образца анализировали не менее 500–5000 клеток в CD45+гейте. Использовали DotPlot-анализ цитограмм с коммерческим программным обеспечением BD CellQuest PRO software (BD Biosciences). Дальнейшую обработку FSC-файлов первичных цитометрических данных проводили с использованием программного пакета WinMDI, версия 2.8.

## Иммуногистохимический анализ

На образцах из парафиновых тканей, фиксированных формалином, использовались следующие первичные моноклональные антитела: клон анти-CD4 113 (разведение 1:200; Sino Biological, BDA, Beijing, PR China) и клон анти-CD8SP16 (разведение 1:150; Thermo Scientific, Fremont, CA). Количество иммунных клеток определяли отдельно в интратуморальной и перитуморальной ткани. С помощью микроскопического исследования (×400; BX51; Olympus, Токио, Япония) каждое сечение оценивали на наличие иммунных клеток. Количество иммунных клеток в 10 полях накапливалось и затем усреднялось для расчета среднего числа для 1 компьютеризированного 400-кратно увеличенного микроскопического поля (0,1590 мм<sup>2</sup>/поле).

## Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows v. 10 и SPSS v21. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическим критериям Манна–Уитни и Вилкоксона. Для сравнения качественных × 2 параметров применяли точный критерий Фишера и  $\chi^2$ . Различия считали значимыми при  $p < 0,05$  (95%

точности). Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета лицензионных программ Statistica для Windows v. 10 (однофакторный анализ, корреляционный анализ по Спирмену, описательная статистика сравнения количественных показателей по Манну–Уитни, анализ Каплана–Мейера) и SPSS v21 (ROC-кривые, многофакторный анализ). Количественные переменные отклонялись от нормального распределения (тест Колмогорова–Смирнова) и представлены медианой с указанием 25-го и 75-го квартилей. Категориальные переменные выражали в процентах и абсолютных значениях.

Статистическую значимость различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента по непараметрическим критериям Манна–Уитни и Вилкоксона. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и  $\chi^2$ . Различия считали значимыми при  $p < 0,05$  (допустимый уровень  $\alpha$ -ошибки 5%). Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Определение границ с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности выполняли методом построения ROC-кривой.

### Основные оцениваемые параметры

Основными конечными точками в данном исследовании были ОВ и ВБП. ОВ определяли как время от момента постановки диагноза РЖ до момента смерти пациента от любой причины либо до даты последнего контакта с больным. ВБП определяли как время от начала лечения заболевания до времени регистрации роста имеющихся проявлений болезни либо появления новых метастатических очагов. Сравнение кривых выживаемости — с использованием log-rank-теста. Показатели выживаемости рассчитывали из

реальных данных о длительности жизни каждого больного на момент завершения исследования с использованием методики Каплана–Мейера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика пациентов

В исследование было включено 45 пациентов РЖ — 19 (42,2%) мужчин и 26 (57,8%) женщин. Возраст пациентов варьировал от 37 до 80 лет (средний возраст  $60,9 \pm 10,9$  года, медиана 62 года). В зависимости от разбиения пациентов на возрастные группы — до 45 лет, 46–60 лет и старше 60 лет — пациенты преимущественно относились к III группе (18 (72,0%) и 9 (45%) к I и II группам, соответственно. Двадцать пять (55,6%) пациентов с локализованным РЖ получили на первом этапе хирургическое лечение (из них 16 (64%) пациентов получали адъювантную терапию) и 20 (44,4%) пациентов с IV стадией получили химиотерапию (II группа) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в 2017–2018 гг. Среднее время наблюдения за больными составило  $16,4 \pm 6,2$  мес. (от 0,7 до 23,6 мес, медиана 18,5 мес). В I и II группах, по гистологическому строению опухоль была преимущественно низкодифференцированной (56% и 60%) и представлена кишечным типом Lauren (64% и 60%). В хирургической группе у 2 пациентов (4%) имел место высокий уровень MSI.

### Исследование клеточного иммунитета в периферической крови

Полученные результаты представлены в табл. 1.

Изучение субпопуляционной структуры лимфоцитов периферической крови у 45 больных раком желудка показало уменьшение числа В-клеток при IV стадии по

**Таблица 1. Показатели системного клеточного иммунитета у больных раком желудка**

| Показатели клеточного иммунитета в крови | Хирургическая группа (I) (n=25) |           | Химиотерапевтическая группа (II) (n=20) p |           | P     |
|------------------------------------------|---------------------------------|-----------|-------------------------------------------|-----------|-------|
|                                          | медиана                         | квартили  | медиана                                   | квартили  |       |
| CD3+CD19-                                | 74,3                            | 71,4–84,7 | 72,5                                      | 64,2–81,8 | 0,560 |
| CD3-CD19+                                | 1,6                             | 1,3–2,2   | 1,0                                       | 0,6–1,5   | 0,017 |
| CD3-CD16+CD56+                           | 11,8                            | 7,3–25,0  | 21,3                                      | 9,4–30,4  | 0,140 |
| CD3+CD4+                                 | 39,7                            | 29,6–45,5 | 37,3                                      | 32,0–49,1 | 0,828 |
| CD3+CD8+                                 | 32,8                            | 23,0–41,2 | 24,7                                      | 20,5–33,6 | 0,074 |
| CD16+Perforin+                           | 12,1                            | 8,5–18,7  | 19,1                                      | 14,6–27,2 | 0,016 |
| CD16ЦТП                                  | 66,7                            | 42,5–75,5 | 81,9                                      | 63,0–90,3 | 0,010 |
| CD8+Perforin+                            | 19,0                            | 14,6–25,3 | 23,5                                      | 12,8–27,3 | 0,515 |
| CD8ЦТП                                   | 55,6                            | 42,9–66,3 | 64,3                                      | 52,0–72,7 | 0,084 |
| CD3+CD16+CD56+                           | 15,9                            | 8,7–25,1  | 11,1                                      | 8,7–18,4  | 0,167 |
| CD4+CD25+CD127-                          | 7,7                             | 6,2–9,1   | 6,9                                       | 5,4–8,4   | 0,134 |
| CD8+CD11b-CD28-                          | 9,5                             | 6,2–13,7  | 11,3                                      | 7,7–13,2  | 0,457 |

# Собственные исследования

Таблица 2. Показатели локального иммунитета у больных раком желудка

| Показатели клеточного иммунитета в ткани | Хирургическая группа (I) (n=25) |           | Химиотерапевтическая группа (II) (n=20) |           | p     |
|------------------------------------------|---------------------------------|-----------|-----------------------------------------|-----------|-------|
|                                          | медиана                         | квартили  | медиана                                 | квартили  |       |
| CD45+CD14-TILs                           | 6,8                             | 1,9–14,0  | 3,4                                     | 1,9–10,5  | 0,001 |
| CD3 + CD19-TILs                          | 76,6                            | 65,3–85,9 | 86,3                                    | 72,2–89,9 | 0,112 |
| CD3-CD19+TILs                            | 6,0                             | 1,6–25,6  | 4,2                                     | 1,7–17,7  | 0,343 |
| CD3-CD16+CD56+TILs                       | 3,2                             | 1,4–5,2   | 6,9                                     | 3,2–9,8   | 0,019 |
| CD3 + CD4+TILs                           | 37,4                            | 27,8–49,6 | 37,0                                    | 26,6–55,6 | 0,954 |
| CD3 + CD8+TILs                           | 30,6                            | 22,4–43,2 | 39,0                                    | 27,2–54,7 | 0,204 |
| CD16+Perforin+TILs                       | 0,5                             | 0,0–1,2   | 4,3                                     | 1,9–6,0   | 0,002 |
| CD16ЦТПТILs                              | 17,9                            | 0,0–30,8  | 42,3                                    | 15,3–56,3 | 0,181 |
| CD8+Perforin+TILs                        | 1,8                             | 0,7–3,1   | 7,7                                     | 3,0–28,60 | 0,002 |
| CD8ЦТПТILs                               | 4,6                             | 2,6–9,2   | 16,7                                    | 5,7–65,1  | 0,034 |
| CD3 + CD16+CD56+TILs                     | 5,1                             | 2,3–7,5   | 11,2                                    | 6,1–13,80 | 0,002 |
| CD4 + CD25 + CD127-TILs                  | 15,4                            | 6,6–20,9  | 9,7                                     | 4,7–16,2  | 0,228 |
| CD8 + CD11b-CD28-TILs                    | 53,8                            | 43,2–60,3 | 41,9                                    | 33,3–69,6 | 0,262 |

сравнению с I–III (1,0 против 1,6;  $p=0,017$ ). Напротив, по сравнению с I группой у пациентов II группы содержание CD16+Perforin+эффеторных лимфоцитов и их цитотоксического потенциала оказалось выше 19,1% против 12,1%, ( $p=0,016$ ); 81,9% и 66,7%, ( $p=0,010$ ) соответственно.

## Исследование клеточного состава опухолевой ткани методом проточной цитометрии

Полученные результаты представлены в табл. 2.

Подгрупповой анализ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) у 45 пациентов РЖ показал, что медиана процентного содержания TILs (CD45+CD14-TILs) достоверно выше у пациентов с I–III стадиями заболевания по сравнению с мРЖ — 6,8% против 3,4% ( $p=0,001$ ). Напротив, медиана процентного содержания NK-клеток (CD3-CD16+CD56+TILs) повышается по мере увеличения стадии заболевания с 3,2% в I группе до 6,9% во II группе ( $p=0,019$ ). Медиана процентного содержания эффекторных CD16 (CD16+Perforin + TILs)

у пациентов мРЖ достоверно выше по сравнению с пациентами с локализованными формами РЖ 4,3–0,5%, ( $p=0,002$ ). Схожая закономерность выявлена и для клеток-эффекторов CD8 (CD8+Perforin + TILs) и CD8ЦТП, составив 7,7–1,8% ( $p=0,002$ ) и 16,7–4,6% ( $p=0,034$ ), соответственно. Высокое содержание NKT-клеток (CD3+CD16+CD56+TILs) отмечено у больных мРЖ по сравнению с I–III стадиями заболевания (11,2% и 5,1%,  $p=0,002$ ).

## Исследование клеточного состава опухолевой ткани методом иммуногистохимии

Полученные результаты представлены в табл. 3.

При проведении подгруппового анализа субпопуляций лимфоцитов CD4+TILs, CD8+TILs, соотношения CD4+/CD8+TILs методом иммуногистохимии выявлено, что число стромальных TILs статистически значимо выше в I группе по сравнению со II, у пациентов которой данные субпопуляции sTILs не встречались (медианы 21,9 про-

Таблица 3. Показатели локального иммунитета у больных раком желудка

| Показатели клеточного иммунитета в ткани |                | Хирургическая группа (I) (n=25) |            | Химиотерапевтическая группа (II) (n=20) |          | p      |
|------------------------------------------|----------------|---------------------------------|------------|-----------------------------------------|----------|--------|
|                                          |                | Медиана                         | Квартили   | Медиана                                 | Квартили |        |
| CD4+ TILs (кл/п. зр.)                    | CD4+TILs       | 22,2                            | 10,5–38,5  | 0,4                                     | 0–1,1    | 0,001  |
|                                          | CD4+iTILs      | 1,1                             | 0,4–7,4    | 0,2                                     | 0–1,1    | 0,021  |
|                                          | CD4+sTILs      | 21,9                            | 7,7–26,5   | 0                                       | 0–0      | 0,003  |
| CD8+ TILs (кл/п. зр.)                    | CD8+TILs       | 53,5                            | 39,1–106,9 | 3,0                                     | 0–9,0    | 0,002  |
|                                          | CD8+iTILs      | 24,1                            | 4,9–37,3   | 3,0                                     | 0–9,0    | 0,0027 |
|                                          | CD8+sTILs      | 38,0                            | 11,7–54,9  | 0                                       | 0–0      | 0,004  |
| CD4+/CD8+ TILs                           | CD4+/CD8+TILs  | 0,35                            | 0,19–0,54  | 0,04                                    | 0–0,32   | 0,001  |
|                                          | CD4+/CD8+iTILs | 0,06                            | 0,007–0,59 | 0,04                                    | 0–0,27   | 0,157  |
|                                          | CD4+/CD8+sTILs | 0,48                            | 0,20–0,61  | 0                                       | 0–0      | 0,002  |

Таблица 4. Показатели клинических маркеров воспаления у больных раком желудка

| Показатели клинических маркеров воспаления |            | Хирургическая группа (I) (n=25) |              | Химиотерапевтическая группа (II) (n=20) |              | p     |
|--------------------------------------------|------------|---------------------------------|--------------|-----------------------------------------|--------------|-------|
|                                            |            | медиана                         | квартили     | медиана                                 | квартили     |       |
| Показатели периферической крови (109/л)    | нейтрофилы | 4,90                            | 3,17–8,84    | 3,63                                    | 3,04–5,17    | 0,147 |
|                                            | тромбоциты | 265,0                           | 222,0–311,0  | 270,0                                   | 221,0–348,5  | 0,793 |
|                                            | лимфоциты  | 2,13                            | 1,65–2,75    | 1,68                                    | 1,44–2,40    | 0,337 |
| Относительные индексы                      | НЛИ        | 2,29                            | 1,36–4,99    | 2,19                                    | 1,55–2,85    | 0,954 |
|                                            | ТЛИ        | 120,19                          | 92,11–168,56 | 154,0                                   | 113,0–228,76 | 0,278 |

тив 0,  $p=0,0003$ ; 38,0 против 0,  $p=0,000004$ ;  $CD4+/CD8+$ ,  $p=0,00001$ , соответственно). Достоверная связь наименьшего значения  $CD4+iTILs$  и  $CD8+iTILs$  реже отмечалась у пациентов мРЖ ( $p=0,02$ ,  $rs=0,70$ ;  $p=0,0027$ ,  $rs=0,65$ ) по сравнению с локализованными стадиями заболевания.

#### Исследование показателей клинических маркеров воспаления

Полученные результаты представлены в табл. 4.

При сравнении медиан показателей периферической крови и относительных индексов воспаления у пациентов с локальными, местно-распространенными и метастатическими формами рака желудка, достоверных различий не найдено. При этом повышение числа нейтрофилов и НЛИ встречается преимущественно у мужчин и более выражено в I группе ( $r=-0,58$ ;  $r=-0,74$ ). Повышение числа тромбоцитов чаще встречается при кишечном типе РЖ и преимущественно представлено во II группе ( $r=-0,66$ ).

#### Прогностическое значение иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови, факторов воспаления, иммунофенотипа лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, и клинических показателей у больных раком желудка

За время наблюдения с медианой 18,5 (15,2–20,4) месяцев от прогрессирования основного заболевания умерли 3 (12%) из 25 больных I группы и 10 (50%) из 20 пациентов II группы ( $p=0,007$ ). Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 29 (62,2%) пациентов: у 20 (100%) во II группе и у 9 (36%) в I-й. В I группе 1-годичная ОВ составила  $92,0 \pm 5,4\%$ , во II-й —  $70,0 \pm 10,2\%$ ; 1-годичная ВБП —  $64,0 \pm 9,6\%$  и  $10,0 \pm 6,7\%$ , соответственно.

Для определения независимых прогностических признаков, влияющих на показатели ВБП и ОВ, выполнен последовательный регрессионный анализ Кокса. В него были включены показатели системного и локального иммунитета, а также показатели системного воспаления, определенные методом проточной цитометрии и иммуногистохимии.

Для оценки прогностической ценности индексов на выживаемость, мы использовали:

- НЛИ  $<1,43$  — низкий, НЛИ  $=1,43–3,05$  — нормальный и НЛИ  $>3,05$  — высокий уровень;
- ТЛИ  $<111,6$  — низкий, ТЛИ  $=111,6–208,7$  — нормальный и ТЛИ  $>208,7$  — высокий уровень.

По данным однофакторного анализа (ОФА) для ОВ I группы достоверно значимыми оказались  $CD3+TILs$  (относительный риск (ОР) 0,894; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,813–0,983;  $p=0,021$ ),  $CD3+CD8+TILs$  (ОР 0,782; 95%ДИ 0,631–0,970;  $p=0,026$ ) и  $CD8+CD11b-CD28-TILs$  (ОР 0,935; 95%ДИ 0,885–0,989;  $p=0,018$ ), соответственно (рис. 1).

Для ВБП больных I группы достоверно значимыми оказались  $CD3+TILs$  (ОР 0,915; 95%ДИ 0,862–0,971;  $p=0,003$ ),  $CD3-CD16+CD56+TILs$  (ОР 1,195; 95%ДИ 1,042–1,369;  $p=0,011$ ), ТЛИ по диапазонам (ОР 0,21; 95%ДИ 0,06–0,72;  $p=0,013$ ),  $CD4+/CD8+iTILs$  (ОР 3,26; 95%ДИ 1,09–9,78;  $p=0,035$ ), соответственно (рис. 1, 2).

По данным однофакторного анализа для ОВ II группы достоверно значимыми оказались уровни нейтрофилов (ОР 1,33; 95%ДИ 1,08–1,65;  $p=0,008$ ), тромбоцитов (ОР 1,01; 95%ДИ 1,00–1,02;  $p=0,006$ ),  $CD3+CD19-$  (ОР 0,91; 95%ДИ 0,085–0,97;  $p=0,007$ ) и  $CD3-CD16+CD56+$  (ОР 1,09; 95%ДИ 1,02–1,16;  $p=0,007$ ) периферической крови, а также  $CD3-CD16+CD56+TILs$  (ОР 1,202; 95%ДИ 1,011–1,429;

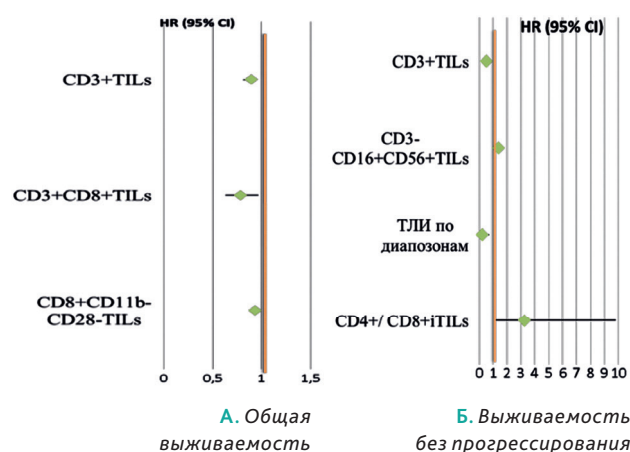
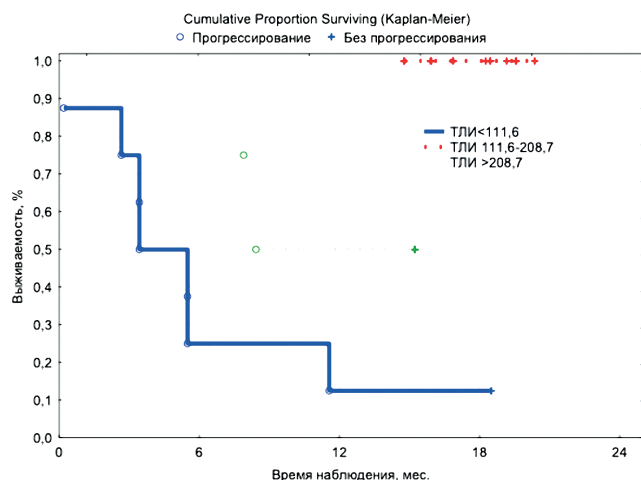


Рисунок 1. Величина рисков, влияющих на ОВ и ВБП у больных I группы.

# Собственные исследования

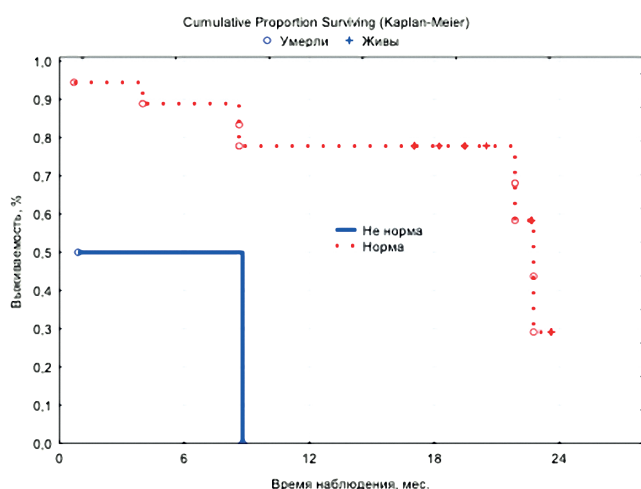


**Рисунок 2.** Влияние тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса на ВБП у больных I группы.

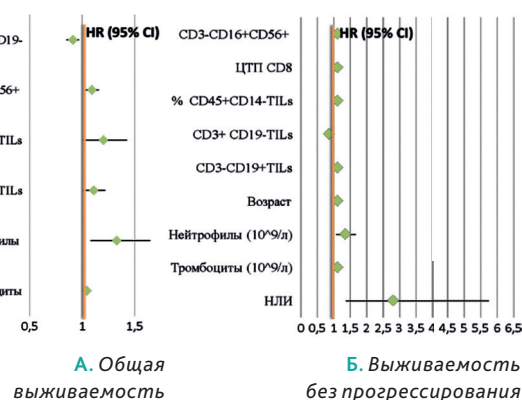
$p=0,037$ ) и  $CD3+CD16+CD56+TILs$  (ОР 1,112; 95%ДИ 1,012–1,221;  $p=0,027$ ) опухолевой ткани (рис. 3).

Для ВБП II группы достоверно значимыми оказались возраст пациентов (ОР 1,06; 95%ДИ 1,01–1,12;  $p=0,012$ ), уровень нейтрофилов (ОР 1,34; 95%ДИ 1,07–1,67;  $p=0,010$ ), тромбоцитов (ОР 1,01; 95%ДИ 1,01–1,02;  $p=0,0006$ ), НЛИ (ОР 2,80; 95%ДИ 1,36–5,75;  $p=0,005$ ),  $CD3-CD16+CD56+$  (ОР 1,05; 95%ДИ 1,01–1,10;  $p=0,023$ ) и ЦТПCD16 (ОР 1,06; 95%ДИ 1,01–1,11;  $p=0,018$ ) периферической крови, а также  $CD45+CD14-TILs$  (ОР 1,003; 95%ДИ 1,000–1,006;  $p=0,041$ ),  $CD3+CD19-TILs$  (ОР 0,952; 95%ДИ 0,908–0,998;  $p=0,041$ ),  $CD3-CD19+TILs$  (ОР 1,058; 95%ДИ 1,001–1,117;  $p=0,045$ ) опухолевой ткани (рис. 3–6).

Выполнение многофакторного регрессионного анализа по Коксу для ОВ I группы не позволило построить значимую математическую модель с независимыми факторами. Однако многофакторный регрессионный анализ по Коксу



**Рисунок 4.** Влияние уровня нейтрофилов (норма/не норма) на показатели выживаемости: А — ОВ; Б — ВБП у больных II группы

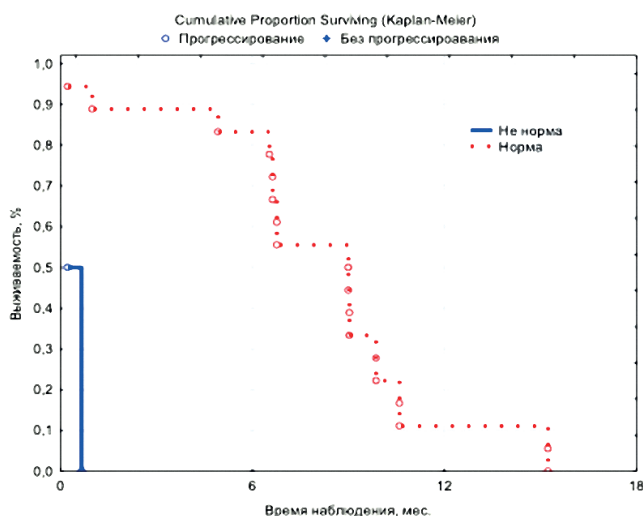


**Рисунок 3.** Величина рисков, влияющих на ОВ и ВБП у больных II группы.

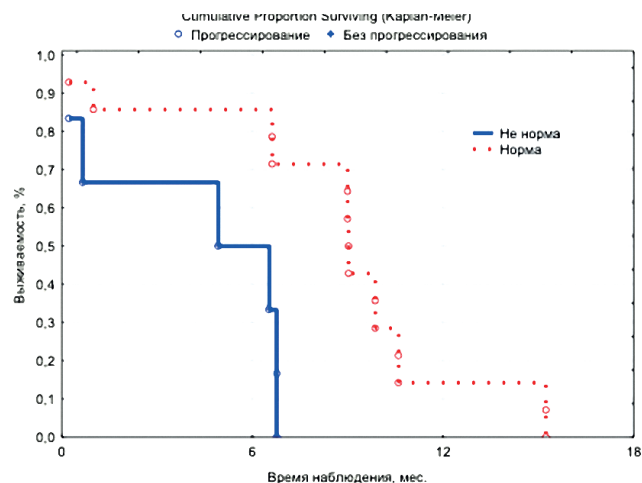
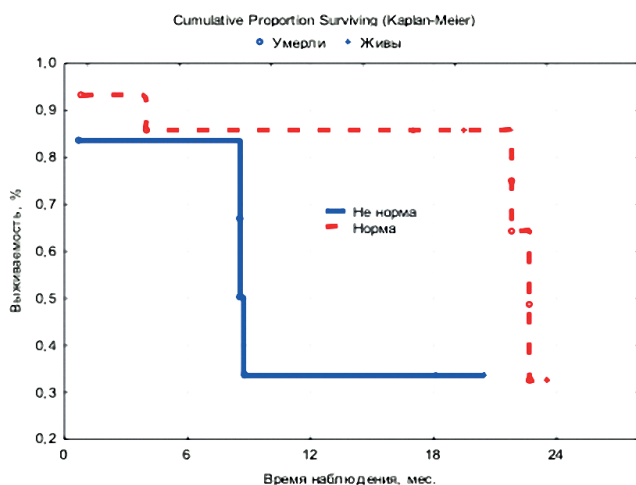
для ВБП показал, что увеличение относительного содержания Т-клеток ( $CD3+CD19-TILs$ ) является благоприятным фактором прогноза у больных I группы (ОР 0,865, 95% ДИ 0,782–0,957,  $p=0,005$ ). Напротив, повышение НК-клеток ( $CD3-CD16+CD56+TILs$ ) ухудшает показатель ВБП (ОР 1,382, 95% ДИ 1,087–1,758,  $p=0,008$ ).

Многофакторный регрессионный анализ по Коксу для ОВ II группы показал, что увеличение уровня нейтрофилов в периферической крови (ОР 1,64, 95% ДИ 1,12–2,40,  $p=0,011$ ), а также увеличение инфильтрации опухолевой ткани НК-клетками ( $CD3-CD16+CD56+TILs$ ) (ОР 1,42, 95%ДИ 1,06–1,89,  $p=0,017$ ) являются факторами неблагоприятного прогноза для ОВ у больных МРЖ.

Многофакторный регрессионный анализ по Коксу для ВБП II группы продемонстрировал, что увеличение возраста (ОР 1,106, 95%ДИ 1,020–1,199,  $p=0,015$ ), уровня нейтрофилов (ОР 1,714, 95%ДИ 1,063–2,764,  $p=0,027$ ) и тромбоцитов (ОР 1,017, 95%ДИ 1,006–1,029,  $p=0,003$ ) ухудшают показатель выживаемости без прогрессирования у больных МРЖ.



## Собственные исследования



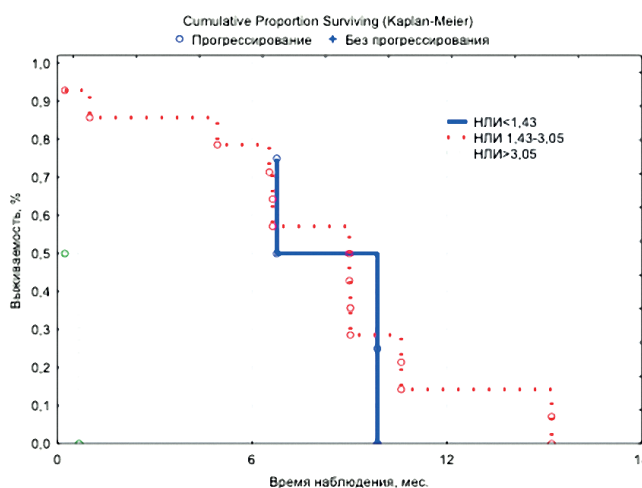
**Рисунок 5.** Влияние уровня тромбоцитов (норма/не норма) на показатели выживаемости:  
А — ОВ; Б — ВБП у больных II группы

## ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие злокачественной неоплазии является сложным процессом, зависящим от взаимодействия отдельных клеток в опухоли, микроокружения и иммунной системы, которые могут как стимулировать, так и подавлять рост и инвазию опухоли [12]. Результаты данного исследования, где содержание Т-клеток является фактором благоприятного прогноза для ОВ больных мРЖ, а увеличение НК-клеток ухудшает показатели ОВ и ВБП у больных мРЖ согласуются с исследованием Bass et al. [13]. Исследование сопряженности 2-х групп (Т-клеток и НК-клеток) 152 образцов периферической крови больных РЖ показало, что у пациентов группы Т-клеток в сравнении с группой НК-клеток значительно чаще наблюдается инвазия опухоли в пределах слизистой (T1) — 32,6% против 14,3% ( $p=0,03$ ) — и чаще диагностируется I стадия заболевания:

36,8% против 19%, ( $p=0,01$ ). У пациентов группы НК-клеток чаще наблюдаются метастазы в лимфатические узлы второго порядка — 38% против 17,6% ( $p=0,02$ ) — и отдаленные метастазы (19,5% против 4%,  $p=0,03$ ) в сравнении с противоположной группой [13]. С одной стороны, приведенные выше данные позволяют предположить, что существуют процессы взаиморегуляции между указанными направлениями дифференцировки предшественников Т-и НК-клеток. Возможно, подобный баланс является одним из механизмов адаптации при развитии стресс-реакции. С другой стороны, такая сопряженность может говорить об обратном: указанные клетки близки по происхождению, но их лимфопоэз идет независимо, поэтому факторы, вызывающие угнетение Т-клеток, не влияют на НК-клетки, которых продуцируется «нормальное» количество, и их становится «относительно» больше (и наоборот).

Согласно последним данным зарубежной литературы, НЛИ и ТЛИ могут являться информативными факторами прогноза течения РЖ в связи с обнаруженным их влиянием на ОВ пациентов. Так, по данным Mori et al., повышение значения НЛИ у пациентов с аденокарциномой желудка, получавших адъювантную химиотерапию, является фактором неблагоприятного прогноза, влияющим как на ОВ, так и на ВРВ [2]. Эти данные согласуются с результатами однофакторного анализа, где НЛИ явился негативным фактором прогноза для ВБП у больных мРЖ. С помощью метода построения ROC-кривой были определены границы с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности. Для нейтрофилов граница составила  $5 \times 10^9/\text{л}$ , а их количество напрямую коррелировала со стадией заболевания. Оказалось, что уровень нейтрофилов достигает своего максимума при III стадии болезни, а при I–II и IV стадиях показатели находятся в пределах  $3,48\text{--}3,63 \times 10^9/\text{л}$  ( $p=0,045$ ). Метод построения ROC-кривой определил границы с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности для тромбоцитов, что



**Рисунок 6.** Влияние нейтрофильно-лимфоцитарного индекса на ВБП у больных II группы.

## Собственные исследования

составило  $270 \times 10^9/\text{л}$ . При анализе ТЛИ было выявлено повышение его значения по мере прогрессирования заболевания. Так, значение ТЛИ при I–II стадиях РЖ составило 113, при IV — 154, ( $p=0,045$ ). Аналогичные результаты были получены при анализе данных 723 пациентов с аденокарциномой желудка или желудочно-пищеводного соединения и показали, что именно повышенный показатель ТЛИ является достоверным фактором прогноза течения заболевания, оказывающим влияние как на ОВ, так и на безрецидивную выживаемость [3].

TILs действуют как главные детерминанты иммунного ответа человека на опухолевые клетки. Считается, что степень инфильтрации TILs связана с контролем роста и метастазирования рака, а также с прогнозированием ответа на химиотерапию и лучевую терапию. Тем не менее, результаты исследований по их изучению при злокачественных опухолях молочной железы, пищевода и легких противоречивы [14–16]. В частности, из-за небольшого объема выборки и исследования различных подгрупп Т-клеток прогностическая роль TILs при РЖ еще не была полностью определена. Однако в мета-анализе 2017 года с включением более 30 исследований было выявлено, что повышение относительного содержания Т-клеток увеличивает ОВ (ОР 0,52, 95% ДИ 0,43–0,63,  $p=0,001$ ) [13]. Аналогичные результаты получены и в нашем исследовании. Медиана высокого процентного содержания Т-клеток коррелировала с ОВ и ВБП в обеих группах. При этом при выполнении многофакторного анализа по Коксу выявлена корреляция между уровнем Т-клеток и увеличением ВБП у пациентов с ранними и местно-распространенными формами РЖ (ОР 0,862, 95% ДИ 0,782–0,957,  $p=0,005$ ). При однофакторном исследовании отмечено влияние цитотоксических CD8 Т-лимфоцитов на показатель ОВ у пациентов 1-й группы (ОР 0,782, 95% ДИ 0,631–0,970,  $p=0,026$ ). Данные подтверждаются работами Lu et al., исследовавших роль CD3+CD8+TILs у пациентов РЖ после адъювантной химиотерапии, где их высокий уровень уменьшал риск прогрессирования (ОР 0,37, 95% ДИ 0,23–0,57,  $p=0,001$ ) [17].

В настоящее время ключевую роль в уклонении от иммунного надзора отводят регуляторным Т-клеткам. Они представляют собой разновидность Т-лимфоцитов с иммунорегуляторной способностью, которые могут ингибировать пролиферацию и секрецию цитокинов эффекторными Т-лимфоцитами. Ряд исследований подтвердил, что регуляторные CD8 клетки и NKT-клетки являются факторами неблагоприятного прогноза и коррелируют с прогрессированием заболевания при РЖ [18–20]. Например, анализ Т-регуляторных клеток ранее не леченных пациентов РЖ и контрольной группы выявил, что процентное содержание NKT-клеток в опухолях было значительно ниже, чем в неопухолевых тканях (18,1% против 26,5%,  $p<0,01$ ). Кроме этого, низкий уровень Т-регуляторных клеток прямо пропорционален клинической стадии заболевания, включая размер опухоли, инвазию опухоли и отдаленные метастазы [21]. Таким образом, эти данные позволяют предположить,

что уменьшение количества Т-регуляторных клеток связано с прогрессированием опухоли и снижением ОВ пациентов РЖ. Напротив, полученные результаты многофакторного анализа у пациентов мРЖ показали, что увеличение относительного содержания NKT-клеток является фактором неблагоприятного прогноза для ОВ (ОР 1,127, 95% ДИ 1,025–1,239,  $p=0,013$ ). Еще одним широко исследуемым показателем локального иммунитета являются NK-клетки. Считается, что естественная цитотоксичность, опосредованная NK-клетками, играет важную роль в ингибировании метастазирования опухолей, а снижение активности NK-клеток приводит к высокой частоте возникновения опухолей. Несмотря на убедительные данные экспериментальных исследований, роль NK-клеток в иммунологическом надзоре все еще плохо определена. В работе Takeuchi et al. при исследовании 156 пациентов РЖ II–III стадии выявлено, что 5-летняя ОВ была выше в группе больных, где процентное содержание их было выше (больше 25%,  $p=0,05$ ) [22]. Согласно многофакторным анализам, повышение уровня NK-клеток ухудшало ВБП у пациентов с ранними и местно-распространенными формами РЖ (ОР 1,382, 95% ДИ 1,087–1,758,  $p=0,008$ ) и ОВ у пациентов мРЖ (ОР 1,249, 95% ДИ 0,997–1,564,  $p=0,053$ ). Эти данные показали, что активность NK-клеток может быть связана с объемом и распространением опухоли. Например, измерение предоперационной активности NK-клеток может иметь значение для прогноза пациентов с локализованным РЖ и для последующего клинического лечения. Таким образом, у больных раком желудка увеличение уровня Т-клеток сопровождается увеличением ВБП, и, напротив, рост процентного содержания NK-клеток является фактором неблагоприятного прогноза. Для пациентов мРЖ с сохранением линейности соотношения основных иммунных клеток показатели локального иммунитета влияют как на ОВ, так и на ВБП. Увеличение процентного содержания NK-клеток и NKT-клеток коррелирует со снижением ОВ. В то же время, с увеличением возраста пациентов и степени инфильтрации опухолевой ткани лимфоцитами увеличивается вероятность прогрессирования заболевания. Соответственно, субпопуляции иммунокомпетентных клеток локального иммунитета играют особую роль при РЖ и приводят к различным исходам у пациентов.

Так как применение проточной цитометрии возможно лишь при условии проведения исследования в суспензии клеток, дальнейшее раздельное изучение интратуморального и стромального компонентов становится невозможным. Поскольку оба варианта TILs локализованы в опухолевой ткани, они представляют собой истинные TILs. Недавние исследования показали, что при оценке TILs следует учитывать состав и расположение иммунного инфильтрата, так как неясно, имеется ли взаимосвязь между расположением TILs и прогнозом заболевания. Соответственно, несмотря на компонент субъективного анализа метода иммуногистохимического окрашивания, данный способ оценивает пространственное расположе-

ние опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов. Наши данные согласуются с данными мета-анализа, включавшего 31 исследование и посвященного взаимосвязи плотности и распределения TILs с прогнозом при раке желудка. При анализе 484 образцов опухолевой ткани больных РЖ, выявлено позитивное влияние CD8+tTILs на ОВ, HR=0,71; 95% ДИ,  $p=0,029$ . В исследовании с включением более 1500 больных CD8+iTILs являются фактором благоприятного прогноза для ОВ, HR=0,73, 95%ДИ,  $p=0,001$  и ВБП HR=0,57, 95%ДИ,  $p=0,029$ , соответственно. При этом, статистически значимого влияния CD4+TILs вне зависимости от распределения на показатели выживаемости не найдено [13]. Соответственно, важным этапом в разработке новых терапевтических агентов стало понимание роли прогностических и предиктивных факторов,

включая значение субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток и биологии опухоли. Несмотря на то, что клинические факторы прогноза для РЖ изучаются уже достаточно долго, механизмы блокирования противоопухолевых иммуносупрессивных путей и пути стимулирования локального иммунного ответа остаются не до конца изученными. Становится очевидным, что время, когда главенствующую роль в тактике лечения пациента имели клинические характеристики опухоли, остается в прошлом.

Полученные нами результаты свидетельствуют о возможности использования показателей клеточного иммунитета опухолевой ткани, системного иммунитета и воспалительного ответа у больных РЖ в качестве дополнительных прогностических маркеров оценки ВБП и ОВ.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гулноз Г. Хакимова**, к. м. н., врач-онколог отделения химиотерапии Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного Научно-практического Медицинского Центра Онкологии и Радиологии, Ташкент, Узбекистан, e-mail: hgg\_doc@mail.ru.

**Алексей А. Трякин**, д. м. н., заведующий онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Татьяна Н. Заботина**, д. б. н., заведующий отделением клиничко-лабораторной диагностики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Шахноз Г. Хакимова**, к. м. н., Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан, отделение реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-4-5-15

**For citation:** Khakimova G.G., Tryakin A.A., Zabolina T.N., Khakimova Sh.G. Comprehensive assessment of the systemic and local immunity, inflammatory factors and clinical indicators in patients with gastric cancer. Malignant Tumours. 2020; 10 (4), 5–15 (In Russ.)

## COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE SYSTEMIC AND LOCAL IMMUNITY, INFLAMMATORY FACTORS AND CLINICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

G. G. Khakimova<sup>1,2</sup>, A. A. Tryakin<sup>3</sup>, T. N. Zabolina<sup>3</sup>, Sh. G. Khakimova<sup>1,4</sup>

1. Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

2. Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

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

4. P. Herten Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

### Abstract:

**Objective.** To study the state of cellular immunity and local immunity in patients with gastric adenocarcinoma.

**Materials and methods.** From 2017 to 2018 45 primary patients with gastric adenocarcinoma (25 — with stages I–III, 20 — with stage IV) received surgical/combined treatment or chemotherapy at the Blokhin Scientific Research Center of Oncology, respectively. Peripheral blood and tumor tissue were collected before starting treatment. The percentage of the degree of infiltration of tumor tissue by lymphocytes (CD45+CD14-TILs) was assessed by flow

## Собственные исследования

cytometry: T-cells (CD3+CD19-TILs), B-cells (CD3-CD19+TILs), NK-cells (CD3-CD16+CD56+TILs), effector cells CD16 and CD8 and their cytotoxic potential (CD16+Perforin+TILs, CD16CTPTILs), (CD8+Perforin+TILs; CD8CTPTILs); subpopulations of regulatory T-cells — NKT-cells (CD3+CD16+CD56+TILs), regulatory CD4-cells (CD4+CD25+CD127-TILs) and CD8 (CD8+CD11b-CD28-TILs) and parameters of systemic immunity. Intratumoral and stromal subpopulations of CD4+TILs, CD8+TILs, CD4+/CD8+TILs ratios were studied by immunohistochemistry. Also, the cellular composition of peripheral blood was investigated. The prognostic significance of immune cells, inflammation factors (neutrophil-lymphocyte index, platelet-lymphocyte index) and clinical characteristics (patient's age (both by years and by groups: up to 45 years, 46–60 years, over 60 years), disease stage, differentiation (G), Lauren type and MSI status were evaluated for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

**Results.** The factor of a favorable prognosis for PFS in patients with local and locally advanced forms of gastric cancer was an increase in the number of CD3+CD19-TILs (HR0.865, 95 %CI 0.782–0.957,  $p = 0.005$ ), and for poor prognosis — an increase in NK-cells; HR1.382, 95 %CI 1.087–1.758,  $p = 0.008$ . There was a negative effect of the relative content of NK-cells, an increase in the level of neutrophils in the peripheral blood on the OS of patients with metastatic GC (HR1.42, 95 %CI 1.06–1.89,  $p = 0.017$  and HR1.64, 95 %CI 1.12–2.40,  $p = 0.011$ ). At the same time, an increase in the age of patients, the level of neutrophils and platelets (HR1.106, 95 %CI 1.002–1.199,  $p = 0.015$ ; HR1.714, 95 %CI 1.063–2.764,  $p = 0.027$  and HR1.017, 95 %CI 1.006–1.029,  $p = 0.003$ ) reduce PFS in patients with metastatic gastric cancer.

**Conclusion.** Indicators of local immunity, the cellular composition of peripheral blood, characterizing the systemic inflammatory response, as well as indicators of systemic immunity can serve as additional prognostic factors in gastric cancer.

**Key words:** gastric adenocarcinoma; cellular immunity; local immunity; subpopulation of lymphocytes; neutrophil-lymphocyte index; platelet-lymphocyte index.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Gulnoz G. Khakimova**, MD, PhD, oncologist, Department of the Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan, e-mail: hgg.doc@mail.ru

**Alexey A. Tryakin**, MD, PhD, DSc, Head of the Oncology Department Drug Methods of Treatment (chemotherapy) № 2 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Tatyana N. Zabolina**, MD, DSC Biol, Head of the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Shakhnoz G. Khakimova**, MD, PhD, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan, Department of Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery, P. Herten Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Бережная Н. М. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения. Онкология. 2009; 1 (2): 86–93.
2. Mantovani A. et al. Tumor immunity: effector response to tumor and role of the microenvironment. *Lancet* 2008; 371 (9614): 771–83.
3. Тупицын Н. Н. Иммунофенотип рака молочной железы. В кн.: Рак молочной железы. Под ред. Н. Е. Кушлинского, С. М. Портного, К. П. Лактионова. М.: Издательство РАМН, 2005; с. 174–97.
4. Balch C., Riley L., Bae T. et al. Patterns of human tumor infiltrating lymphocytes in 120 human cancers. *Arch Surg* 1990; 125 (2): 200–5.
5. Galon J., Pages F. et al. Cancer classification using the immunoscore: a worldwide task force. *J Transl Med* 2012; 10: 205.
6. Zamarron B. F., Chen W. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression. *Int J Biol Sci.* 2011; 7 (5): 651–658.
7. Ruffell B., DeNardo D. G., Affara N. I. et al. Lymphocytes in cancer development: polarization towards protumor immunity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010; 21: 3–10.
8. Shen Z., Zhou S., Wang Y. et al. Higher intratumoral infiltrated Foxp3+ Treg numbers and Foxp3+/C8+ ratio are associated with adverse prognosis in resectable gastric cancer. *J Cancer Res Clin. Oncol.* 2010; 136:1585–1595.

9. Mori M., Shuto K., Kosugi C. et al. An increase in the neutrophil to lymphocyte ratio during adjuvant chemotherapy indicates a poor prognosis in patients with stage II or III gastric cancer. *BMC Cancer*. 2018;18 (1):1261.
10. Passardi A., Scarpi E., Cavanna L. et al. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 2016;7 (22):33210–9. DOI: 10.18632/oncotarget. 8901.
11. Gunaldi M., Goksu S., Erdem D. et al. Prognostic impact of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in patients with gastric cancer: a multicenter study. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8 (4):5937–42.
12. Zheng X., Song X., Shao Y. et al. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8. 10.18632/oncotarget. 18065.
13. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014; 513: 202–209.
14. Müller P., Rothschild S. I., Arnold W. et al. Metastatic spread in patients with non-small cell lung cancer is associated with a reduced density of tumor-infiltrating T cells. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65: 1–1.
15. Kollmann D., Ignatova D., Jedamzik J. et al. Expression of programmed cell death protein 1 by tumor-infiltrating lymphocytes and tumor cells is associated with advanced tumor stage in patients with esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2698–706.
16. Huszno J., Nożyńska E. Z., Lange D. et al. The association of tumor lymphocyte infiltration with clinicopathological factors and survival in breast cancer. *Pol J Pathol* 2017; 68: 26–32.
17. Lu J., Xu Y., Wu Y. et al. Tumor-infiltrating CD8+ T cells combined with tumor-associated CD68+ macrophages predict postoperative prognosis and adjuvant chemotherapy benefit in resected gastric cancer. *BMC Cancer* 2019; 920 (19).
18. Ebihara T., Sakai N., Koyama S. Suppression by sorted CD8+ CD11b-cells from T-cell growth factor-activated peripheral blood lymphocytes on cytolytic activity against tumor in patients with gastric carcinoma. *Eur J of Cancer* 1991; 27 (12): 1654–7 / 19. Hou J., Yu Z., Xiang R. et al. Correlation between infiltration of FOXP3+ regulatory T cells and expression of B7-H1 in the tumor tissues of gastric cancer. *Exp Molecular Pathol* 2014; 96 (3): 284–91.
20. Yuan X. L., Chen L., Li M-X. et al. Elevated expression of Foxp3 in tumor-infiltrating Treg cells suppresses T-cell proliferation and contributes to gastric cancer progression in a COX -2-dependent manner. *Clin Immunol* 2010; 134 (3): 277–88.
21. Peng L. S., Mao F. Y., Zhao Y. L. et al. Altered phenotypic and functional characteristics of CD3+ CD56+ NKT-like cells in human gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7 (34): 55222–30. DOI: 10.18632/oncotarget. 10484
22. Takeuchi H., Maehara Y., Tokunaga E. et al. Prognostic Significance of Natural Killer Cell Activity in Patients With Gastric Carcinoma: A Multivariate Analysis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (2): 574–8.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-4-16-20

**Цитирование:** Курченкова О.В., Важенин А.В., Харламова У.В., Абдалов А.О., Бастриков О.Ю., Самодуров С.И. Ассоциация злокачественных новообразований и нарушения трофологического статуса у пациентов паллиативного профиля. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (4) 16–20

## АССОЦИАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И НАРУШЕНИЯ ТРОФОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ ПАЛЛИАТИВНОГО ПРОФИЛЯ

О.В. Курченкова<sup>1</sup>, А.В. Важенин<sup>1,2</sup>, У.В. Харламова<sup>1,2</sup>, А.О. Абдалов<sup>1</sup>, О.Ю. Бастриков<sup>2,3</sup>, С.И. Самодуров<sup>2</sup>

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

2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

3. МАУЗ ОЗП «Городская клиническая больница № 8», Челябинск, Россия

**Резюме:** Недостаточное питание относится к одним из наиболее распространенных нарушений, отмечающихся у пациентов, находящихся на лечении по поводу различных заболеваний. У онкологических пациентов паллиативного профиля в сравнении с пациентами без злокачественных новообразований достоверно чаще выявлялась анемия, лимфопения, снижение скорости клубочковой фильтрации, выявлена тенденция к более низкому уровню альбумина. Выявлено достоверное снижение показателя PNI (прогностический нутритивный индекс), индекса массы тела (ИМТ), окружности плеча, толщины кожно-жировой складки лопатки и плеча, тенденцию к снижению общей массы тела у пациентов со злокачественными новообразованиями паллиативного профиля. Проведение логистического регрессионного анализа выявило взаимосвязь между наличием злокачественной опухоли у пациентов паллиативного профиля и наличием нарушений трофологического статуса: PNI ( $\beta = -0,37$ ,  $p = 0,021$ ), вес ( $\beta = -0,41$ ,  $p = 0,001$ ), ИМТ ( $\beta = -0,36$ ,  $p = 0,001$ ), окружность плеча ( $\beta = -0,65$ ,  $p = 0,001$ ), толщина кожно-жировой складки лопатки ( $\beta = -0,66$ ,  $p = 0,001$ ).

**Ключевые слова:** нутритивный статус, злокачественные новообразования, паллиативная помощь.

### ВВЕДЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что более 50% больных, госпитализированных в стационары различного профиля, в том числе и онкологического, имеют значительные нутритивные нарушения в результате недостаточного питания или вследствие хронических заболеваний [1–3]. Нарушения питания имеют важное клиническое значение в отношении развития, течения и исхода заболевания: недостаточность питания является независимым фактором риска госпитальной и отдаленной (в течение не менее одного года) летальности, сопровождается повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, ухудшением качества жизни [4,5].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязь наличия злокачественного новообразования и параметров нутритивного статуса у пациентов паллиативного профиля.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе отделения паллиативной медицинской помощи ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинска обследовано 74 онкологических пациента паллиативного профиля: 26 (35,1%) мужчин и 48 (64,9%) женщин; возраст пациентов составил 61 год (54–67 лет). Структура ЗНО в зависимости от локализации была представлена следующим образом: C18 — 2,7%, C15 — 5,41%, C16 — 2,7%, C17 — 2,7%, C20 — 5,4%, C25 — 5,4%, C34 — 16,3%, C49 — 2,7%, C50 — 16,3%, C53 — 10,8%, C54 — 10,8%, C56 — 5,4%, C61 — 5,4%, C64 — 2,7%, C76 — 2,7%, C89 — 2,7%.

Группу сравнения составили 53 пациента (средний возраст 68 лет — от 60,5 до 79,5 лет) с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) без злокачественных новообразований (ЗНО), из них 25 (47,2%) мужчин и 28 (52,8%) женщин с хронической сердечной недостаточностью, обследованных на базе кардиологического отделения МАУЗ ОЗП ГКБ № 8 г. Челябинска. По соотношению стадий хронической сердечной недостаточности по Стражеско–Василенко: IIA стадией — 18 чел. (33,9%), IIB стадией — 24 чел. (45,3%), III стадией — 11 чел. (20,8%). По соотношению функционального класса (ФК) NYHA:

1 ФК не выявлен ни у одного пациента, 2 ФК — 8 больных (15,1%), 3 ФК — 24 человека (45,3%), 4 ФК — 21 пациент (39,6%). На долю ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) по Симпсону приходилось 12 чел. (22,6%), с промежуточной ФВ — 19 чел. (35,8%), сниженной ФВ — 22 чел. (41,6%). Выживаемость больных с ХСН остается крайне низкой, составляя 50 и 10% в течение 5 и 10 лет, соответственно [6]. Не поддающиеся лечению симптомы на терминальной стадии заболевания, распространенность трофологических нарушений, потребность в общении и поддержке близкого окружения объединяют больных с ХСН и онкологическими заболеваниями [7].

Все пациенты прошли лабораторно-инструментальное обследование в рамках утвержденных стандартов оказания специализированной медицинской помощи.

Пациентам был определен индекс Карновского (ECOG) [8].

Всем обследуемым проводилась интегральная оценка нутритивного статуса. Комплексная оценка антропометрических показателей включала: измерение индекса массы тела по формуле  $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$ ; измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и расчёт их соотношения ОТ/ОБ; калиперометрический метод определения жировой ткани и тощей массы тела по методу Durnin–Womersley в стандартных точках с помощью калипера (адипометра).

Производились расчеты: тощей массы тела (ТМТ) по формуле  $ТМТ \text{ (кг)} = 0,029 \times \text{фактическая экскреция креатинина} + 7,39$ ; прогностического нутритивного индекса (PNI)  $= 10 \times \text{альбумин сыворотки (г/дл)} + 0,005 \times \text{число лимфоцитов}$ .

Статистическая обработка материала проводилась при помощи лицензионного пакета программ IBM SPSS Statistics 17.0 (США). При нормальном законе распределения признака в выборке количественные значения представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха (Me; 25–75%). Качественные признаки описаны абсолютными и относительными частотами с оценкой межгрупповых различий с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а при ожидаемых частотах менее 5 — с помощью точного двустороннего теста Фишера. Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием согласия Колмогорова–Смирнова. Так как закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различий двух независимых выборок проверяли по U-критерию Манна–Уитни, более двух — по H-критерию Краскала–Уоллеса. Для оценки сопряженности процессов использовали корреляционный анализ с определением коэффициентов ранговой корреляции Спирмана (r). Для суждения о том, какие из независимых предикторов оказывают наибольшее влияние на зависимые переменные, проводился логистический регрессионный анализ. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался как равный 0,05 или менее.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно табл. 1, значимых различий в частоте ХНИЗ в обследуемых группах не выявлено. Вместе с тем у онкологических пациентов паллиативного профиля в сравнении с пациентами без ЗНО достоверно чаще выявлялась анемия, лимфопения, снижение скорости клубочковой фильтрации, выявлена тенденция к более низкому уровню альбумина. Пациенты обследуемых групп обладали высоким статусом по ECOG. Однако паллиативные онкологические больные демонстрировали более высокие значения индекса Карновского ( $p = 0,003$ ). Все пациенты с ЗНО получали не менее 3 линий противоопухолевой лекарственной терапии. На момент включения в исследование данной категории пациентов специальная терапия по поводу ЗНО не проводилась.

Оценка калиперометрических показателей и компонентного состава тела выявила достоверное снижение показателя PNI, ИМТ, длины окружности плеча, толщины кожно-жировой складки (ТКЖС) лопатки, ТКЖС плеча, тенденцию к снижению тощей массы тела у пациентов с ЗНО паллиативного профиля. Достоверных различий показателей ТКЖС живота, ТКЖС бедра в обследуемых группах не выявлено.

Проведение логистического регрессионного анализа выявило взаимосвязь между наличием ЗНО у пациентов паллиативного профиля и наличием нарушений трофологического статуса: PNI ( $\beta = -0,37$ ,  $p = 0,021$ ), вес ( $\beta = -0,41$ ,  $p = 0,001$ ), ИМТ ( $\beta = -0,36$ ,  $p = 0,001$ ), окружность плеча ( $\beta = -0,65$ ,  $p = 0,001$ ), ТКЖС лопатки ( $\beta = -0,66$ ,  $p = 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Недостаточное питание относится к одним из наиболее распространенных нарушений, отмечающихся у пациентов, находящихся на лечении по поводу различных заболеваний [9–11]. Пациенты паллиативного профиля с ЗНО в сравнении с больными терапевтического профиля демонстрировали достоверное снижение показателя PNI, ИМТ, окружности плеча, ТКЖС лопатки, ТКЖС плеча, тенденцию к снижению тощей массы.

Тенденция к уменьшению тощей массы тела в указанной когорте может свидетельствовать о развитии синдрома гиперметаболизма (белково-энергетической недостаточности). Протеолиз скелетной мускулатуры в условиях гиперметаболизма сопровождается снижением уровня аминокислот до 40% от нормальных значений, а также потерей общего объема мышечной массы на 15% [12]. Таким образом, гиперметаболизм при наличии опухолевого процесса может приводить к постепенному истощению депо нутриентов, а персистирующая симптоматика (боль, тошнота и рвота, гастростаз) становится причиной нарушений питания.

Достоверных различий показателей ТКЖС живота, ТКЖС бедра в обследуемых группах не выявлено. Отсут-

## Собственные исследования

**Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика пациентов в зависимости от наличия злокачественного новообразования

| Характеристики                    | Пациенты с ЗНО    | Пациенты без ЗНО    | p     |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------|-------|
| Возраст, лет                      | 61 [54,0;67,0]    | 68 [60,5;79,5]      | 0,659 |
| ГБ, %                             | 62,2              | 69,8                | 0,376 |
| СД, %                             | 21,6              | 18,9                | 0,548 |
| ХОБЛ, %                           | 10,8              | 13,2                | 0,603 |
| ХБП, %                            | 24,3              | 22,6                | 0,467 |
| ЯБ, %                             | 8,1               | 9,4                 | 0,761 |
| Анемия, %                         | 37,8              | 28,3                | 0,032 |
| ЕСОС                              | 2 [2;2]           | 1 [1;2]             | 0,003 |
| Гемоглобин, г/л                   | 95,0 [81,5;108,3] | 125,0 [107,0;150,3] | 0,023 |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 1,77 [1,05;19,7]  | 2,1 [1,3;2,5]       | 0,041 |
| Лимфоциты, %                      | 18,0 [14,5;26,2]  | 29,8 [23,3;38,2]    | 0,012 |
| Альбумин, г/л                     | 33,4 [28,9;40,0]  | 37,5 [35,8;39,0]    | 0,07  |
| Мочевина, ммоль/л                 | 6,3 [4,4;8,2]     | 4,8 [4,5;6,9]       | 0,121 |
| Креатинин, мкмоль/л               | 84,0 [72,0;104,0] | 75,0 [56,0;91,5]    | 0,041 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>   | 66,52 [52,7;81,6] | 80,0 [72,8;92,3]    | 0,021 |

**Примечание:** ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП — хроническая болезнь почек; ЯБ — язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

ствие соотношений между антропометрическими (ИМТ), калиперометрическими показателями (ТКЖС) и питательным статусом говорит о несогласованности вышеуказанных параметров.

В ходе исследования выявлено, что наличие злокачественного заболевания усугубляет трофологические нарушения. Известно, что нутритивная недостаточность является актуальной проблемой современной онкологии. Ключевую роль в истощении играют интоксикационный синдром, дисфагические (снижение аппетита, извращение вкусовых свойств пищи) и диспептические расстройства, развитие депрессии, хронический болевой синдром. Белковый обмен у раковых больных ускорен, деградация белков превалирует над белковым синтезом, что ведет к потере азотсодержащих компонентов организма. Специфиче-

**Таблица 2.** Оценка компонентного состава тела в зависимости от наличия ЗНО

| Характеристики         | Пациенты с ЗНО    | Пациенты без ЗНО | p     |
|------------------------|-------------------|------------------|-------|
| Тощая масса, кг        | 9,54 [8,0;10,2]   | 10,1 [9,7;10,6]  | 0,051 |
| PNI                    | 34,31 [28,3;38,5] | 37,7 [36,0;41,2] | 0,012 |
| Вес, кг                | 67,0 [53,0;76,0]  | 82,0 [75,0;90,5] | 0,001 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 24,7 [20,5;30,4]  | 29,1 [26,4;32,2] | 0,021 |
| Окружность плеча, мм   | 31 [24,0;35,25]   | 35,0 [30,0;42,0] | 0,042 |
| ТКЖС лопатки, мм       | 19,0 [10,0;20,0]  | 35,0 [30,0;44,0] | 0,001 |
| ТКЖС плеча, мм         | 15,0 [10,0;25,0]  | 26,0 [19,5;33,0] | 0,014 |
| ТКЖС живота, мм        | 30,0 [14,3;30,0]  | 29,0 [23,0;36,0] | 0,241 |
| ТКЖС бедра, мм         | 28,0 [14,3;30,0]  | 27,0 [22,5;32,5] | 0,325 |

**Примечание:** PNI — прогностический нутритивный индекс; ИМТ — индекс массы тела; ТКЖС — толщина кожно-жировой складки.

ское противоопухолевое лечение углубляет имеющиеся расстройства питания и всегда способствует развитию значительной трофической недостаточности у ранее неистощенных больных [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У онкологических пациентов паллиативного профиля в сравнении с пациентами без ЗНО достоверно чаще выявлялись трофологические нарушения, проявляющиеся лимфопенией, гипоальбуминемией, уменьшением прогностического нутритивного индекса. Соматометрические проявления нутритивной недостаточности характеризовались снижением индекса массы тела, окружности плеча, толщины кожно-жировой складки лопатки, плеча, тощей массы тела у пациентов с ЗНО паллиативного профиля. В ходе исследования выявлено, что наличие злокачественного заболевания усугубляет трофологические нарушения. Полученные данные акцентируют внимание на проблеме питательной недостаточности паллиативных онкологических больных, необходимости коррекции нутритивной недостаточности не только на госпитальном, но и амбулаторном и домашнем этапах лечения.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ольга В. Курченкова**, врач-онколог, заведующий отделением ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия, e-mail: 89080812061@mail.ru

**Андрей В. Важенин**, д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия, e-mail: vav222@mail.ru

**Ульяна В. Харламова**, д. м. н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава

России, врач-терапевт отделения паллиативной медицинской помощи ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия, e-mail: top120@yandex.ru

**Александр О. Абдалов**, врач-онколог отделения паллиативной медицинской помощи ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия, e-mail: abdaloff@mail.ru

**Олег Ю. Бастриков**, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-кардиолог МАУЗ ОЗП «Городская клиническая больница № 8», Челябинск, Россия, e-mail: obastrikov@yandex.ru

**Стефан И. Самодуров**, обучающийся ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия, e-mail: mrstefan656@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-4-16-20

**For citation:** Kurchenkova O.V., Vazhenin A.V., Harlamova U.V., Abdalov A.O., Bastrikov O.Yu., Samodurov S.I. Association of malignant neoplasms and impaired nutritional status in patients receiving palliative care. *Malignant Tumours*. 2020;10 (4) 16–20 (In Russ.)

## ASSOCIATION OF MALIGNANT NEOPLASMS AND IMPAIRED NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS RECEIVING PALLIATIVE CARE

O. V. Kurchenkova<sup>1</sup>, A. V. Vazhenin<sup>1,2</sup>, U. V. Harlamova<sup>1,2</sup>, A. O. Abdalov<sup>1</sup>, O. Yu. Bastrikov<sup>2,3</sup>, S. I. Samodurov<sup>2</sup>

1. Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

2. South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

3. City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk, Russia

**Resume:** Malnutrition is one of the most common disorders observed in patients who are being treated for various diseases. In cancer patients with a palliative profile, compared with patients without malignant neoplasms, anemia, lymphopenia, decreased glomerular filtration rate were significantly more often detected, and a tendency to lower albumin levels was revealed. There was a significant decrease in PNI, BMI, shoulder circumference, thickness of the skin-fat fold of the scapula and shoulder, and a tendency to reduce lean body weight in patients with palliative malignancies. The logistic regression analysis revealed the relationship between the presence of a malignant tumor in palliative patients and the presence of trophic status disorders: PNI ( $\beta = -0.37$ ,  $p = 0.021$ ), weight ( $\beta = -0.41$ ,  $p = 0.001$ ), BMI ( $\beta = -0.36$ ,  $p = 0.001$ ), shoulder circumference ( $\beta = -0.65$ ,  $p = 0.001$ ), thickness of the scapular skin-fat fold ( $\beta = -0.66$ ,  $p = 0.001$ ).

**Key words:** nutritional status, malignant neoplasms, palliative care

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Olga V. Kurchenkova**, Oncologist, Head of the Department, Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia, e-mail: 89080812061@mail.ru

**Andrey V. Vazhenin**, MD, PhD, DSc, Prof., Honoured Doctor of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Oncology, Radiation Diagnostics, and Radiation Therapy, South Ural State, Chelyabinsk, Russia, e-mail: vav222@mail.ru

**Ulyana V. Harlamova**, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Life Safety, Disaster Medicine, Ambulance and Emergency Medical Care, South Ural State Medical University, Internal Medicine Physician, Department of Palliative Care, Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia, e-mail: top120@yandex.ru

**Aleksandr O. Abdalov**, Oncologist, Palliative Care Department, Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia, e-mail: abdaloff@mail.ru

**Oleg Yu. Bastrikov**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University, Cardiologist, City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk, Russia, e-mail: obastrikov@yandex.ru

**Stefan I. Samodurov**, medical student, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: mrstefan656@gmail.com

## Собственные исследования

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бабков О. В. Нутриционная поддержка больных колоректальным раком, осложненным перифокальным инфильтратом и абсцессом / Бабков О. В., Рудаков Д. А., Луфт В. М., Захаренко А. А., и др. // Российский биомедицинский журнал.— 2014.— Т. 15, № 1.— С. 1–7.
2. Бастриков О. Ю. Оценка нутритивного статуса у пациентов с симптомами сердечной недостаточности / Бастриков О. Ю., Харламова У. В., Захарова А. И., Припадчев Е. А., Шахов С. А. // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).— 2020.— Т. 5, № 4.— С. 14–20.
3. Снеговой А. В. Практические рекомендации по нутритивной поддержке у онкологических больных / Снеговой А. В., Бесова Н. С., Веселов А. В., и др. // Злокачественные опухоли.— 2016 — № 4 (S2).— С. 434–450.
4. Sargento L. The Importance of Assessing Nutritional Status in Elderly Patients with Heart Failure / Sargento, L., Longo, S., Lousada, N., & dos Reis, R. P. // Current Heart Failure Reports.— 2014.— Vol. 11, № 2.— P. 220–226.
5. Narumi T. The prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure / Narumi T., Arimoto T., Funayama A. et al. // Journal of Cardiology.— 2013.— Vol. 62, № 5.— P. 307–313.
6. Pazos-López P. The causes, consequences, and treatment of left or right heart failure. / Pazos-López P., Peteiro-Vázquez J., García-Campos A. et al. // Vascular Health and Risk Management 2011.— Vol. 7.— P. 237–254.
7. Ларина В. Н. Современные тенденции и возможности оказания паллиативной медицинской помощи при хронической сердечной недостаточности. / Ларина В. Н., Чукаева И. И., Ларин В. Г. // Кардиология.— 2019.— Т. 59, № 1.— С. 84–92.
8. de Kock I. Conversion of Karnofsky performance status (KPS) and eastern cooperative oncology group performance status (ECOG) to palliative performance scale (PPS), and the interchangeability of PPS and KPS in prognostic tools. / J de Kock I., Mirhosseini M., Lau F. et al. // Journal of palliative care.— 2013.— Vol. 29.— P. 163–169.
9. Макеева Т. К. Трофологический статус больных раком желудка / Макеева Т. К., Галкин, А. А. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.— 2008.— № 1.— С. 105–117.
10. Gastelurrutia P. Usefulness of Body Mass Index to Characterize Nutritional Status in Patients With Heart Failure. / Gastelurrutia P., Lupón J., Domingo M. et al. // The American Journal of Cardiology.— 2011.— Vol. 108, № 8.— P. 1166–1170.
11. Харламова У. В. Показатели нутритивного статуса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек / Харламова У. В., Бастриков О. Ю. // Нефрология и Диализ.— 2019.— Т. 21, № 4.— С. 491–492.
12. Skipworth J. R. The use of nasojejunal nutrition on patients with chronic pancreatitis / Skipworth J. R., Raptis D. A., Wijesuriya S. // Journal of the pancreas.— 2011.— Vol. 12.— P. 574–580.
13. Nitenberg G. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas / Nitenberg G., Raynard B. // Critical Reviews in Oncology / Hematology.— 2000.— Vol. 34, № 3.— P. 137–168.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-4-21-29

**Цитирование:** Тимофеев И.В. Ниволумаб: 5 лет со дня международной регистрации иммунотерапии метастатического рака почки. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (4), 21–29

## НИВОЛУМАБ: 5 ЛЕТ СО ДНЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ РЕГИСТРАЦИИ ИММУНОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ

И.В. Тимофеев

*Институт онкологии Хадасса, Москва, Россия*

**Резюме:** Пять лет назад, 23 ноября 2015 года, Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило ниволумаб для лечения метастатического почечно-клеточного рака, открыв, тем самым, новую эру иммунотерапии этой опухоли. Целью настоящего обзора является систематизация накопленных результатов исследований ниволумаба в монотерапии и в комбинациях.

**Ключевые слова:** ниволумаб, почечно-клеточный рак, метастазы

### ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточный рак (ПКР) наравне с меланомой традиционно считается моделью для изучения новых подходов иммунотерапии. С одной стороны, опухоле-ассоциированные антигены, находящиеся на клетках рака почки, активируют специфический иммунитет [1]. С другой стороны, система регуляторных механизмов приводит к иммуносупрессии и дезактивации развивающегося противоопухолевого ответа [2,3]. Ранее было показано, что наличие иммунных контрольных точек обуславливает агрессивный фенотип ПКР. В частности, экспрессия рецепторов программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка (CTLA-4) на клетках, как первичной опухоли почки, так и метастазов, приводит к худшим показателям общей выживаемости больных метастатическим ПКР [4–6]. Также были описаны два агрессивных фенотипа, связанных с лимфоцитами: CD8 + PD-1 + Tim-3 + Lag-3 и CD25 + CD127-Foxp3 + / Helios + GTR + [7]. Примечательно, что чем больше контрольных точек задействовано, тем агрессивнее течение болезни. Еще в 2009 году Blackburn с соавторами показали, что в отсутствие иммуносупрессорных молекул лимфоцит продуцирует большие количества интерферона-гамма и фактора некроза опухоли, свидетельствующие об активности иммунной клетки [8]. При включении двух контрольных точек активность лимфоцита снижается в 2 раза по сравнению с одной и в 3 раза по сравнению с лимфоцитом без инициированных контрольных точек. Различия в продукции интерферона лимфоцитом между двумя и тремя активными контрольными точками уже достоверно не определяются. Следовательно, можно предположить, что блокада двух контрольных точек является принци-

пиально значимой для активации иммунной системы. На конгрессе ESMO 2020 были представлены новые данные о влиянии «иммунного фенотипа опухоли», состоящего из высокого числа Т-лимфоцитов и небольшого числа ангиогенных и стромальных факторов, на активацию иммунной системы и эффективность ее стимуляции [9].

Еще в 2000-х годах предполагалось, что комбинация двух иммунных препаратов — в то время цитокинов — позволит увеличить общую эффективность лечения [10]. В исследованиях предпринимались неоднократные попытки сочетать интерферон и интерлейкин-2 в различных режимах, однако результаты зачастую оказывались настолько противоречивыми, что монотерапия цитокинами так и осталась стандартом того времени [11]. Вторым направлением было изучение комбинаций цитокинов, колониестимулирующих факторов с вакцинами, что тоже не привело к значимому результату [12].

Спустя десятилетие иммунотерапия сделала новый виток: появились ингибиторы контрольных точек, блокирующие рецепторы-супрессоры или их лиганды на лимфоцитах и опухолевых клетках. Вместе с тем, появились надежды на комбинации нескольких ингибиторов контрольных точек.

Ровно 5 лет назад, 23 ноября 2015 года, Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило ниволумаб для лечения метастатического ПКР, открыв, тем самым, новую эру иммунотерапии этой опухоли [13]. Ниволумаб является моноклональным антителом, действующим на рецептор PD-1. Связывая этот рецептор, ниволумаб приводит к активации лимфоцитов, которые находят опухолевые клетки и поражают их. В данном обзоре суммирован опыт изучения и использования ниволумаба на протяжении 5 лет.

## Обзоры и аналитика

## ВТОРАЯ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ЛИНИИ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ

Изучение эффективности и токсичности ниволумаба при метастатическом ПКР началось у пациентов, которые имели прогрессирование болезни на таргетных прераратах в предшествующих линиях. В 2015 году были опубликованы первые результаты рандомизированного исследования 3 фазы CheckMate 025, в котором изучался ниволумаб [14]. В этом исследовании принял участие 821 пациент с метастатическим ПКР и прогрессированием заболевания на первой или второй линии терапии антиангиогенными препаратами. Пациенты были рандомизированы в 2 группы, одна из которых получала ниволумаб (3 мг/кг, внутривенно, каждые 2 недели), а вторая — эверолимус (10 мг внутрь ежедневно). Основным критерием эффективности была общая выживаемость. Помимо этого авторы проводили оценку объективного ответа, выживаемости без прогрессирования и безопасности применения препарата. На симпозиуме опухолей мочевого пузыря Американского общества клинической онкологии (GU ASCO) в 2020 году авторы продемонстрировали окончательные результаты исследования CheckMate 025. Впервые у пациентов с метастатическим ПКР, получавших ингибитор контрольных точек, была проанализирована долгожданная 5-летняя общая выживаемость, которая составила 26%, а ее медиана — 25,8 месяцев [15]. Такие показатели, в 2–3 раза превышающие как российские, так и американские результаты, несомненно, оказались впечатляющими. Так, в российском исследовании RENSUR5 5-летняя общая выживаемость составила 8,2% (медиана 11 месяцев, [16]), а в американской базе SEER — 12% [17]. Следует отметить, как в RENSUR5, так и в SEER анализировались пациенты с впервые выявленным распространенным ПКР, в то время как в CheckMate 025 включались пациенты с прогрессированием болезни на стандартной терапии, тем не менее, абсолютные цифры были лучше.

Частота объективных ответов также считалась удовлетворительной — 23%. В случае развития ответа на лечение медиана продолжительности ответа составила 18,2 месяца, а медиана выживаемости без прогрессирования — 4,2 месяца.

Нежелательные явления 3–4 степени были зарегистрированы у 19% больных, получавших ниволумаб [14]. За 5 лет частота этих нежелательных явлений увеличилась лишь до 21%, что теоретически свидетельствует об отсутствии долгосрочной токсичности. Из всех нежелательных явлений 3–4 степени у больных из группы ниволумаба чаще всего отмечалась усталость (2%). Среди других нежелательных явлений у пациентов, получавших ниволумаб, исследователи выявляли кашель, тошноту, сыпь, одышку, диарею, запор, снижение аппетита, боли в спине и суставах. С течением времени кардинальных изменений различных видов токсичности также не наблюдалось.

Следовательно, ниволумаб в монотерапии оказался в 5 раз более эффективной терапевтической опцией при меньшей токсичности, чем таргетные препараты.

Результаты третьей фазы исследования повторили ранее полученные результаты во 2 фазе. Сто шестьдесят восемь больных метастатическим ПКР, ранее получавших ингибиторы VEGFR, были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы ниволумаба в дозах 0,3 мг/кг ( $n=60$ ), 2 мг/кг ( $n=54$ ), 10 мг/кг ( $n=54$ ) [18]. Препарат вводился внутривенно 1 раз в неделю каждые 3 недели. Главным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования, дополнительными — частота объективных ответов, общая выживаемость и безопасность. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,7 месяцев, 4,0 месяцев и 4,2 месяцев для трех дозовых уровней соответственно ( $P=0,9$ ). Частота объективных ответов была 20%, 22% и 20% в соответствующих группах, медиана общей выживаемости составила 18,2 месяцев, 25,5 месяцев, 24,7 месяцев. Наиболее частым побочным эффектом терапии была усталость (24%, 22%, 35%). Токсичность 3–4 степени наблюдалась только у 18 (11%) пациентов. Авторы сделали вывод, что ниволумаб хорошо переносится и обладает противоопухолевой эффективностью вне зависимости от повышения дозы.

Показатели эффективности и токсичности ниволумаба в последующих линиях терапии также были подтверждены в проспективном исследовании 2 фазы NIVOREN GETUG-AFU 26 [19]. В нем участвовали пациенты, максимально приближенные к реальной жизни. Например, 22,4% пациентов имели более 2 предшествующих линий терапии, 21,3% — mTOR ингибиторы в предшествующих линиях, 15% — ECOG PS=2, 12,3% — асимптомные метастазы в головном мозге, 34,3% — нарушение функции почек и, наконец, 25,5% относились к группе плохого прогноза согласно критериям Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (IMDC). При медиане наблюдения в 20,9 мес. и анализе данных 720 пациентов частота ассоциированных с лечением нежелательных явлений составила 17,1%, что было ниже, чем в регистрационном исследовании CheckMate 025 (20%) [14]. Осложнения, приводящие к отмене терапии, были отмечены только у 7,5% больных. Частота объективных ответов была 20,8%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,2 месяца, а однолетняя общая выживаемость — 69%. Медиана общей выживаемости у пациентов с благоприятным риском составила 32,8 месяца, у пациентов с промежуточным риском — 25,0 месяцев и 10,4 месяца в группе плохого прогноза. Авторы сделали вывод, что безопасность и эффективность ниволумаба в «реальной жизни» является сопоставимой с результатами регистрационного исследования. У пациентов с ECOG PS=2 медиана выживаемости достоверно не отличалась ( $P=0,07$ ), однако общая выживаемость была ниже ( $P<0,0001$ ) [20]. Число линий предшествующей терапии никак не влияло ни на выживаемость без прогрессирования, ни на продолжительность жизни. Назначение эверолимуса в предшествующих линиях негативно сказалось на выживаемости ( $P=0,04$ ). Эффективность ниволумаба не зависела от клиренса креатинина ( $<60$  или  $60\geq$ ) и наличия метастазов в головном мозге. Например, частота ответов со стороны интракраниальных метастазов была 12% [21]. Медиана времени

контроля над ростом очагов составила от 2,7 до 4,8 месяцев, а общая выживаемость через 12 месяцев — 59–67% в зависимости от ранее проведенного лечения. Ниволумаб хорошо переносился в этой группе без неожиданной токсичности.

Эффективность и безопасность ниволумаба у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, которые, как правило, исключаются из клинических исследований, оценивалась в когортном исследовании [22]. Всего было включено 44 подходящих пациента. Группы больных с гепатитом (N=22, исследуемая когорта) и без гепатита (N=22, контрольная когорта) были хорошо сбалансированы. У пациентов, инфицированных гепатитом С, общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования оказались по крайней мере не хуже. Так, медиана общей выживаемости составила 27,5 и 21,7 месяцев в исследуемой и контрольной группах соответственно ( $P=0,005$  в пользу исследуемой группы). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,5 и 4,9 месяцев ( $P=0,013$  в пользу исследуемой группы). Несмотря на отсутствие различий в частоте объективных ответов между группами (27% против 23%,  $P=0,7$ ), пациенты с гепатитом имели значительно более стойкие ответы ( $P=0,01$ ). Ниволумаб хорошо переносился всеми HCV-положительными пациентами. Неожданной токсичности не наблюдалось. Оценка вирусной нагрузки во время терапии ниволумабом была доступна у 14 из 22 (64%) больных с гепатитом С. Ниволумаб не оказал значительного влияния на вирусную нагрузку (среднее изменение 210 МЕ/мл,  $P=0,82$ ) в отсутствие противовирусной терапии.

Результаты исследований монотерапии ниволумабом послужили основанием для разработки комбинации в первой линии терапии.

## ПЕРВАЯ ЛИНИЯ — НИВОЛУМАБ В КОМБИНАЦИИ С ИПИЛИМУМАБОМ

Логичным было после успеха иммунотерапии у пациентов с прогрессированием болезни на традиционных таргетных препаратах изучить эффективность нового метода в первой линии терапии. Более того, целесообразным представлялось использование комбинации ингибиторов, блокирующих две контрольные точки — PD-1 и CTLA-4. Поскольку первая линия терапии вносит максимальный вклад в общую выживаемость пациентов с метастатическим ПКР, и зная, что есть достоверное влияние на продолжительность жизни во второй линии, можно было предположить, что ниволумаб в комбинации с ипилимумабом существенно улучшат общий результат лечения впервые выявленного метастатического рака почки. Наконец, диссеминация опухоли свидетельствует об ускользании опухолевых клеток из-под иммунного надзора и, следовательно, о необходимости воздействия на иммунную систему в первой линии терапии.

В регистрационном рандомизированном исследовании 3 фазы CheckMate 214 [23] не получавшие ранее терапию по поводу светлоклеточного метастатического ПКР пациенты

распределялись в группу ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (N=550) или в группу сунитиниба, выбранного в качестве препарата сравнения (N=546). Исследование планировали так, чтобы оценить эффективность терапии в группе промежуточного и плохого прогноза согласно критериям IMDC. Ниволумаб использовался в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели в количестве 4 доз, далее продолжалась терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. Сунитиниб пациенты получали в стандартном режиме 4/2 в дозе 50 мг. Первичными конечными точками в исследовании являлись общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частота объективных ответов в группе пациентов с промежуточным и плохим прогнозом.

Медиана общей выживаемости в группе сунитиниба стала известна еще в 2018 году и составила 26,6 месяца [23]. Удивительно и в то же время показательно, что на протяжении двух лет медиана продолжительности жизни в группе комбинированной терапии не была достигнута — более 50% больных оставались живы. На конгрессе ESMO в 2020 году авторы представили результаты исследования при минимальном наблюдении в течение 48 месяцев [24]. Медиана общей выживаемости в группе ниволумаба-ипилимумаба составила 48,1 месяца. Исследователи выявили статистически значимые преимущества в пользу ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с сунитинибом со снижением риска смерти при использовании комбинации на 35% ( $HR=0,65$ ;  $P<0,0001$ ) у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом. 4-летняя общая выживаемость составила 50% в группе иммунотерапии и 35,8% в группе сунитиниба. Частота объективных ответов также была достоверно лучше для ниволумаба и ипилимумаба — 41,9% по сравнению с 26,8% ( $P<0,0001$ ). 10,4% больных имели полную регрессию опухолевой массы при лечении иммунотерапией. Ответы на лечение, частичные и полные, были на 55% более длительными при лечении ниволумабом и ипилимумабом, чем сунитинибом. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,2 месяца в группе ниволумаба и ипилимумаба. Интересными представляются данные по оценке эффективности комбинации у пациентов без предшествующей циторедуктивной нефрэктомии. В исследование CheckMate 214 было включено 108 пациентов с целевыми очагами в почках, которым по тем или иным причинам не представлялось возможным выполнить циторедуктивную нефрэктомию. Известно, что такие пациенты имеют худший прогноз в отношении продолжительности жизни, что подтверждают и характеристики включенных в анализ пациентов — большинство относились к группе промежуточного и плохого прогноза по IMDC (только 2% пациентов имели благоприятный прогноз), и поэтому особенно важно было оценить эффективность двойной иммунологической комбинации в данной подгруппе пациентов. На период оценки данных (медиана наблюдения 48 месяцев) 35% пациентов на ниволумабе и ипилимумабе имели уменьшение размера опухоли более чем на 30% (в сравнении с 20% в группе

## Обзоры и аналитика

сунитиниба), частота объективных ответов составила 34% и 14,5% в этих группах, соответственно, у такой же доли пациентов — 34% и 14,5% удалось достигнуть частичного ответа, полных ответов не было зафиксировано ни в одной из групп. Медиана длительности ответа на иммунотерапию составила 20,5 месяца в сравнении с 14,1 месяца на сунитинибе ( $HR=0,69$ ), а медиана общей выживаемости — 26,1 месяца и 14,3 месяца, соответственно ( $HR=0,63$ ). Таким образом, пациенты с таргетными очагами в почках лучше отвечали на терапию комбинацией, чем на терапию сунитинибом — частота объективных ответов была выше, ответы были более глубокие и длительные.

Результаты иммунотерапии пациентов с плохим и промежуточным прогнозом, несомненно, представляются более привлекательными, нежели ранее продемонстрированные цифры в популяционных ретроспективных анализах. Например, в российском регистровом исследовании RENSUR3, в котором приняли участие 573 пациента в приблизительно тот же период (2015–2016 годы), что и в исследовании CheckMate 214 (2014–2016 годы), 3-летняя общая выживаемость составила только 21%, а медиана — 12 месяцев [25].

Еще более впечатляющими оказались результаты, полученные на фоне терапии ниволумабом и ипилимумабом у пациентов с саркоматоидным раком почки. Эти пациенты ( $n=145$ ) также получали лечение в рамках исследования CheckMate 214 [37]. Следует отметить, что, как и пациенты без предшествующей циторедуктивной нефрэктомии, больные с саркоматоидным ПКР представляют серьезную медико-социальную проблему, так как имеют существенно худший прогноз по выживаемости и ограниченные опции терапии. В текущем анализе подавляющее большинство пациентов ( $n=139$ ) относились к группе промежуточного и плохого прогноза, который, несомненно, был обусловлен гистологической характеристикой опухоли. На текущий момент представлены данные 42-месячного периода наблюдения за этой когортой пациентов. Медиана общей выживаемости у пациентов, получающих ниволумаб и ипилимумаб не достигнута, в то время как у пациентов на терапии сунитинибом составляет 14,2 месяца ( $HR=0,45$ ,  $p=0,0004$ ). Медиана выживаемости без прогрессирования на терапии ниволумабом и ипилимумабом более чем в 5 раз превышает этот показатель на терапии сунитинибом — 26,5 месяца и 5,1 месяца, соответственно ( $HR=0,54$ ,  $p=0,0093$ ). Частота объективных ответов у пациентов на комбинированной терапии достигает 60,8% в сравнении с 23,1% в группе сунитиниба, при частоте полных ответов 18,9% и 3,1%, соответственно. Таким образом, ниволумаб+ипилимумаб демонстрируют беспрецедентную долгосрочную выживаемость и высокую частоту объективных ответов, включая полные, что позволяет рекомендовать данную терапевтическую опцию как предпочтительную у пациентов промежуточного и плохого прогноза с саркоматоидным раком почки, ранее не получавших лечения.

Что касается токсичности комбинации, то она было приемлемой во всех исследуемых подгруппах. При длительном

наблюдении частота нежелательных явлений 3–4 степени в группах ниволумаба-ипилимумаба и сунитиниба была 47,9% и 64,1%, соответственно. Такая тенденция соответствует отчету Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2020, согласно которому новые комбинации демонстрируют лучшую эффективность при снижении токсичности по сравнению с предыдущими видами лечения. Примечательно, что даже в случае отмены терапии из-за токсичности (22%) общая выживаемость не сокращалась [26]. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4 степени, связанными с иммунотерапией, были повышения уровней липазы (10%), амилазы (6%) и аланинаминотрансферазы (5%), тогда как в группе сунитиниба чаще встречалась гипертензия (17%), усталость (10%) и ладонно-подошвенный синдром (9%) [23]. Частота всех нежелательных явлений 3–4 степени составила 47% и 64% в группах иммунотерапии и сунитиниба соответственно. Назначение глюкокортикоидов в высоких дозах понадобилось 35% пациентов. Таким образом, на основании результатов исследования CheckMate 214 комбинацию ниволумаба и ипилимумаба одобрили в России и других странах для использования у пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР, относящихся к группе промежуточного и плохого прогноза. Комбинация была также включена в российские и международные рекомендации [27,28].

Нужен ли ипилимумаб в первой линии? Авторы исследования 2 фазы OMNIVORE предположили, что добавление ингибитора CTLA-4 в первой линии может потребоваться не всем пациентам [29]. Кроме того, оптимальная продолжительность поддерживающей терапии ниволумабом у ответивших больных также неизвестна. В своем исследовании с адаптивным дизайном авторы оценили эффективность последовательного добавления двух доз ипилимумаба у пациентов, не ответивших сразу на терапию только ниволумабом, а также продолжительность лечения ниволумабом у ответивших больных. Все пациенты ( $n=83$ ) на первом этапе получили ниволумаб в течение 6 месяцев с последующими оценкой ответа и принятием решения. Большинство пациентов имело благоприятный статус по шкале ECOG, светлоклеточный ПКР, и промежуточный или плохой прогноз согласно модели IMDC. Половина пациентов не получала ранее лекарственное лечение. Через 6 месяцев индукционная терапия ниволумабом привела к подтвержденному частичному ответу у 14% больных (12/83), среди них 17% (7/42) — нелеченные пациенты, 12% (5/41) — получавшие лечение. Этим пациентам терапия ниволумабом была приостановлена, и у 45% больше не возобновлялась в течение года, так как ответ сохранялся. Из 57 (69%) пациентов, которым было добавлено 2 дозы ипилимумаба, у двух, ранее имевших прогрессирование болезни на монотерапии ниволумабом, развился частичный ответ (4%). Однако 40% больных имели прогрессирование болезни при добавлении ипилимумаба. 18-месячная общая выживаемость составила 79%. Нежелательные явления 3–4 степени, связанные с лечением, имели место в 7% слу-

чаев при индукции ниволумабом и в 23% при последующем добавлении ипилимумаба. Исследователи считают, что в настоящее время рекомендовать описанную стратегию в рутинной практике преждевременно. Отсроченное добавление ипилимумаба привело к появлению ответа лишь у 4% больных, также в исследовании не было полных ответов, развитие которых хорошо известно при одновременном использовании комбинации ниволумаба и ипилимумаба. Несмотря на возможность пациентов иметь продолжающийся ответ после индукции ниволумабом, в половине случаев пришлось возобновлять терапию.

В очень похожем исследовании 2 фазы HCRN GU16–260 звучат более оптимистичные выводы [30]. Сто двадцать три пациента всех прогностических групп (благоприятный прогноз — 25%, промежуточный — 65%, плохой — 10%) получили в первой линии монотерапию ниволумабом в дозе 240 мг каждые 2 недели (6 доз), затем 360 мг каждые 3 недели (4 дозы) с последующим продолжением 480 мг каждые 4 недели до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. Частота объективных ответов составила 31,7%, в том числе полный ответ — 5,7% (13,3% в группе благоприятного прогноза). Медиана длительности ответа была 19,3 мес., медиана выживаемости без прогрессирования — 8,3 мес. У больных с благоприятным прогнозом медиана выживаемости без прогрессирования увеличивалась до 19,3 мес. Шестидесять пять больных с прогрессированием или стабилизацией болезни на монотерапии ниволумабом подлежали терапии ипилимумабом (1 мг/кг каждые 3 недели, 4 дозы) с продолжением поддерживающей терапии ниволумабом (3 мг/кг каждые 2 недели). Однако 31 больной не смог быть переведен на эту терапию из-за иммуноопосредованных нежелательных явлений, симптомного прогрессирования болезни или начала другого лечения. Добавление ипилимумаба привело к развитию ответа (все частичные) у 13,3% пациентов и стабилизации болезни у 23,3%, частота нежелательных явлений  $\geq 3$  составила 40%. 81% больных были живы на момент последней оценки. Исследователи заключили, что монотерапия ниволумабом может использоваться у некоторых пациентов, например, при потенциальной непереносимости ипилимумаба или ингибиторов тирозинкиназы в первой линии, а также у пациентов с благоприятным прогнозом. Тем не менее, комбинация ниволумаба и ипилимумаба остается наиболее предпочтительной из-за высокой частоты объективных ответов, в том числе полных, более долгих ответов и продолжительного времени контроля над болезнью.

Насколько комбинация ниволумаба и ипилимумаба может быть эффективной у пациентов с прогрессированием на предшествующем лечении ингибиторами контрольных точек? Ответ на этот вопрос был получен в исследовании 2 фазы FRACTION-RCC, в котором 46 больных с прогрессированием на ингибиторах CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3 получили комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в стандартном режиме [31]. Также в 80% случаев пациенты ранее получали ингибиторы тирозинкиназы. Частота объ-

ективных ответов, которая являлась первичной конечной точкой, составила 15,2%, контроль над болезнью достигался у 52,2% пациентов. Медиана ВБП была 16,1 мес. 28% больных отметили нежелательные явления 3–4 степени токсичности, чаще всего наблюдалась диарея (9%). Только у трех больных понадобилось прервать терапию из-за токсичности. Следовательно, хотя эффективность ниволумаба и ипилимумаба при прогрессировании на терапии ингибиторами контрольных точек не была столь же успешной, как это наблюдалось у пациентов, получавших лечение в исследовании CheckMate 214, эти результаты помогают заполнить пробел в данных относительно последовательной терапии. В целом, исследование FRACTION-RCC предлагает новую эффективную стратегию оценки методов лечения в иммуноонкологии у серьезно предлеченных пациентов с метастатическим ПКР.

Одним из интересных подходов является использование комбинации ниволумаба и ипилимумаба при иммуногенном фенотипе опухоли.

Возможно, в ближайшем будущем выбор терапии будет основан на молекулярном подтипе опухоли. В рандомизированном исследовании 2 фазы BIONIKK назначение ниволумаба, ипилимумаба или ингибитора тирозинкиназы проводилось на основании «иммунного» или «ангиогенного» фенотипов, определяемого на основании модели 35 генов, отвечающих за сильные или слабые соответствующие признаки [32]. 202 пациента распределялись в группу ниволумаба, группу ниволумаба с ипилимумабом или в группу таргетной терапии. Первичной конечной точкой была частота объективных ответов в каждой группе, которая составила от 21% до 54% в зависимости от фенотипа. Авторы показали, что сигнатуры экспрессии генов могут способствовать увеличению частоты ответа. Они планируют обширную трансляционную программу для выявления новых биомаркеров.

Также не стоит забывать о стереотаксической лучевой терапии, дополняющей иммунотерапию. Даже облучение одного или нескольких очагов может способствовать активации иммунной системы путем высвобождения антигенов, тем самым, увеличивая эффективность ингибиторов контрольных точек [33,34]. В исследовании RADVAX 25 пациентов со светлоклеточным метастатическим ПКР получали ниволумаб и ипилимумаб в стандартных дозах с последующей монотерапией ниволумабом [35]. Стереотаксическая лучевая терапия проводилась на 1–2 метастаза в суммарной дозе 50 Гр за 5 фракций между первым и вторым введением ниволумаба и ипилимумаба. Основными целями этого исследования было определение безопасности и переносимости, а также частоты объективных ответов со стороны необлученных метастазов. 10 (40%) пациентов нуждались в иммуносупрессивной терапии с преднизолоном для лечения классических иммунных нежелательных явлений, наблюдаемых при двойной комбинации. Лучевой пневмонит, ограниченный радиационным полем (2 степень токсичности), наблюдался у 2 пациентов и быстро отреа-

## Обзоры и аналитика

гировал на пероральные стероиды. На момент первичного анализа частичные ответы наблюдались у 14 из 25 пациентов, что составило 56%. Через несколько месяцев частота объективных ответов возросла до 68% (17 из 25 пациентов). Прогрессирования в облученных очагах отмечено не было. H. Hammers с соавторами сделали вывод о приемлемой безопасности и обнадеживающей противоопухолевой активности комбинированного подхода лучевой и иммунной терапии при метастатическом ПКР, что требует дальнейших исследований в будущем.

## БУДУЩЕЕ НИВОЛУМАБА

Каким можно представить будущее ниволумаба в терапии рака почки? Во-первых, это комбинации с таргетными препаратами. Результаты рандомизированного исследования 3 фазы CheckMate 9ER, в котором оценивали эффективность ингибитора контрольных точек ниволумаба в комбинации с ингибитором тирозинкиназы кабозантинибом в первой линии метастатического светлоклеточного ПКР, были представлены на конгрессе ESMO 2020 [36]. Шестьсот пятьдесят один пациент был стратифицирован по шкале риска IMDC, экспрессии PD-L1 и региону и рандомизирован в соотношении 1:1 в группу ниволумаба в дозе 240 мг, внутривенно, каждые 2 недели, и кабозантиниба 40 мг перорально 1 раз в сутки (N=323) или в группу сунитиниба 50 мг перорально в режиме 4/2 (N=328). Лечение проводилось до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования по данным оценки слепого независимого центрального анализа. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость, частоту объективных ответов и безопасность.

При медиане наблюдения 18,1 месяц все три конечные точки были достигнуты. Комбинация по сравнению с сунитинибом достоверно увеличила выживаемость без прогрессирования (HR=0,51, P<0.0001; медиана 16,6 и 8,3 мес. соответственно), общую выживаемость (HR=0,60; P=0.0010; медианы не достигнуты) и частоту объективных ответов (55,7% и 27,1%; P<0.0001). Полного ответа достигли 8% и 4,6% больных. Медиана продолжительности ответа составила 20,2 мес. против 11,5 мес. В группе комбинации нежелательные явления 3 степени и выше, обусловленные лечением, наблюдались у 60,6% больных, в группе сунитиниба — у 50,9%. Токсичность привела к прекращению приема сунитиниба у 8,8% больных, ниволумаба или кабозантиниба у 15,3%, комбинации у 3,1%, только ниволумаба у 5,6% и только кабозантиниба у 6,6%. Таким образом, комбинация ниволумаба и кабозантиниба оказалась эффективной, что позволяет ее рассматривать в качестве терапии первой линии метастатического светлоклеточного ПКР. С другой стороны, более высокие уровни токсичности, если сопоставить цифры с результатами исследования CheckMate 214, могут

несколько ограничить возможности ее применения, например, у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или риск кардиотоксичности. Длительное наблюдение позволит собрать больше данных.

Еще одним направлением использования ниволумаба может быть его комбинация с принципиально новым классом антител, блокирующих контрольные точки. Например, полностью человеческое антитело к LAG3 релатлимаб (80 мг) и ниволумаб (240 мг) уже изучаются в клинических исследованиях, в том числе с включением больных ПКР. LAG3 — это белок, который связывает молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС II класса), тем самым значительно подавляя активность иммунной системы. Тройная блокада PD-1, CTLA-4 и LAG3 также представляет научный интерес. Недавно стартовало клиническое исследование I/II фазы по оценке безопасности и предварительной эффективности комбинации релатлимаба, ниволумаба и ипилимумаба в двух когортах (NCT03459222).

В-третьих, иммунотерапия делает попытку перемещения от первой линии лечения метастатического ПКР в адъювантные и неоадъювантные режимы. Многие специалисты принимают участие в рандомизированном исследовании 3 фазы PROSPER (NCT03055013), в котором пациенты со стадией ПКР T2 и выше и метастазами в регионарных лимфатических узлах начинают получать ниволумаб до хирургического лечения, а затем продолжают после операции. Классическое «адъювантное» исследование 3 фазы CheckMate 914 оценивает эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба у пациентов, имеющих высокий риск прогрессирования болезни после хирургического лечения (NCT03138512).

И, наконец, возможно, будущее комбинированной иммунотерапии заключается в вытеснении хирургического лечения у пациентов с маленькими опухолями почки? Ведь у 10% больных исчезли все метастазы при использовании ниволумаба и ипилимумаба в исследовании CheckMate 214, а значит, есть вероятность исчезновения маленьких опухолей при локализованном ПКР. В пилотном исследовании 2 фазы оценивается частота полных ответов у больных раком почки T1aN0M0, получающих комбинацию, и в ближайшем будущем мы получим эти результаты (NCT04134182).

## ФИНАНСОВАЯ ЗАИНТЕРЕСОВАННОСТЬ

Автор не имеет финансовой заинтересованности. Подготовка статьи не поддерживалась каким-либо грантом.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Илья В. Тимофеев, онколог, директор Института онкологии Хадасса, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-4-21-29

**For citation:** Tsimafeyeu I. V. Nivolumab: 5 years from the day of international registration of immunotherapy of metastatic kidney cancer. *Malignant Tumours*. 2020; 10 (4), 21–29 (In Russ.)

## NIVOLUMAB: 5 YEARS FROM THE DAY OF INTERNATIONAL REGISTRATION OF IMMUNOTHERAPY OF METASTATIC KIDNEY CANCER

I. V. Tsimafeyeu

*Institute of Oncology Hadassah Medical, Moscow, Russia*

**Abstract:** Five years ago, on November 23, 2015, the US Food and Drug Administration (FDA) approved nivolumab for the treatment of metastatic renal cell carcinoma, thus ushering in a new era of immunotherapy for this tumor. The purpose of this review is to systematize the accumulated results of studies of nivolumab in monotherapy and in combinations.

**Key words:** nivolumab, renal cell carcinoma, metastases

### INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Ilya V. Tsimafeyeu, Oncologist, Director of the Institute of Oncology, Hadassah Medical Moscow, Russia

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Саяпина М.С., Савелов Н.А., Любимова Н.В., с соавт. Анализ результатов лечения больных метастатическим раком почки, получавших анти-PD-1-терапию в рамках программы расширенного доступа: клиническая эффективность и потенциальные биомаркеры ниволумаба. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(3):31-38.
2. Porta C, Bonomi L, Lillaz B, et al. Renal cell carcinoma-induced immunosuppression: an immunophenotypic study of lymphocyte subpopulations and circulating dendritic cells. *Anticancer Res*. 2007; 27(1A): 165-173.
3. Tsimafeyeu I, Volkova M, Olshanskaia A, et al. Expression of Receptor Tyrosine Kinases on Peripheral Blood Mononuclear Cells and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients with Renal Cell Carcinoma and Healthy Donors. *Oncology*. 2020;98(4):252-258. doi: 10.1159/000505373. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32053815.
4. Ueda K, Suekane S, Kurose H, et al. Prognostic value of PD-1 and PD-L1 expression in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2018; 36(11): 499.e9-499.e16.
5. Zhang X, Yin X, Zhang H, et al. Differential expressions of PD-1, PD-L1 and PD-L2 between primary and metastatic sites in renal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2019; 19, 360.
6. Kahlmeyer A, Stöhr CG, Hartmann A, et al. Expression of PD-1 and CTLA-4 Are Negative Prognostic Markers in Renal Cell Carcinoma. *J Clin Med*. 2019; 8(5): 743.
7. Giraldo NA, Becht E, Vano Y, et al. Tumor-Infiltrating and Peripheral Blood T-cell Immunophenotypes Predict Early Relapse in Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(15): 4416-4428.
8. Blackburn SD, Shin H, Haining WN, et al. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. *Nat Immunol*. 2009; 10(1): 29-37.
9. Meylan M, Beuselinck B, Dalban C, et al. Kidney ccRCC immune classification (KIC) enhances the predictive value of T effector (Teff) and angiogenesis (Angio) signatures in response to Nivolumab (N). *ESMO Virtual Congress 2020*. Abstract 700O.
10. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Тимофеев И.В. Успехи и неудачи применения цитокинов в лекарственной терапии некоторых солидных опухолей. *Практическая онкология*, 4 (3-2003), 140.
11. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А., с соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. *Злокачественные опухоли*, 2015, №4, спецвыпуск, С.281-285.
12. Tsimafeyeu I, Demidov L, Kharkevich G, et al. (2010) Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, Interferon Alpha and Interleukin-2 as Adjuvant Treatment for High-Risk Renal Cell Carcinoma. *J Cancer Sci Ther* 2: 157-159. doi:10.4172/1948-5956.1000042

## Обзоры и аналитика

13. Xu JX, Maher VE, Zhang L, Tang S, Sridhara R, Ibrahim A, Kim G, Pazdur R. FDA Approval Summary: Nivolumab in Advanced Renal Cell Carcinoma After Anti-Angiogenic Therapy and Exploratory Predictive Biomarker Analysis. *Oncologist*. 2017 Mar;22(3):311-317. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0476.
14. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19): 1803-1813.
15. Motzer R, Tsykodi S, Escudier B, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*. 2020; 38 (suppl 6; abstr 617).
16. Tsimafeyeu I, Zolotareva T, Varlamov S, et al. Five-year Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Russian Federation: Results From the RENSUR5 Registry. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Dec; 15(6): e1069-e1072.
17. SEER database 2020. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
18. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2015 May 1;33(13):1430-7.
19. Albiges L., Negrier S., Dalban C., et al. Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final analysis from the NIVOREN GETUG AFU 26 study. *J Clin Oncol* 37, 2019 (no. 7\_suppl (March 01, 2019) 542-542.). doi: 10.1200/JCO.2019.37.7\_suppl.542.
20. Albiges L., Negrier S., Dalban C., et al. Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the NIVOREN GETUG-AFU 26 study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl 6S; abstr 577).
21. Flippot R, Dalban C, Laguerre B, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Brain Metastases From Renal Cell Carcinoma: Results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 10;37(23):2008-2016. doi: 10.1200/JCO.18.02218.
22. Tsimafeyeu I, Gafanov R, Protsenko S, et al. Nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma and chronic hepatitis C virus infection. *Cancer Immunol Immunother*. 2020 Jun;69(6):983-988. doi: 10.1007/s00262-020-02521-y.
23. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5; 378(14): 1277-1290.
24. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5:e001079. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001079.
25. Тимофеев И.В., Варламов И.С., Петкау В.В., с соавт. Продолжительность жизни больных метастатическим почечно-клеточным раком в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования RENSUR3. Злокачественные опухоли. 2019;9(2):45-52. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-2-45-52>
26. Tannir NM, McDermott DF, Escudier B, et al. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*. 2020; 38 (suppl 6; abstr 609).
27. Носов Д. А., Алексеев Б. Я., Волкова М. И., Гладков О. А., Попов А. М., Харкевич Г. Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).31
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, version 2.2020.
29. McKay R, Xie W, McGregor B, et al. Optimized management of nivolumab (Nivo) and ipilimumab (Ipi) in advanced renal cell carcinoma (RCC): A response-based phase II study (OMNIVORE). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5005).
30. Atkins M, Jegede O, Haas N, et al. Phase II study of nivolumab and salvage nivolumab + ipilimumab in treatment-naïve patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (HCRN GU16-260). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5006).
31. Choueiri TK, Kluger HM, George S, et al. FRACTION-RCC: Innovative, high-throughput assessment of nivolumab + ipilimumab for treatment-refractory advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5007).
32. Vano Y., Elaidi R.T., Bennamoun M, et al. Results from the phase II biomarker driven trial with nivolumab (N) and ipilimumab or VEGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in naïve metastatic kidney cancer (m-ccRCC) patients (pts): The BIONIKK trial. *Annals of Oncology*, Volume 31, Supplement 4, 2020, Page S1157, Abstract LBA25.
33. Dengina N, Tsimafeyeu I, Mitin T. Current Role of Radiotherapy for Renal-Cell Carcinoma: Review. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Apr;15(2):183-187. doi: 10.1016/j.clgc.2016.09.004. Epub 2016 Sep 19.
34. Dengina N, Mitin T, Gamayunov S, et al. Stereotactic body radiation therapy in combination with systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a prospective multicentre study. *ESMO Open*. 2019 Oct 13;4(5):e000535. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000535.
35. Hammers H, Vonmerveldt D, Ahn C, et al. Combination of dual immune checkpoint inhibition (ICI) with stereotactic radiation (SBRT) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (RADVAX RCC). *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 6\_suppl (February 20, 2020) 614-614.

36. Choueiri T, Powles M, Burotto M, et al. 696O\_PR Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl\_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325
37. Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2020 Sep 1.

## Клиническое наблюдение

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-4-30-37

Цитирование: Зикийраходжаев А.Д., Хакимова Ш.Г., Рассказова Е.А., Сарибекян Э.К., Омарова Д.Ф. и др. Случай из практики: капсуло-ассоциированный плоскоклеточный рак молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (4), 30–37

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ: КАПСУЛО-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Д. Зикийраходжаев<sup>1</sup>, Ш.Г. Хакимова<sup>1,2</sup>, Е.А. Рассказова<sup>1</sup>, Э.К. Сарибекян<sup>1</sup>, Д.Ф. Омарова<sup>1</sup>, В.С. Суркова<sup>1</sup>, Г.Г. Хакимова<sup>2,3</sup>

1. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

2. Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

3. Республиканский специализированный Научно-практический Медицинский Центр Онкологии и Радиологии, Ташкент, Узбекистан

**Абстракт:** Выполнение аугментационной маммопластики молочных желез с использованием силиконовых эндопротезов является рутинной практикой онкоммаммологов. Капсуло-ассоциированный плоскоклеточный рак молочной железы является редким и агрессивным злокачественным новообразованием, составляющим менее 0,1% от инвазивного рака молочного железы.

До настоящего времени в связи с низкой заболеваемостью подобными опухолями не существует единой концепции в комплексном лечении данной патологии. В статье описывается случай лечения пациентки 49 лет после хирургического удаления капсуло-ассоциированного плоскоклеточного рака левой молочной железы в 2019 году. После прогрессирования заболевания спустя год пациентке выполнено удаление опухоли грудной стенки с резекцией 3–5 ребер, алло-и аутопластикой, подмышечной лимфаденэктомией (ЛАЭ) слева. В большинстве случаев, основным лечением капсуло-ассоциированного плоскоклеточного рака молочной железы является хирургическое вмешательство, однако роль адъювантной химиотерапии, лучевой терапии и эндокринотерапии все еще не однозначна.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, плоскоклеточный рак молочной железы; лимфаденэктомия, гистологическое исследование, сетчатый имплантат, комбинированное лечение.

## ВВЕДЕНИЕ

Впервые капсуло-ассоциированный плоскоклеточный рак молочной железы был описан Палеттой и др. [1] в 1992 г. У пациентки 52 лет через 15 лет после аугментации молочных желез (имплантаты Heyer Schulte) появились жалобы на персистирующую одностороннюю болезненность в молочной железе и увеличение объема молочной железы. Несмотря на первоначальные опасения FDA в 1990 г. относительно сообщений о случаях, где силиконовые имплантаты приводят к аутоиммунным заболеваниям после тщательного анализа и обсуждения в 2006 г. они вновь были одобрены для использования [2].

По данным зарубежной литературы (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trial database, PubMed) к настоящему времени зарегистрировано 7 клинических случаев капсуло-ассоциированного плоскоклеточного рака молочной железы со схожей клинической картиной [3]. Однако, на сегодняшний день ряд клинических наблюдений подтверждают, что лечение данной патологии не стандартизировано.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М., 49 лет поступила в МНИОИ им. П.А. Герцена с диагнозом: Плоскоклеточный рак кожи передней грудной стенки слева III стадии pT3cN0M0. Состояние после хирургического лечения от 26.11.2019 г. Рецидив опухоли rT3N1M0.

Из анамнеза: в 2000 году пациентке была выполнена аугментационная маммопластика обеих молочных желез с использованием силиконовых эндопротезов с текстурированным покрытием V = 300 ml, расположенных субмускулярно. В июле 2017 года по поводу разрыва капсулы имплантата справа и наличия свободной жидкости в области капсулы левого имплантата выполнено резендопротезирование молочных желез с укрытием нижнего склона имплантата дезэпидермизированным лоскутом. При осмотре в марте 2019 года по латеральному контуру левой молочной железы обнаружено плотное, ограничено подвижное относительно подлежащей мышцы образование диаметром до 40 мм. Пациентке выполнено МРТ молочных желез: слева по наружному контуру образование с множественными перегородками, не накапливающее контраст-

Клиническое наблюдение

ный препарат, размерами 4,0×2,5 см — BI-RADS V, признаки повреждения эндопротеза. 27.09.2019 в частной клинике выполнено хирургическое лечение в объеме секторальной резекции левой молочной железы. При морфологическом исследовании диагностирован высокодифференцированный плоскоклеточный рак с инфильтрацией всей толщи дермы, врастанием в скелетные мышцы. Пациентка самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена, где 26.11.2019 г. выполнено широкое иссечение послеоперационного рубца передней грудной стенки слева, удаление имплантатов обеих молочных желёз, биопсия сторожевого лимфатического узла левой подмышечной области. При морфологическом исследовании в капсуле эндопротеза рост высокодифференцированного плоскоклеточного рака с выходом в клетчатку с инвазией мышц. По линии резекции — без опухолевого роста. Реактивные изменения лимфатического узла (рис. 1).

Микроскопическое исследование капсулы эндопротеза показало наличие инвазивного роста высокодифференцированного плоскоклеточного рака. В фиброзной капсуле также отмечалась выраженная лимфоидная инфильтрация с примесью сегментоядерных лейкоцитов.

Решением консилиума пациентке рекомендовано проведение лучевой терапии на область передней грудной стенки слева. Однако в послеоперационном периоде у больной отмечалась длительная лимфорея, в связи с чем лучевая терапия не была проведена. В январе 2020 года на фоне неоднократных пункций мягких тканей грудной

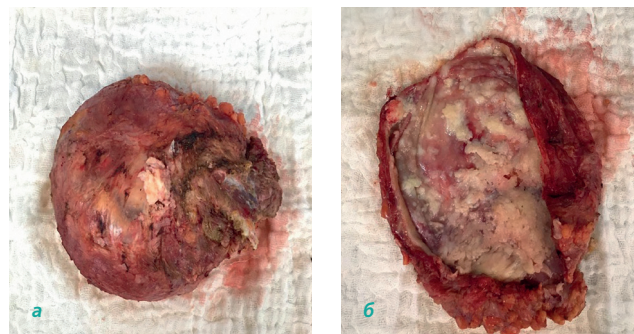


Рисунок 1 (а, б). Макроскопический вид капсулы эндопротеза с разрастанием по внутренней поверхности опухолевой ткани

стенки слева сформировалось плотное образование, трактуемое (по данным УЗИ) как фиброз.

По данным ПЭТ-КТ от 14.02.2020 слева под молочной железой и грудной мышцей определялась структура жидкостной плотности с плотной капсулой с SUV = 4.19, а в левой аксиллярной области — лимфатический узел до 20 мм с гиперфиксацией РФП. По капсуле вышеописанной структуры — картина патологической активности от передних отрезков 4–5 ребер слева (рис. 2).

При УЗИ мягких тканей грудной стенки слева в марте 2020 года выявлен солидный компонент в ранее не определяемой кистозной полости размерами 70×70×20 мм. Выполнена пункция данного образования: цитологическая картина плоскоклеточного рака.

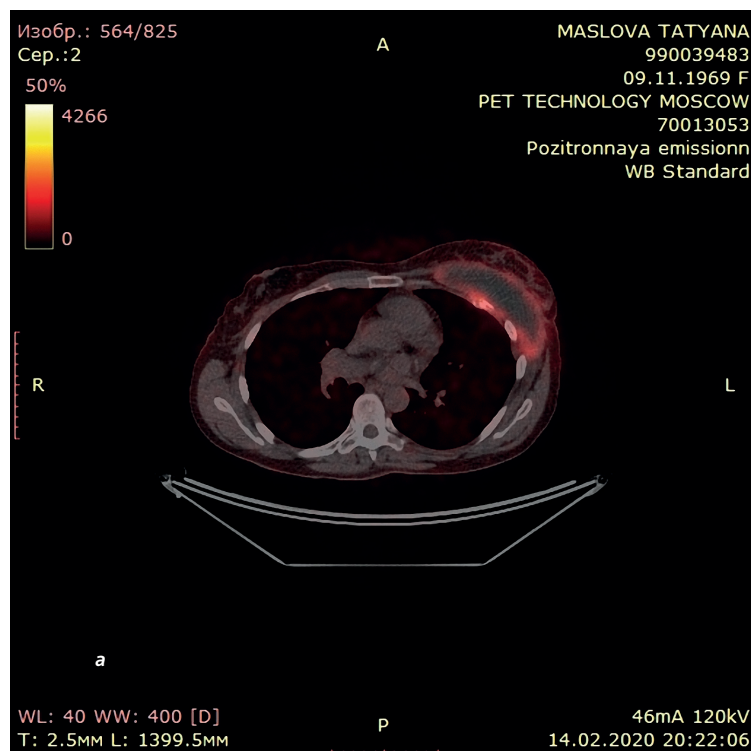


Рисунок 2. Аксиальная (а) и сагитальная (б) ПЭТ/КТ проекции. Определяется повышенная метаболическая активность F18-ФДГ в мягких тканях грудной стенки слева и в передних отрезках 4–5 ребер слева

## Клиническое наблюдение

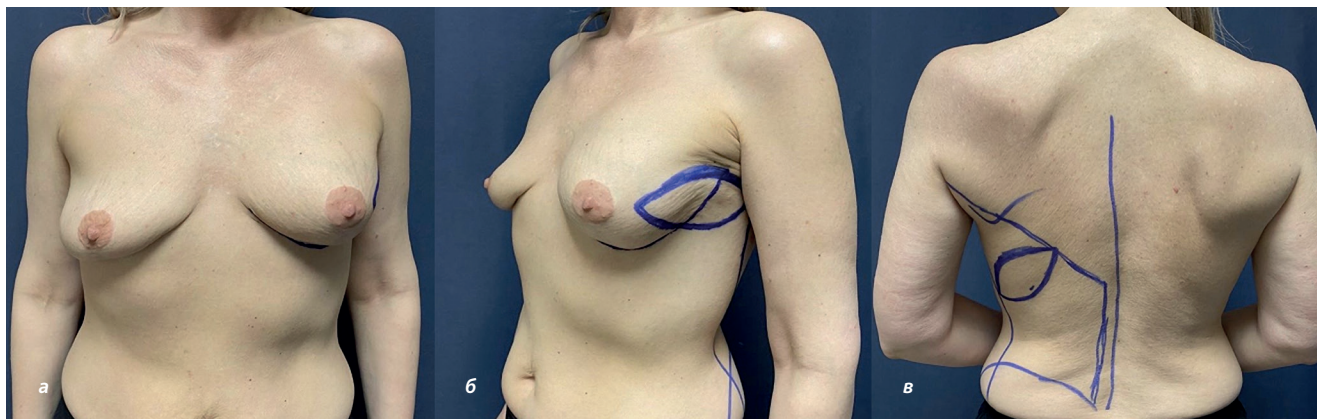


Рисунок 3 (а, б, в). Предоперационная разметка больной

Тактика лечения больной обсуждена на консилиуме с участием торакальных хирургов. Принимая во внимание локализацию и распространенность опухолевого процесса, решено выполнить циторедуктивное хирургическое лечение в объеме резекции передней грудной стенки слева с боковыми отрезками 3–5 ребер с поликомпонитной пластикой дефекта, подмышечной ЛАЭ слева.

08.04.2020 выполнена резекция передней грудной стенки слева с алло и аутопластикой, подмышечная лимфаденэктомия слева.

## Ход операции

В положении больной на спине согласно предварительной разметке (рис. 3) дугообразным разрезом по субмаммарной складке с продолжением в подмышечную область рассечена кожа, подкожная жировая клетчатка передней грудной стенки слева (рис. 4а). Молочная железа отсепаро-

вана от подлежащих тканей (рис. 4б), составляющих плотный конгломерат без четких контуров. Выделены край большой грудной мышцы, подмышечная вена, прослежен ход подлопаточных, торакодорзальных сосудов (рис. 5а). Выполнена подмышечная лимфаденэктомия с сохранением сосудистой ножки широчайшей мышцы спины (ШМС). В положении больной на правом боку в проекции широчайшей мышцы спины слева от задней подмышечной до паравертебральной линии двумя полуовальными разрезами длиной около 10 см рассечена кожа и подкожная клетчатка. Выделен кожно-подкожно-жировой лоскут на широчайшей мышце спины, лоскут мобилизован для укрытия дефекта передней грудной стенки слева (рис. 5б). Следующим этапом выполнена блоковая резекция грудной стенки с фрагментами 3–5 ребер. Учитывая распространенность процесса (интимное прилегание опухолевого конгломерата к участку IV сегмента левого легкого) выполнена атипичная резекция верхней доли левого легкого (рис. 6а-в). Удаленный препарат представлен

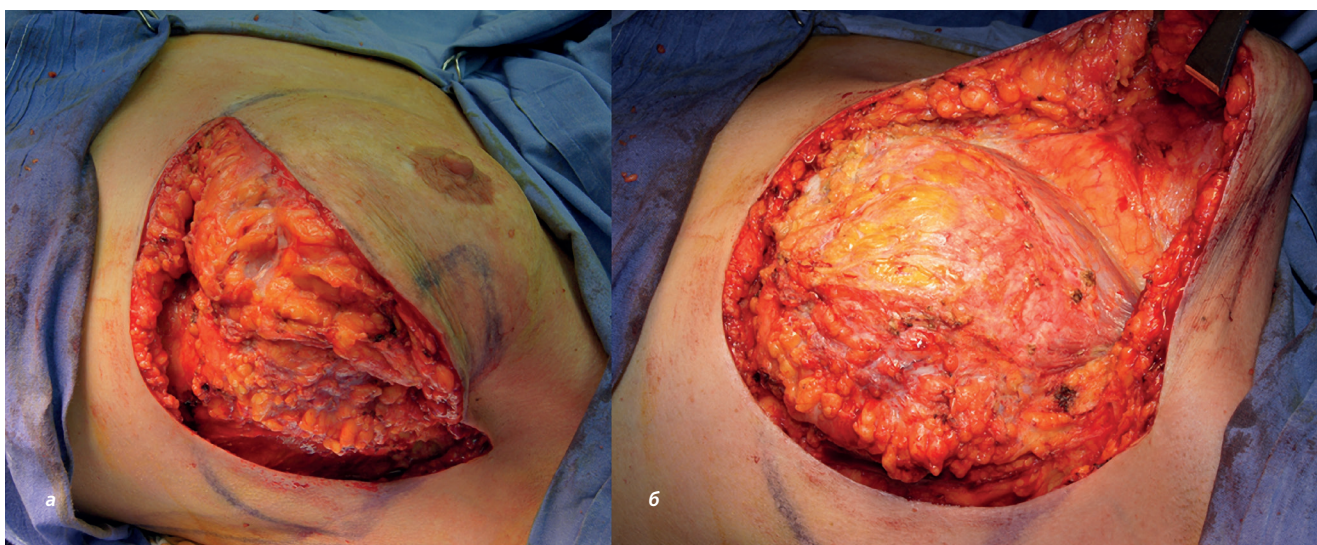


Рисунок 4. а — разрез; б — молочная железа отсепарована и приподнята вверх.

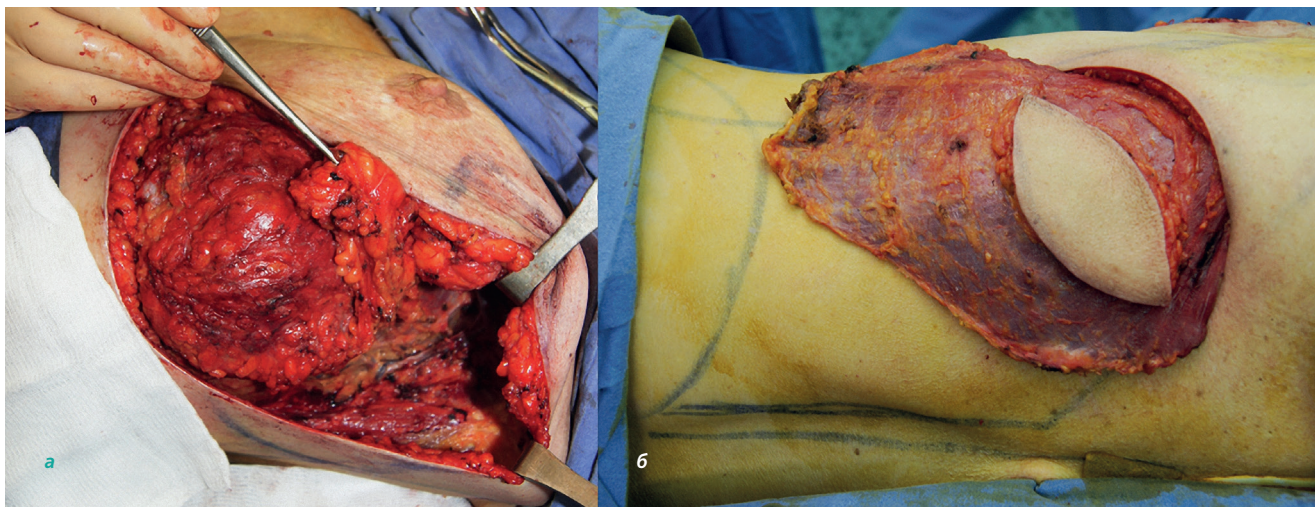


Рисунок 5. а — выделены торакодорзальные сосуды; б — лоскут ШМС с кожной площадкой

на рис. 8. В последующем выполнена многокомпонентная пластика дефекта передней грудной стенки: с целью восстановления герметичности плевральной полости произведено укрытие двумя биоимплантатами Permacol размерами 10 × 15 см с подшиванием к краям дефекта; реберный каркас восстановлен путем имплантации протезов Codubix Ribs (рис. 7а). Торакодорзальный лоскут деэпидермизирован и перемещен через подкожный тоннель в область дефекта передней грудной стенки, фиксирован к подлежащим тканям узловыми швами (7б). Молочная железа фиксирована поверх лоскута в исходном положении. Рана послойно ушита. Вид пациентки на операционном столе представлен на рис. 7в.

При макроскопическом исследовании препарата на разрезе в толще подкожно-жировой клетчатки и скелетных мышц определяется полость заполненная крошащимися опухолевидными, желто-серыми массами и мутной гнойной жидкостью, опухоль врастает во фрагменты ребер с их разрушением и крайне близко подрастает к листку париетальной плевры. Отдельно был удален фрагмент легкого, макроскопически без патологических изменений (рис. 8).

При микроскопическом исследовании описанная полость представлена разрастанием высокодифференцированного плоскоклеточного рака с очагами некроза (рис. 9а), инвазией межреберных мышц, инфильтрацией компактного и губчатого вещества костной и хрящевой частей ребер (рис. 9б), канцеризацией париетальной плевры. В 1 из 14 исследованных лимфатических узлов — метастаз плоскоклеточного рака, с субтотальным замещением лимфоидной ткани опухолевой, инвазией капсулы лимфоузла, без экстракапсулярного распространения (рис. 9в).

Длительность операции составила 5 ч 20 мин, кровопотеря — 200 мл. Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка активизирована на 4 сутки после операции. На 9 сутки выписана под наблюдение онколога и хирурга по месту жительства. По данным планового морфологического исследования удаленного препарата в ткани молочной железы, крае резекции скелетных мышц, жировой клетчатке опухолевого роста нет. В 1 из 14 исследованных лимфатических узлов — метастаз плоскоклеточного рака. Опухоль стадирована как pT3N1M0. Решением консилиума больной рекомендовано проведение лучевой

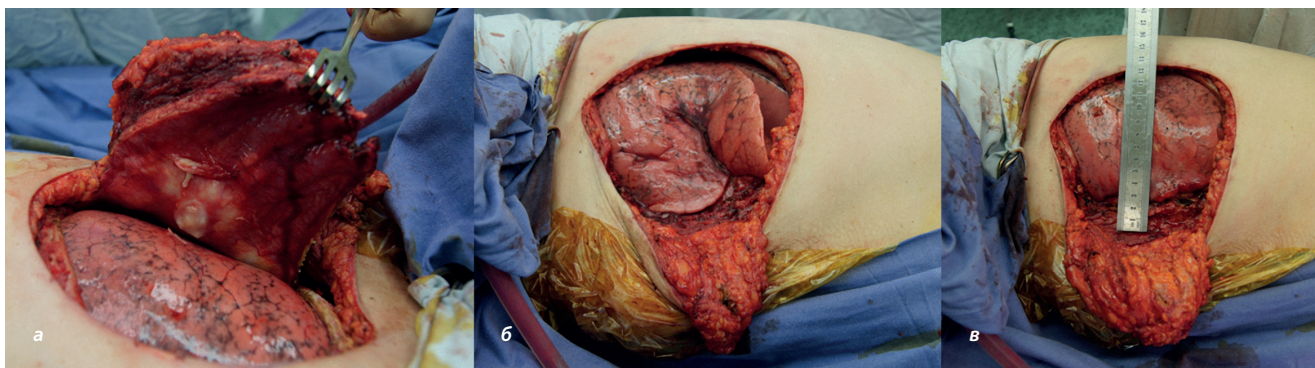
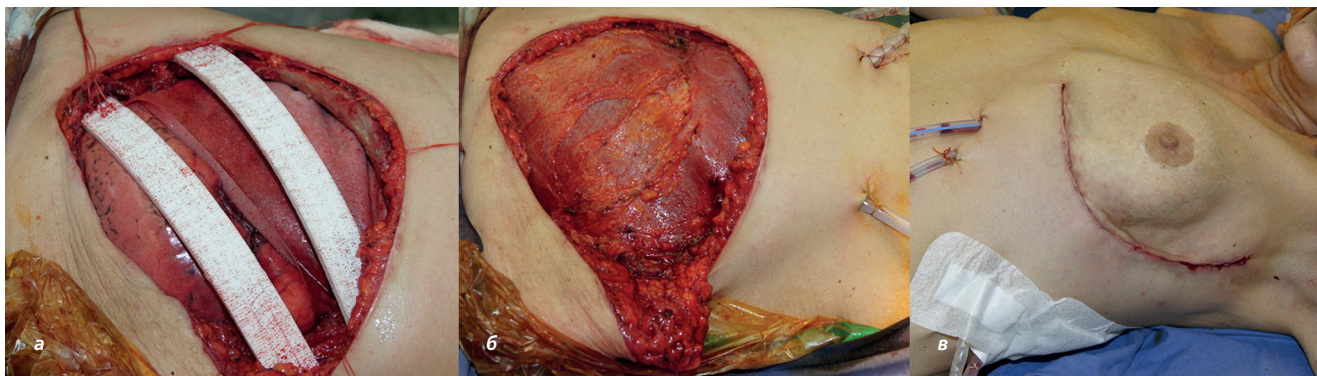
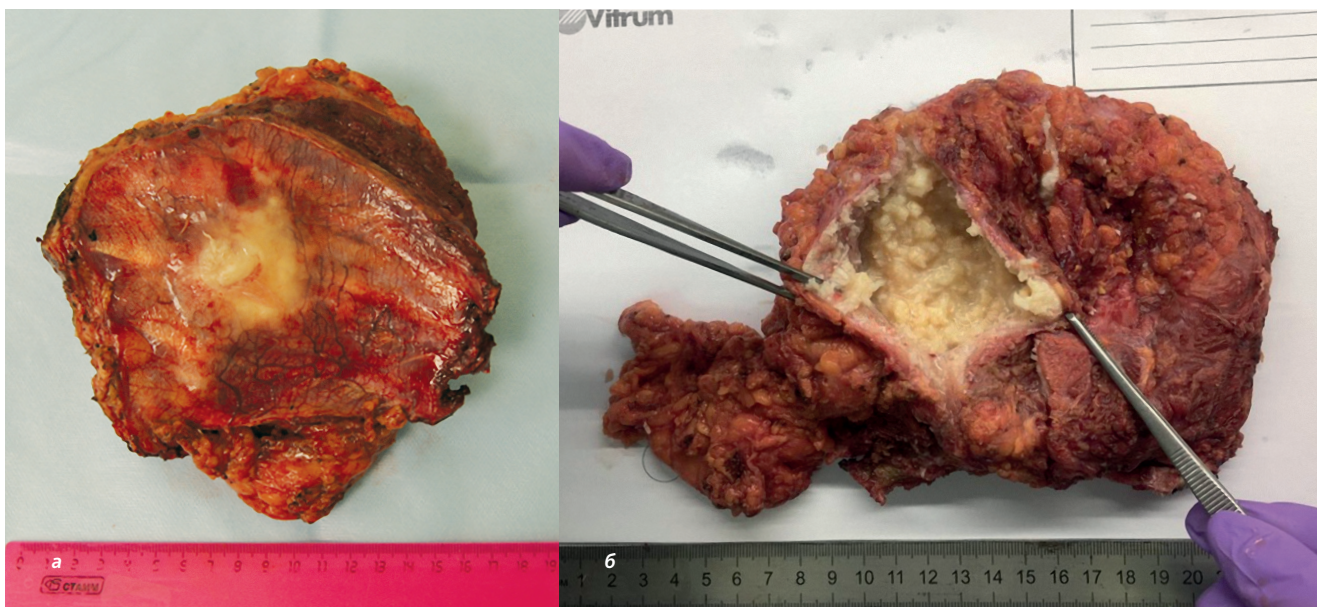


Рисунок 6. а — удаляемый препарат интимно прилежит к верхней доле легкого; б, в — вид после блоковой резекции ребер и атипичной резекции легкого

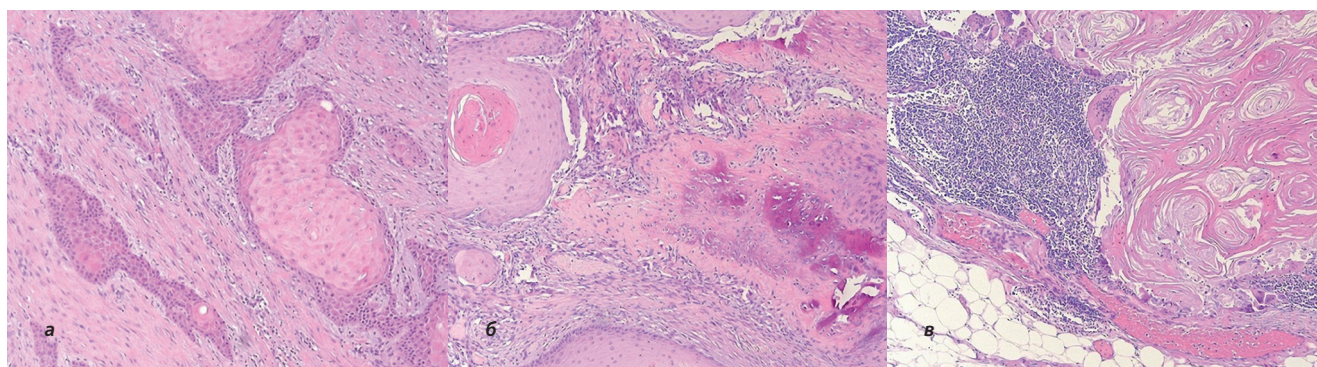
# Клиническое наблюдение



**Рисунок 7.** а — имплантированы искусственные ребра Codubix Ribs, б — рана укрыта торакодорзальным лоскутом, в — вид больной на операционном столе



**Рисунок 8.** а — фрагмент передней грудной стенки слева с участками 3–5 ребер; б — разрастание опухолевой ткани в мягких тканях передней грудной стенки



**Рисунок 9.** а — высокодифференцированный плоскоклеточный рак; б — высокодифференцированный плоскоклеточный рак с врастанием и разрушением костной ткани; в — метастаз высокодифференцированного плоскоклеточного рака в лимфатический узел

терапии на область грудной стенки слева с пекторальной и аксиллярной областью слева в РОД 3 Гр, СОД 45 Гр. С 19.05.2020 по 08.06.2020 реализована ДЛТ в полном объеме. Диагноз при выписке: Капсуло-ассоциированный плоскоклеточный рак IIIB pT4aN1M0. Состояние после аугментационной маммопластики 2000 г. Резендопротезирование 2017 г. Хирургическое лечение 2019 г. Продолженный рост. Состояние после комбинированного лечения. Данных за рецидив и наличие метастазов не выявлено (период наблюдения — 9 месяцев). Пациентка находится под динамическим наблюдением.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Капсуло-ассоциированный плоскоклеточный рак молочной железы является редким и агрессивным злокачественным новообразованием. Существуют данные, что основной теорией развития капсуло-ассоциированного плоскоклеточного рака являются метаплазия на фоне хронического воспаления, приводящая к плоскоклеточному раку и имплантация микроскопических фрагментов эпителия во время установки имплантата [4,5]. В описанных ранее случаях [6–10], как и у нашей пациентки, в анамнезе была выполнена аугментационная маммопластика молочных желез с использованием силиконовых эндопротезов давностью более 15 лет (табл. 1). Клинически для всех пациенток были характерны персистирующая боль в молочной железе и увеличение объема самой железы. Поскольку у трех из четырех ранее описанных пациенток отмечалось прогрессирование заболевания в течение двух лет, это, вероятно, свидетельствует об агрессивном течении опухоли и неадекватности местного контроля заболевания.

Согласно классификации опухолей молочной железы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для диагностики первичной плоскоклеточной карциномы (ПКК) необходимо: более 90% злокачественных клеток должны иметь плоскоклеточную дифференцировку, отсутствие других первичных очагов ПКК, и очаг поражения должен быть отделен от кожи и соска [14]. Во всех вышеприведенных случаях у пациенток не было клинического или рентгенологического подтверждения первичной или метастатической ПКК молочной железы и рака кожи. По данным иммуногистохимии опухоли были преимущественно гормонально и HER-2neu негативными, что позволяет предположить их устойчивость к гормональному лечению.

В этой статье мы представляем редкий случай капсуло-ассоциированного плоскоклеточного рака молочной железы, где заключение патоморфолога подтверждает происхождение опухоли из плоскоклеточной эпителизированной капсулы имплантата. Многочисленные исследования доказали, что размещение силиконовых имплантатов может привести к метапластическому плоскоклеточному эпителию, который в последствии может

стать предшественником капсуло-ассоциированного плоскоклеточного рака молочной железы [15]. В нашем клиническом случае, пациентке была выполнена операция по удалению рецидива плоскоклеточного рака молочной железы в области передней грудной стенки, циторедуктивное хирургическое лечение в объеме резекции передней грудной стенки слева с боковыми отрезками 3–5 ребер с поликомполитной пластикой дефекта, подмышечной лимфаденэктомией слева, но саму молочную железу удалось сохранить. Выбор операции был оптимальным для пациентки, так как по данным планового морфологического исследования удаленного препарата в ткани молочной железы, крае резекции скелетных мышц, жировой клетчатке — опухолевого роста не было обнаружено, но в 1 из 14 исследованных лимфатических узлов — метастаз плоскоклеточного рака. По данным литературы, в таких ситуациях чаще выполняют радикальные мастэктомии или мастэктомию с биопсией сторожевого лимфатического узла [6–10]. Ранняя диагностика может быть ключом к повышению показателей выживаемости при капсуло-ассоциированном плоскоклеточном раке молочной железы. В связи с низкой выживаемостью без прогрессирования можно предположить, что капсуло-ассоциированный плоскоклеточный рак молочной железы является заболеванием с более агрессивным механизмом гематогенного метастазирования [10]. Поскольку выборка больных небольшая, а лечение пациентов различное, сделать окончательных выводов относительно лучшей опции комплексного терапии не представляется возможным. И хотя доказательств для применения гормонотерапии при капсуло-ассоциированном плоскоклеточном раке молочной железы нет, разумно использовать эндокринную терапию для пациентов с ER-и/или PR-положительным типом рака молочной железы [16]. Капсуло-ассоциированный плоскоклеточный рак молочной железы является агрессивным заболеванием с частыми локорегиональными и отдаленными рецидивами, поэтому для определения причин резистентности к химио-, гормоно-и лучевой терапии необходимо найти новые точки приложения, а также необходимо проведение крупных и многоцентровых биологических исследований этой редкой морфологической формы молочной железы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с аугментационной маммопластикой молочных желез с использованием силиконовых имплантатов в анамнезе, болезненностью в молочной железе и увеличением объема молочной железы всегда имеется высокий риск капсуло-ассоциированного плоскоклеточного рака молочной железы. При подтверждении диагноза вопрос проведения лучевой терапии и адъювантной химиотерапии должен обсуждаться на мультидисциплинарном консилиуме с участием специалистов данных отраслей.

## Клиническое наблюдение

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Азизжон Д. Зикиряходжаев**, д. м. н., заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Шахноз Г. Хакимова**, к. м. н., отделение реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

**Елена А. Рассказова**, к. м. н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Эрик К. Сарибекян**, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Джанет Ф. Омарова**, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Виктория С. Суркова**, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Гулноз Г. Хакимова**, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного Научно-практического Медицинского Центра Онкологии и Радиологии, Ташкент, Узбекистан, e-mail: hgg\_doc@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-4-30-37

**For citation:** Zikiryakhodzhaev A. D., Khakimova Sh. G., Rasskazova E. A., Saribekyan E. K., Omarova D. F. et. al. Breast implant capsule-associated squamous cell carcinoma: case report. Malignant Tumours. 2020; 10 (4), 30–37 (In Russ.)

## BREAST IMPLANT CAPSULE-ASSOCIATED SQUAMOUS CELL CARCINOMA: CASE REPORT

A. D. Zikiryakhodzhaev<sup>1</sup>, Sh. G. Khakimova<sup>1,2</sup>, E. A. Rasskazova<sup>1</sup>, E. K. Saribekyan<sup>1</sup>, D. F. Omarova<sup>1</sup>, V. S. Surkova<sup>1</sup>, G. G. Khakimova<sup>2,3</sup>

1. P. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

2. Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

3. Republican specialized Scientific and practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

**Abstract:** Breast augmentation with the use of silicone breast implants is a routine practice for breast surgeons. Breast implant capsule-associated squamous cell carcinoma is a rare and aggressive malignant tumor accounting for less than 0.1% of invasive breast cancer. Currently there is no single concept of a complex therapy for such tumors due to the low incidence rate. The article describes a case of a 49-year-old female patient after surgical treatment of left-sided breast implant capsule-associated squamous cell carcinoma diagnosed in 2019. After the disease progression the patient underwent removal of the chest wall tumor with resection of ribs 3–5, allo- and autoplasty, and left axillary lymph node dissection (ALND). In most cases, breast implant capsule-associated squamous cell carcinoma is treated surgically but the role of adjuvant chemotherapy, radiation therapy, and endocrine therapy is still ambiguous.

**Key words:** breast cancer, squamous cell breast cancer; lymph node dissection, histopathological examination, mesh implant, combination therapy

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Azizzhon D. Zakiryakhodzhaev**, Head of the Department of Oncology and Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery, P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre Moscow, Russia

**Shakhnoz. G. Khakimova**, MD, PhD, Department of Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery, P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre Moscow, Russia Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

**Elena A. Rasskazova**, MD, PhD, Researcher of the Department of Oncology and Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery, P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre Moscow, Russia

**Erik K. Saribekyan**, MD, PhD, DSc, Leading Researcher of the Department of Oncology and Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery, P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre Moscow, Russia

**Dzhanet F. Omarova**, Postgraduate Student, of the Department of Oncology and Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery, P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre Moscow, Russia

**Victoria S. Surkova**, Pathologist, Department of Pathological Anatomy, P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre Moscow, Russia

**Gulnoz G. Khakimova**, MD, PhD, oncologist, Department of the Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan, e-mail: hgg\_doc@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Paletta C, Paletta FX, Jr., Paletta FX, Sr. Squamous cell carcinoma following breast augmentation. *Ann Plast Surg* 1992; 29, 425–429; discussion 429–432
2. Molitor M, Mestak O, Kalinova L, Krajcova A, Mestak J. The history and safety of breast implants. *Acta Chir Plast.* 2014;56 (1 - 2):15–19.
3. Patrick J. Buchanan, Vinod K. Chopra, Kristen L. Walker Primary Squamous Cell Carcinoma Arising from a Breast Implant Capsule: A Case Report and Review of the Literature *The American Society for Aesthetic Plastic Surgery* –2018
4. Smith LF, Smith TT, Yeary E, McGee JM, Malnar K: Squamous cell carcinoma of the breast following silicone injection of the breasts. *J Okla State Med Assoc.* 1999, 92:126–130.
5. Barr LH, Menard JW: Marjolin's ulcer. *The LSU experience.* *Cancer.* 1983, 52:173–175. 10.1002/1097-0142 (198307)52:1 <173::AID-CNCR2820520131>3.0.CO;2-6
6. Paletta C, Paletta FX Jr, Paletta FX Sr: Squamous cell carcinoma following breast augmentation. *Ann Plast Surg.* 1992, 29:425–429.
7. Satgunaseelan L, Cheung D, Reddy J: Breast implant-associated squamous cell carcinoma — a rare long term complication. *Pathology.* 2015, 47:72–73. 10.1097/01.PAT.0000461520.64127.87
8. Zomerlei TA, Samarghandi A, Terando AM: Primary squamous cell carcinoma arising from a breast implant capsule. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015, 3:586. 10.1097/GOX.0000000000000567
9. Olsen DL, Keeney GL, Chen B, Visscher DW, Carter JM: Breast implant capsule-associated squamous cell carcinoma: a report of 2 cases. *Hum Pathol.* 2017, 67:94–100. 10.1016/j.humpath.2017.07.011
10. Zhou YM, Chaudhry HE, Shah A, Andrews J. Breast Squamous Cell Carcinoma Following Breast Augmentation. *Cureus.* 2018;10 (10):e3405. Published 2018 Oct 3. doi:10.7759/cureus.3405
11. Handel N, Cordray T, Gutierrez J, Jensen JA: A long-term study of outcomes, complications, and patient satisfaction with breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2006, 117:757–767. 10.1097/01.prs.0000201457.00077.1d
12. Rosen PP, Hoda SA, Brogi E, Koerner FC: *Rosen's Breast Pathology.* Wolters Kluwer, Philadelphia; 2014.
13. Yadav S, Yadav D, Zakalik D: Squamous cell carcinoma of the breast in the United States: incidence, demographics, tumor characteristics, and survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2017, 164:201–208. 10.1007/s10549-017-4251-3
14. Lakhani SR: WHO classification of tumours of the breast: [views of a working group that convened for a consensus and editorial meeting at the International Agency for Research on Cancer]. *International Agency for Research on Cancer.* World Health Organization, Lyon; 2012. 1:430.
15. Smith LF, Smith TT, Yeary E, McGee JM, Malnar K: Squamous cell carcinoma of the breast following silicone injection of the breasts. *J Okla State Med Assoc.* 1999, 92:126–130.
16. Anne N. Primary squamous cell carcinoma of the breast: a case report and review of the literature / N. Anne, E. Sulger, R. Pallapothu // *J Surg Case Rep.* –2019.— Vol. 6.— P. 182. doi:10.1093/jscr/rjz182

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-4-38-46

**Цитирование:** Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И. и др., Последовательное назначение противоопухолевой лекарственной терапии у пациентки с первично-множественным метакхронным раком тела матки и раком молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (4), 38–46

## ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТКИ С ПЕРВИЧНО- МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАХРОННЫМ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ И РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Султанбаев<sup>1</sup>, А.Ф. Насретдинов<sup>1</sup>, Н.И. Султанбаева<sup>1</sup>, К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>, Ш.И. Мусин<sup>1</sup>, А.А. Измайлов<sup>1</sup>,  
О.Н. Липатов<sup>2</sup>, В.А. Пушкарёв<sup>1</sup>, Р.Б. Валиахмедов<sup>1</sup>, А.В. Пушкарёв<sup>1</sup>, Ф.Ф. Муфазалов<sup>1,2</sup>

1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, Уфа, Россия

2. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Уфа, Россия

**Резюме:** Рак молочной железы (РМЖ) — гетерогенное заболевание, для которого характерно наличие или отсутствие гиперэкспрессии рецепторов на поверхности опухолевых клеток, что коррелирует с прогнозом заболевания. Важным является понимание особенностей и механизмов опухолевой прогрессии, полученное, в том числе, из клинического опыта ведения пациентов с РМЖ. Исходя из гормонального статуса опухоли, наличия или отсутствия экспрессии рецепторов HER2/neu, а также уровня пролиферативной активности определяется тактика лечения. В статье представлено описание клинического случая пациентки с распространенным люминальным А подтипом РМЖ, обоснована последовательная стратегия лечения с учетом клинической ситуации и особенностей течения заболевания. Рациональное назначение эндокринотерапии при гормоноположительном метастатическом РМЖ позволяет достичь длительного контроля над опухолью. На клиническом примере при последовательном назначении противоопухолевых лекарственных препаратов достигнут длительный контроль над опухолью и высокое качество жизни на протяжении всего периода лечения.

**Ключевые слова:** рак тела матки, рак молочной железы, люминальный А подтип, палбоциклиб, рибоциклиб.

Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием, характеризующимся различными биологическими подтипами опухоли (по наличию или отсутствию экспрессии рецепторов на поверхности раковых клеток), носительством патогенных мутаций, характеризующих особенности течения и прогноза болезни [1,2].

Среди всех злокачественных опухолей у женщин в России РМЖ является наиболее распространенным заболеванием: с 2009 по 2019 год заболеваемость увеличилась с 341,5‰ до 489,6‰, соответственно. Несмотря на это, благодаря определенным успехам в лечении метастатических форм РМЖ за последнее десятилетие отмечается снижение 1-годовой летальности с 9,5% до 5,5% [1,3].

На основании гормонального статуса опухоли, наличия или отсутствия экспрессии рецепторов HER2/neu, а также уровня пролиферативной активности определяются несколько молекулярно-биологических подтипов РМЖ, различающихся прогнозами и тактикой лечения пациенток [1,4]. Известно, что среди различных биологических подтипов злокачественные новообразования молочной железы с положительным гормональным статусом имеют лучшие прогнозы в лечении и выживаемости. У пациенток с люминальным подтипом реже наблюдаются висцеральные метастазы, у них чаще регистрируются длительные

периоды ремиссии. При проведении гормонотерапии отмечается небольшая частота осложнений и удовлетворительная переносимость по сравнению с химиотерапией, что влияет на качество жизни пациентки [1,5–7].

Высокая экспрессия гормональных рецепторов является уникальным биологическим феноменом, который ассоциируется с благоприятным течением и продолжительной ремиссией заболевания. Благодаря появлению эффективных гормональных препаратов и ингибиторов CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб), пациентки с люминальным подтипом метастатического РМЖ получают шанс на эффективное и безопасное лечение.

Применение CDK4/6 ингибиторов продемонстрировало преимущество над стандартной гормонотерапией (тамоксифен, ингибиторы ароматазы) в исследованиях III фазы (табл. 1) [1,8–9].

Целью работы явилась демонстрация эффективности последовательного назначения противоопухолевой лекарственной терапии у больной с люминальным А подтипом РМЖ в клинической практике.

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических исследований CDK4/6 ингибиторов

| Исследование       | Группы сравнения                                 | Фаза | Показание                                              | Уровень ответа (%) | Медиана ВБП* (месяцев) | Медиана ОВ* (месяцев) |
|--------------------|--------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|-----------------------|
| PALOMA-2 (2016)    | Летрозол + палбоциклиб против плацебо + летрозол | III  | Первая линия лечения метастатического люминального РМЖ | 42,1 против 34,7   | 24,8 против 14,5       | НД                    |
| MONALEESA-2 (2018) | Рибоциклиб + летрозол против плацебо + летрозол  | III  |                                                        | 42,5 против 28,7   | 25,3 против 16         | НД против 33          |
| MONARCH-3 (2017)   | Абемациклиб + анастрозол или летрозол            | III  |                                                        | 48,2 против 34,5   | НД против 14,7         | НД                    |

\*ВБП — выживаемость без прогрессирования

\*ОВ — общая выживаемость

### Клинический пример

Пациентке М. на момент диагностирования у неё аденокарциномы эндометрия стадии Ia (T1aN0M0) в 1996 году был 41 год. С учетом стадии заболевания и морфологического подтипа опухоли пациентке выполнена экстирпация матки с придатками. Гистология — высокодифференцированная аденокарцинома. В дальнейшем пациентка находилась под динамическим наблюдением.

В мае 2011 года при плановом обследовании по месту жительства выявлено объемное образование левой молочной железы.

Пациентка с подозрением на злокачественную опухоль левой молочной железы направлена в РКОД, где была выполнена трепан-биопсия объемного образования левой молочной железы и по данным гистологии диагностирована инфильтрирующая протоковая карцинома 2 степени злокачественности. По результатам иммуногистохимического исследования установлен люминальный А подтип рака молочной железы: Эр+++, Пр++, Her2neu-отрицательный, Ki67 — 15%. Выставлен клинический диагноз: рак левой молочной железы стадия IIA (T2N0M0). В июне 2011 года выполнена радикальная мастэктомия по Маддену слева. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала подтверждена инфильтрирующая протоковая аденокарцинома 2 степени злокачественности, относящаяся к люминальному А подтипу рака молочной железы: Эр+++, Пр++, Her2neu-отрицательный, Ki67 — 20%. В послеоперационном периоде выставлен диагноз: рак левой молочной железы стадия IIA (pT2N0M0).

С июня 2011 года по декабрь 2013 года пациентке в адъювантном режиме проводилась гормонотерапия препаратом тамоксифен в дозе 20 мг ежедневно.

В декабре 2013 года при плановой рентгенографии органов грудной клетки обнаружены метастазы в легких (бессимптомное течение). На КТ ОГК от декабря 2013 года подтверждено наличие множественных метастатических очагов в легких с максимальными размерами до 11 мм.

В связи с прогрессией заболевания на фоне проводимой гормонотерапии, через 31 месяц после манифестации РМЖ пациентке назначена 1 линия гормонотерапии препаратом анастрозол в дозе 1 мг ежедневно внутрь, который она

получала в течение 16 месяцев — с января 2014 года по апрель 2015 года.

С апреля 2015 года пациентка начала отмечать одышку, кашель и слабость. На КТ ОГК от апреля 2015 года была отмечена отрицательная динамика: множественные метастатические очаги в легких до 15 мм.

С апреля 2015 года по июль 2015 года было проведено 6 курсов химиотерапии в режиме АС: доксорубин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + циклофосамид в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, каждые 3 недели. По данным КТ ОГК от апреля 2015 года констатирована положительная динамика в виде уменьшения размеров очагов в легких до 11 × 10 мм. На плановом КТ ОГК от июля 2015 года отмечена стабилизация заболевания: метастатические очаги в легких до 10 мм. С июля 2015 года по январь 2016 года пациентке проводилась следующая линия гормонотерапии препаратом эксеместан в дозе 25 мг ежедневно внутрь. С января 2016 года больная начала отмечать нарастание одышки и выраженные боли в области поясницы. По данным КТ от 28 января 2016 года зарегистрировано увеличение размеров очагов в легких до 17 × 16 мм, в теле L4 определялся локальный участок неоднородного разрежения костной структуры с кальцификацией, без четких контуров 12 × 13 мм.

С февраля по март 2016 года проводилась дистанционная гипотермическая лучевая терапия на поясничный отдел позвоночника от верхнего края L3 до нижнего L5 в суммарной дозе 30 Гр.

С марта по июнь 2016 года в связи с висцеральным кризом, проявившимся в виде увеличения объемов поражения легочной ткани по данным последнего ПЭТ КТ и нарастания одышки, проводилась химиотерапия: 6 курсов химиотерапии в режиме доцетаксел в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> с интервалом 1 раз в 3 недели и терапия золедроновой кислотой в дозе 4 мг внутривенно с интервалом 1 раз в 28 дней. На плановой КТ от апреля 2016 года отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров очагов в легких до 10 мм с участками фиброза. На КТ от июня 2016 года определяется стабилизация заболевания: размеры фибрированных очагов в легких до 10 мм.

По данным ПЭТ/КТ всего тела от 20 июля 2016 года (рис. 1) в легких отмечаются множественные очаги разме-

Клиническое наблюдение

рами до 15 × 12 мм и метаболической активностью отдельных очагов SUVmax — 3,7. Плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечалось. В теле L4 позвонка кальцинированный очаг размерами 12 × 13 мм, неактивный, без динамики. Компрессионный перелом L5 без активности. В теле Th10 гемангиома размерами 14 мм. Других признаков остеобластических или остеолитических изменений с патологической гиперфиксацией радиофармпрепаратов не выявлено. Заключение: состояние после РМЭ слева по поводу РМЖ (2011 г.), экстирпации матки с придатками (1996 г.) по поводу рака тела матки (РТМ). Отдельные метастатические очаги в легких с метаболической активностью. Кальцинированный метастатический очаг в L4 позвонке. Компрессионный перелом L5.

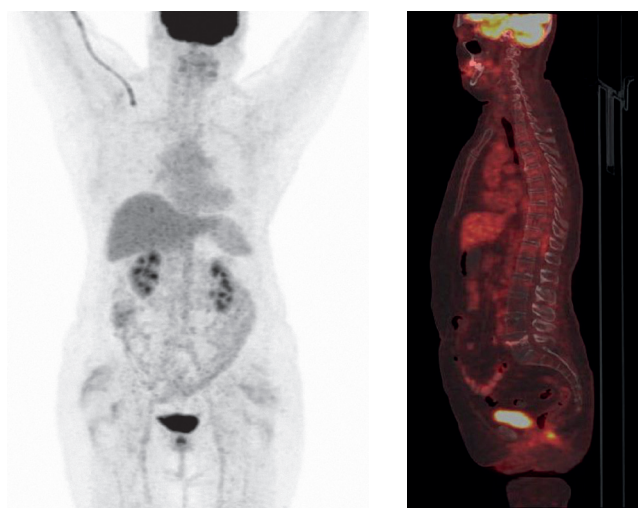


Рисунок 1. ПЭТ/КТ от 20 июля 2016 года.

С июля 2016 года пациентке проводилась терапия фулвестрантом в дозе 500 мг внутримышечно 1 раз в месяц (в первый месяц введение в дозе 500 мг в 1-й и 15-й дни) и золедроновой кислотой в дозе 4 мг внутривенно с интервалом 1 раз в 28 дней.

На фоне проводимой терапии какие-либо клинически значимые нежелательные явления, требующие редукции дозы препаратов или отмены терапии, не отмечены.

По данным ПЭТ/КТ всего тела от 31 мая 2017 года (рис. 2) отмечалась стабилизация заболевания: в легких множественные очаги с минимальным увеличением размеров отдельных очагов до 16 × 14 мм, SUVmax 3,1 (ранее 15 × 12 мм, SUVmax — 3,7). Плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечается. В теле L4 позвонка кальцинированный очаг с прежними размерами 12 × 13 мм, неактивный, без динамики. Компрессионный перелом L5 без активности. В теле Th10 гемангиома размерами 14 мм. Заключение: метаболически активные метастатические очаги в легких без динамики.

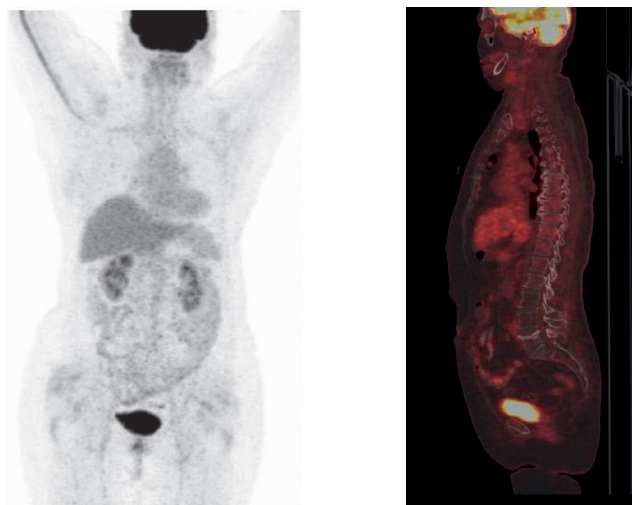


Рисунок 2. ПЭТ/КТ от 31 мая 2017 года.

Отсутствие прогрессии заболевания и токсичности от проводимой терапии позволили продолжить лечение фулвестрантом.

При контрольном обследовании по данным ПЭТ/КТ от 26 января 2018 (рис. 3) отмечалась прогрессия заболевания. В легких определялись множественные метастазы с минимальным увеличением размеров отдельных очагов до 20 × 15 мм, SUVmax 4,1 (в сравнении с результатами от 20 июля 2016 года: размеры 15 × 12 мм, SUVmax — 3,7). Плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечается. В теле L4 позвонка кальцинированный очаг, прежними размерами 12 × 13 мм, неактивный, без динамики. Компрессионный перелом L5 без активности. В теле Th10 гемангиома 14 мм. Заключение: метаболически активные метастатические очаги в легких. В сравнении с ПЭТ/КТ исследованием от 20 июля 2016 года — увеличение размеров метастатических очагов в легких.

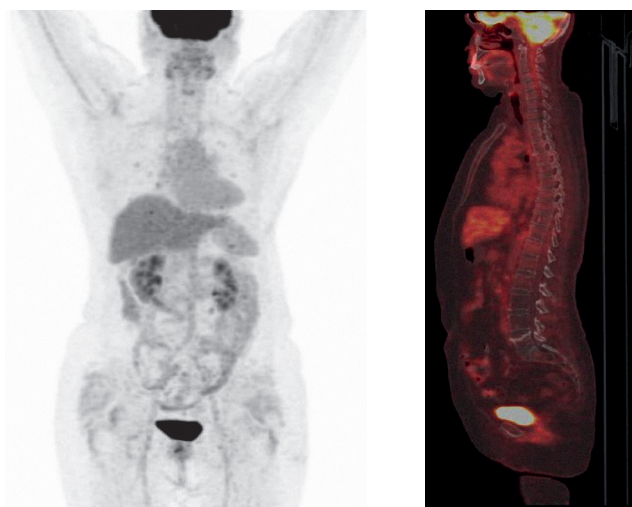


Рисунок 3. ПЭТ/КТ от 26 января 2018 года.

В связи с неоднозначной трактовкой динамики («с минимальным увеличением размеров отдельных очагов») и тенденциями опухоли к росту, в феврале 2018 года пациентке было предложено интенсифицировать схему лечения: фулвестрант в дозе 500 мг внутримышечно 1 раз в месяц + палбоциклиб в дозе 125 мг в сутки внутрь с 1 по 21-й день с интервалом 1 неделя. Терапия золедроновой кислотой продолжалась.

По данным ПЭТ/КТ от 05 июля 2018 года в сравнении с данными от 26 января 2018 года (рис. 4) отмечалась стабилизация заболевания. В легких — множественные очаги с метаболической активностью до  $19 \times 15$  мм, SUVmax 3,9 (ранее  $20 \times 15$  мм, SUVmax 4,1), без существенной динамики. Плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечается. В теле L4 позвонка — кальцинированный очаг, с прежними размерами  $12 \times 13$  мм, неактивный, без динамики. Компрессионный перелом L5 без активности. В теле Th10 гемангиома размерами 14 мм. Заключение: метаболически активные метастатические очаги в легких. В сравнении с ПЭТ/КТ исследованием от 26 января 2018 года — стабилизация размеров метастатических очагов в легких.

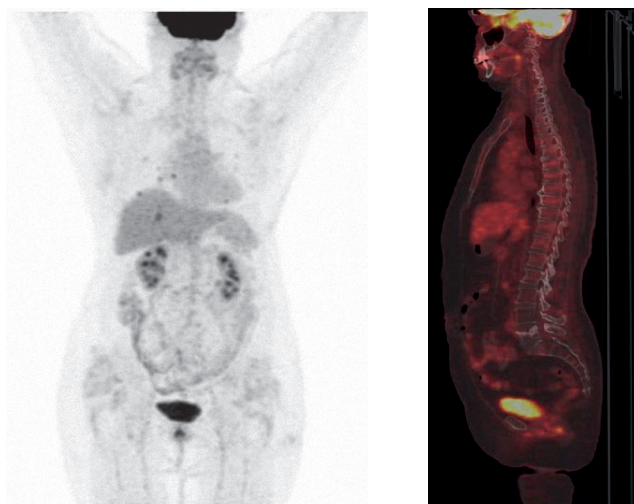


Рисунок 4. ПЭТ/КТ от 05 июля 2018 года

Пациентка продолжила терапию по схеме фулвестрант + палбоциклиб. С июня 2018 года золедроновая кислота вводилась в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 3 месяца.

По данным ПЭТ/КТ от 22 марта 2019 года (рис. 5) отмечалась стабилизация заболевания. В легких — множественные очаги с метаболической активностью до  $16 \times 15$  мм, SUVmax 4,8 (ранее  $19 \times 15$  мм, SUVmax 3,9) — стабилизация заболевания. Плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечается. В теле L4 позвонка кальцинированный очаг, прежними размерами  $12 \times 13$  мм, неактивный, без динамики. Компрессионный перелом L5 без активности. В теле Th10 гемангиома раз-

мерами 14 мм. Заключение: увеличение метаболической активности метастатических очагов в легких. В сравнении с ПЭТ/КТ исследованием от 05 июля 2018 года — стабилизация размеров метастатических очагов. Кальцинированный очаг в L4 позвонке, без динамики. Компрессионный перелом L5.

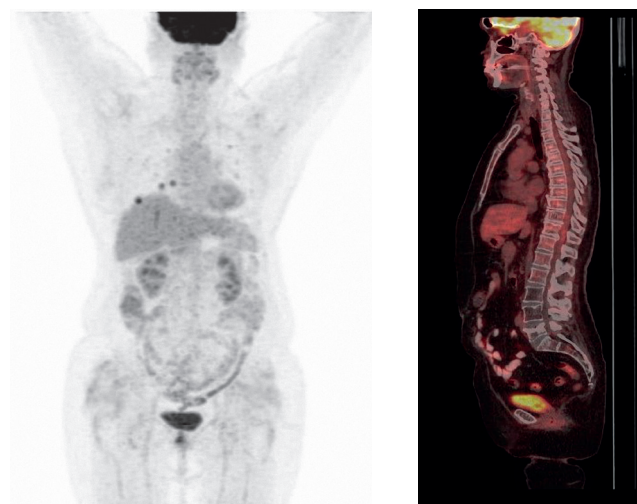


Рисунок 5. ПЭТ/КТ от 22 марта 2019 года.

С учетом наличия костных метастазов в интермиттирующем режиме продолжена терапия золедроновой кислотой: золедроновая кислота в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 3 месяца.

С февраля 2018 года по ноябрь 2019 года пациентке проводилась терапия по схеме палбоциклиб + фулвестрант, позволившая в течение 21 месяца добиться контроля над заболеванием. В ноябре 2019 года пациентка начала отмечать одышку и боли в левой руке.

По данным ПЭТ КТ от 09 декабря 2019 года (рис. 6) отмечается отрицательная динамика: в легких сохранились множественные метастатические очаги размерами до  $18 \times 19$  мм и метаболической активностью SUVmax 6,7 (ранее  $16 \times 15$  мм, SUVmax 4,8); выявлен метаболически активный очаг в левой плечевой кости до протяженностью 31 мм в костно-мозговом канале SUVmax 7,1, кортикальный слой сохранен.

Заключение: метаболически активные метастатические очаги в легких, кости (левая плечевая кость).

С целью определения дальнейшей тактики лечения выполнена торакоскопическая биопсия метастатического очага для исключения трансформации опухолевой ткани в другой биологический подтип. По данным гистологического исследования от 12.12.2019 года подтвержден рецидив РМЖ, люминальный А подтип: Эр +++ , Пр +++ , Her2neu-отрицательный, Ki67 — 10%. Блоки микропрепаратов направлены на молекулярно-генетическое исследование.

Клиническое наблюдение

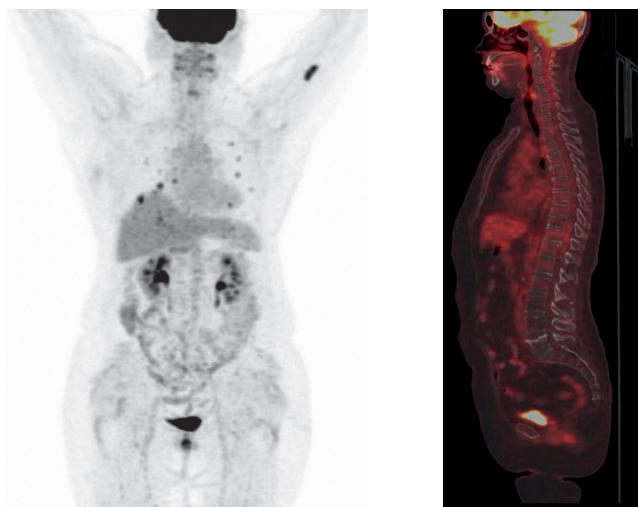


Рисунок 6. ПЭТ КТ от 09 декабря 2019 года.

дование с целью определения мутации в гене PIK3CA. По результатам исследования мутация не выявлена.

В связи с прогрессией метастатического очага в левой плечевой кости и высоким риском перелома в соответствии с клиническими рекомендациями, а также по решению консилиума, пациентке проводилась лучевая терапия на метастатический очаг в левой плечевой кости с декабря 2019 года по январь 2020 года в суммарной дозе 30 Гр.

С 18 января 2020 года по 11 марта 2020 года выполнено 8 еженедельных введений паклитаксела в дозе 80 мг/м<sup>2</sup>. В марте 2020 года ввиду развития лейкопении III степени, нейтропении III степени и тромбоцитопении II степени лечение паклитакселом было отменено. Пациентке проведен комплекс мероприятий по коррекции лабораторных показателей.

В связи с прогрессией заболевания на фоне терапии палбоциклом в комбинации с фулвестрантом проводилась следующая линия терапии: эксеместан в дозе 25 мг в сутки + эверолимус в дозе 10 мг в сутки внутрь ежедневно.

На фоне терапии эверолимусом с эксеместаном у пациентки на 4-й день приема развились побочные эффекты II–IV степени по CTCAE v 5.0: стоматит IV степени; слабость IV степени; неинфекционный пульмонит II степени; повышение уровня АЛТ III степени — 200 Ед/л и АСТ III степени — 215 Ед/л. В связи с развитием нежелательных явлений с марта 2020 года по апрель 2020 года терапия эверолимусом отменена, проводилась инфузионная терапия.

По причине развития токсичности II–IV степени предпочтительным для нас оставался вариант лечения с минимальной токсичностью. После стабилизации общего состояния и показателей лабораторных анализов пациентке с апреля 2020 года назначена следующая линия терапии: рибоциклиб в дозе 600 мг внутрь с 1 по 21-й дни + летрозол в дозе 2,5 мг внутрь ежедневно; цикл 28 дней. На фоне анти CDK 4/6 терапии введение золедроновой кислоты продолжалось в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 3 месяца.

По данным ПЭТ/КТ от 18 июня 2020 года (рис. 7) отмечается положительная динамика: в легких сохранялись множественные очаги размерами до 14 × 14 мм с метаболической активностью SUVmax 3,3 (ранее 18 × 19 мм, SUVmax 6,7), плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечалась; после лучевой терапии на метастатический очаг в левой плечевой кости сохранялось локальное уплотнение костного мозга в средней трети с фоновой активностью прежних размеров, гиперфиксация РФП в прилежащих мягких тканях (постлучевого генеза). Заключение: в сравнении с ПЭТ/КТ от 29 ноября 2019 года отмечается положительная динамика, новых активных очагов не выявлено.

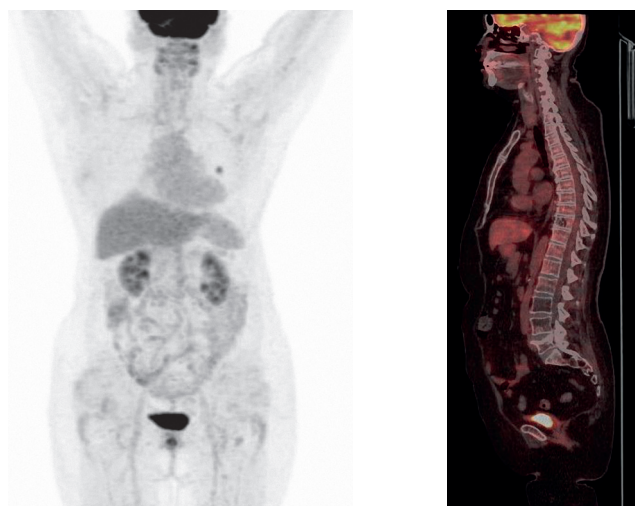


Рисунок 7. ПЭТ/КТ от 18 июня 2020 года.

По данным ПЭТ/КТ от 15 января 2021 года (рис. 8) отмечалась стабилизация заболевания: в легких сохранялись множественные очаги размерами до 12 × 12 мм с фоновой активностью (ранее 14 × 14 мм, SUVmax 3,3), плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечалось; после лучевой терапии на метастатический очаг в левой плечевой кости сохранялось локальное уплотнение костного мозга в средней трети с фоновой активностью прежних размеров, с гиперфиксацией РФП в прилежащих мягких тканях (постлучевого генеза). Выявлена аметаболическая зона пониженной плотности в правом полушарии мозжечка до 25 × 34 мм. Заключение: в сравнении с ПЭТ/КТ от 18 июня 2020 года отмечена стабильная динамика, новых активных очагов не выявлено.

В связи с выявлением объемного образования мозжечка пациентке выполнено МРТ головного мозга (рис. 9), по данным которого в веществе полушарий головного мозга определяются очаги кистозной структуры, округлой формы, без наличия перифокального отека. Наибольшие очаги расположены в правом полушарии мозжечка, размерами



Рисунок 8. ПЭТ/КТ от 15 января 2021 года.

35 × 36 мм и 16 × 25 мм, с наличием солидного компонента, накапливающего контрастное вещество. Заключение: очаги в веществе головного мозга — метастазы.

С 08.02.2021 года по 19.02.2021 года проведена дистанционная лучевая терапия по паллиативной программе на весь объем головного мозга в разовой дозе 3 Гр, 5 фракций в неделю, всего 10 фракций на гамма-аппарате Theratron. На фоне лучевой терапии пациентка продолжала получать рибоциклиб в дозе 600 мг внутрь с 1 по 21-й дни + летрозол в дозе 2,5 мг ежедневно, каждые 28 дней. На фоне проводимой терапии клинически значимые нежелательные явления, требующие редукции дозы препаратов или отмены терапии, не зарегистрированы.

После завершения лучевой терапии пациентка непрерывно продолжает анти-CDK 4/6 терапию в комбинации с ингибиторами ароматазы, введение золедроновой кислоты в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 3 месяца.

## ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Пациентка проходит лечение по поводу первично-многожественного метастатического рака тела матки стадии I и метастатического рака молочной железы с изначальной стадией IIA, прогрессированием с метастазами в кости и легкие. В ходе лечения пациентки применялись все зарегистрированные на сегодняшний день схемы гормонотерапии и основные антрациклиновые и таксановые режимы химиотерапии. Их последовательное применение позволяло получать ремиссию практически на каждой линии, уменьшить общую токсичность проводимой терапии, за счет ингибиторов CDK4/6 и гормональной терапии [10]. На данном клиническом примере показано, что назначение гормонотерапии и в более поздних линиях тоже дает шанс на противоопухолевый ответ. Назначение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом позволило достичь контроля над опухолью в течение 21 месяца. Однако ответить

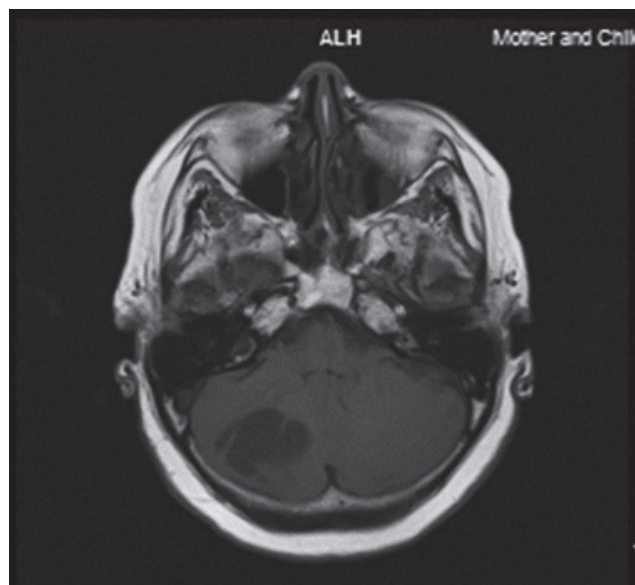


Рисунок 9. МРТ головного мозга от 25 января 2021 года.

на вопрос, насколько это влияет на выживаемость, сложно. Отмечен факт регистрации положительной динамики у пациентки на фоне терапии летрозолом в комбинации с рибоциклибом после зарегистрированной прогрессии на схеме фулвестранта в комбинации с палбоциклибом. Не исключено, что полученный эффект был обусловлен проведенной химиотерапией, позволившей добиться уменьшения клона раковых клеток, резистентных к анти-CDK4/6 терапии, и что контроль над опухолью достигнут за счет чувствительности остаточной опухоли к проводимой терапии. Учитывая схожие механизмы действия и развития резистентности у препаратов рибоциклиб и палбоциклиб [8,11,12], а также отсутствие прямых сравнительных исследований, ожидать ответа на один препарат после прогрессии на другом могло бы показаться нецелесообразным. Но, рассматривая эффективность терапии рибоциклибом после прогрессии на палбоциклибе, следует отметить, что рибоциклиб более активен в CDK4-зависимых линиях клеток, чем в CDK6-зависимых клеточных линиях [13], что после химиотерапии позволяет рассматривать возможность повторного назначения анти-CDK4/6 препарата рибоциклиба. Различия в механизмах действия в клеточном контексте активности рибоциклиба, палбоциклиба и абемациклиба были протестированы и продемонстрированы в анализах пролиферации с использованием линий раковых клеток [13].

Механизм взаимодействия анти-CDK препаратов с подгруппой циклин-зависимых киназ определяет эффективность запланированной терапии. Клинический эффект лекарственных препаратов в исследовании показывает, что и палбоциклиб, и рибоциклиб являются ингибиторами CDK4/6, отличающихся механизмом действия на молекулярном уровне, при этом абемациклиб ингибирует CDK4/6/9. Понимание молекулярных компонентов эффек-

## Клиническое наблюдение

тивности и селективности также способствует рациональному выбору терапии [14].

Теоретические предпосылки эффективности абемациклиба подтверждаются и на практике: в исследовании Wander et al. [15] абемациклиб назначался пациенткам с распространенным гормонопозитивным РМЖ после прогрессии на схемах с применением палбоциклиба или рибоциклиба. В указанном исследовании 21 из 58 (36%) пациенток продолжали лечение абемациклибом более 6 месяцев, при этом медиана ВБП составила 5,8 мес (95% ДИ 3,4–8,0), и исследователи указывают на потенциальную эффективность последовательной терапии с абемациклибом, требующей дальнейших исследований с целью поиска предиктивных биомаркеров [15].

Конкурентным режимом в данном случае была бы комбинация эксеместана (25 мг в день) с эверолимусом (10 мг в день), показавшая неплохие результаты у пациенток, спрогрессировавших на терапии ингибиторами ароматазы, в исследовании BOLERO-2 [16]. Исследование эффективности эксеместана с эверолимусом после терапии CDK4/6 ингибиторами указывает на отсутствие статистически значимых различий в группах пациентов, получавших ингибиторы ароматазы в монорежиме или в комбинации с ингибиторами циклин-зависимых киназ (медиана ВБП 4,7 против 5,7 месяцев,  $p=0,890$ , а медиана ОВ 11,4 против

17,8 месяцев,  $p=0,177$ , [17]). Этот вывод представляет рассматриваемую комбинацию как потенциально возможный вариант лечения в нашем случае.

После возникновения метастатических очагов в головном мозге локальный контроль над опухолью был достигнут за счет применения дистанционной лучевой терапии. После прогрессии заболевания на фоне терапии палбоциклибом с фулвестрантом применение рибоциклиба в комбинации с летрозолом позволило нам контролировать опухоль более 11 месяцев.

Последовательное применение химиотерапии при развитии висцерального криза, эндокринотерапии, анти CDK 4/6 терапии в комбинации с лучевой терапией помогло нам добиться контроля над опухолью в течение 10 лет от манифестации заболевания и сохранить высокое качество жизни на протяжении всего периода лечения.

## Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Александр В. Султанбаев**, к. м. н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: rkodrb@yandex.ru

**Айнур Ф. Насретдинов**, врач-онколог амбулаторного отделения противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: rkodrb@yandex.ru

**Надежда И. Султанбаева**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: nd.sultan@rambler.ru

**Константин В. Меньшиков**, к. м. н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, врач-онколог отдела химиотерапии ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

**Адель А. Измайлов**, д. м. н., главный врач ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: izmailov75@mail.ru

**Олег Н. Липатов**, д. м. н., профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, Уфа, Россия, e-mail: lipatovoleg@bk.ru

**Шамиль И. Мусин**, к. м. н., заведующий хирургическим отделением № 6 ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: musin\_shamil@mail.ru

**Василий А. Пушкарев**, д. м. н., врач-онколог хирургического отделения № 8 ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: doctorpushkarev@mail.ru

**Рустам Б. Валиахмедов**, врач-онколог Отделения противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: rkodrb@yandex.ru

**Алексей В. Пушкарев**, врач-онколог хирургического отделения № 5 клинический ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: lescha-pushkaryov@mail.ru

**Фагим Ф. Муфазалов**, д. м. н., профессор ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, заведующий отделом радиационной онкологии ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» МЗ Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: rkodrb@yandex.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-4-38-46

**For citation:** Sultanbaev A. V., Nasretidinov A. F., Sultanbaeva N. I., Menshikov K. V., Musin Sh. I. et al. Sequential anticancer therapy in a patient with metachronous primary uterine cancer and breast cancer. *Malignant Tumours*. 2020; 10 (4), 38–46 (In Russ.)

## SEQUENTIAL ANTICANCER THERAPY IN A PATIENT WITH METACHRONOUS PRIMARY UTERINE CANCER AND BREAST CANCER

A. V. Sultanbaev<sup>1</sup>, A. F. Nasretidinov<sup>1</sup>, N. I. Sultanbaeva<sup>1</sup>, K. V. Menshikov<sup>1,2</sup>, Sh. I. Musin<sup>1</sup>, A. A. Izmailov<sup>1,2</sup>, O. N. Lipatov<sup>2</sup>, V. A. Pushkarev<sup>1</sup>, R. B. Valiakhmedov<sup>1</sup>, A. V. Pushkarev<sup>1</sup>, F. F. Mufazalov<sup>1,2</sup>

1. Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia

2. Bashkir state medical university, Ufa, Russia

**Abstract:** Breast cancer (BC) is a heterogeneous disease characterized by the presence or absence of membrane receptor overexpression on tumor cells that correlates with the disease prognosis. Understanding of the patterns and mechanisms of tumor progression gained through clinical experience of managing BC patients is important. The treatment strategy depends on the hormone receptor status of the tumor, the HER2/neu expression, and the proliferative activity level. A clinical case of advanced luminal A breast cancer is reported, and the rationale for sequential treatment strategy is provided taking into account the clinical situation and clinical course of the disease. Adequate endocrine therapy for hormone-positive metastatic BC provides long-term tumor control like in this case, as well as a high quality of life over the entire course of sequential treatment with anticancer drugs.

**Key words:** uterine cancer, breast cancer, luminal A subtype, palbociclib, ribociclib.

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Alexander V. Sultanbaev**, MD, PhD, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: rkodrb@yandex.ru

**Ainur F. Nasretidinov**, Oncologist, Outpatient Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: rkodrb@yandex.ru

**Nadezhda I. Sultanbaeva**, Oncologist, 1st Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: nd.sultan@rambler.ru

**Konstantin V. Menshikov**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology with Oncology and Pathology Courses, Bashkir state medical university, Oncologist, Department of Chemotherapy, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

**Shamil I. Musin**, MD, PhD, Head of the 6th Department of Surgery, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: musin\_shamil@mail.ru

**Adel A. Ismailov**, MD, PhD, DSC, Chief Physician, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: izmailov75@mail.ru

**Oleg N. Lipatov**, MD, PhD, DSC, Professor, Department of Oncology with Oncology and Pathology Courses, Bashkir state medical university, Ufa, Russia, e-mail: lipatovoleg@bk.ru

**Vasily A. Pushkarev**, MD, PhD, DSC, Oncologist, 8th Department of Surgery, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: doctorpushkarev@mail.ru

**Rustam B. Valiakhmedov**, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: rkodrb@yandex.ru

**Alexey V. Pushkarev**, Oncologist, 5th Department of Surgery, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: lescha-pushkaryov@mail.ru

**Fagim F. Mufazalov**, MD, PhD, DSC, Professor, Bashkir state medical university, Head of the Radiation Oncology Department, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: rkodrb@yandex.ru

Клиническое наблюдение

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Насретдинов А. Ф., Султанбаева Н. И., Мусин Ш. И. и др. Терапия ингибиторами циклинзависимых киназ CDK4/6 при разных спектрах соматических мутаций гена PIK3CA у больных раком молочной железы. Медицинский совет. 2020; (20):40–46. doi: 10.21 518 / 2079 - 701X-2020–20–40–46.
2. Sultanbaev, A. & Minniakhmetov, I. & Sultanbaeva, N. & Menshikov, K. & Nasretdinov, A. & Musin, S.. (2020). 25P Identification of gene mutations in patients with breast cancer in a region located in the southeast of the European part of Russia. *Annals of Oncology*. 31. S1250. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.045>.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под. ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахазадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. 2020; 239 с. [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossiiv 2019 godu. (The status of cancer care for the population of Russia in 2019.) A. D. Kaprin, V. V. Starinskiy, A. O. Shahazadova eds. M.: MNIOI named by P. A. Herzen. 2020; 239 p. (In Russ.)]
4. Насретдинов А. Ф., Султанбаева Н. И., Мусин Ш. И. и др. Уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и PD-статус как возможные прогностические маркеры выживаемости и эффективности терапии при трижды негативном раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020. Т. 16. № 1. С. 65–70. <https://doi.org/10.17 650 / 1994–4098–2020–16 - 1 - 65–70>.
5. Wangchinda P., Ithimakin S. Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer. *World J Surg Onc*. 2016;14:223. doi: 10.1186 / s12 957–016–0988–0. 7.
6. Ye J., Wang W., Xin L. et al. The Clinicopathological Factors Associated with Disease Progression in Luminal A Breast Cancer and Characteristics of Metastasis: A Retrospective Study from A Single Center in China. *Anticancer Res*. 2017;37 (8):4549–4556. doi: 10.21 873 / anticancer. 11 852.
7. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66 (1):7–30. doi: 10.3322 / caac. 21 332.
8. Rossi V., Berchialla P., Giannarelli D. et al. Should All Patients With HR-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Receive CDK 4/6 Inhibitor As First-Line Based Therapy? A Network Meta-Analysis of Data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials. *Cancers (Basel)*. 2019;11 (11):1661. doi: 10.3390 / cancers11 111 661.
9. Султанбаев А. В., Насретдинов А. В., Мусин Ш. И. и др. Эффективность гормонотерапии больных раком молочной железы при наличии мутации в гене PIK3CA. Евразийский онкологический журнал. 2020. Т. 8, № 2. Приложение. С21.
10. Thill, M., & Schmidt, M. (2018). Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*, 10, 1 758 835 918 793 326. <https://doi.org/10.1177 / 1 758 835 918 793 326>
11. García-Trevijano Cabetas, M., Lucena Martínez, P., Jiménez Nácher, I. et al. (2020). Real-world experience of palbociclib and ribociclib: novel oral therapy in metastatic breast cancer. *International journal of clinical pharmacy*, 10.1007 / s11 096–020–01 193-z. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007 / s11 096–020–01 193-z>
12. Pandey, K., An, H. J., Kim, S. K. et al. (2019). Molecular mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors in breast cancer: A review. *International journal of cancer*, 145 (5), 1179–1188. <https://doi.org/10.1002 / ijc. 32 020>
13. Kim, S., Tiedt, R., Loo, A., Horn, T., Delach, S., Kovats, S., Haas, K., Engstler, B. S., Cao, A., Pinzon-Ortiz, M., Mulford, I., Acker, M. G., Chopra, R., Brain, C., di Tomaso, E., Sellers, W. R., & Caponigro, G. (2018). The potent and selective cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitor ribociclib (LEE011) is a versatile combination partner in preclinical cancer models. *Oncotarget*, 9 (81), 35 226–35 240. <https://doi.org/10.18 632 / oncotarget. 26 215>
14. Chen P, Lee NV, Hu W, Xu M, Ferre RA, Lam H, Bergqvist S, Solowiej J, Diehl W, He YA, Yu X, Nagata A, VanArsdale T, Murray BW. Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. *Mol Cancer Ther*. 2016 Oct;15 (10):2273–2281. doi: 10.1158 / 1535–7163. MCT-16–0300. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27 496 135
15. Wander SA, Zangardi M, Niemierko A, et al: A multicenter analysis of abemaciclib after progression on palbociclib in patients with hormone receptor-positive / HER2 - metastatic breast cancer. 2019 ASCO Annual Meeting. Abstract 1057. Presented June 2, 2019 DOI: 10.1200 / JCO. 2019.37.15\_suppl. 1057
16. Piccart, M., Hortobagyi, G. N., Campone, M., Pritchard, K. I., Lebrun, F., Ito, Y., Noguchi, S., Perez, A., Rugo, H. S., Deleu, I., Burris, H. A., 3rd, Provencher, L., Neven, P., Gnant, M., Shtivelband, M., Wu, C., Fan, J., Feng, W., Taran, T., & Baselga, J. (2014). Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 25 (12), 2357–2362. <https://doi.org/10.1093 / annonc / mdu456>
17. Cook M, Al Rabadi L, Mitri ZI, et al: Everolimus and exemestane for the treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients previously treated with CDK4/6 inhibitor-based therapies... 2019 ASCO Annual Meeting. Abstract 1058. Presented June 2, 2019 DOI: 10.1200 / JCO. 2019.37.15\_suppl. 1058