

Том 11 № 4 • 2021

malignanttumours.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 5 Особенности ответа на неоадъювантную химиотерапию у больных с агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы II–III стадий (оригинальное исследование)
- 14 Методология расчета площади локального отека кожи при раке молочной железы
- 23 Клинико-биологические характеристики рака молочной железы T3N0M0 и T4N0M0 стадий

ОБЗОР И АНАЛИТИКА

- 29 Варианты локального лечения олигометастатического поражения печени при колоректальном раке: обзор литературы

ОБЗОР И АНАЛИТИКА. КАНЦЕРОГЕНЕЗ

- 39 Основные молекулярные механизмы канцерогенеза, индуцированного вирусом папилломы человека



Международный ежеквартальный
научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества
клинической онкологии (RUSSCO)

Злокачественные опухоли

ISSN 2224-5057 (Print)

ISSN 2587-6813 (Online)

Том 11 №4 • 2021

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. Владимиров, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

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

Н.В. Денгына, 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., ФГБОУВО «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, Институт онкологии Хадасса, 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. Ефанов, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

В.Е. Загайнов, д. м. н., ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА, Нижний Новгород, Россия

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

Т.В. Кекеева, к. м. н., ФГБНУ «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

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. 2

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

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

С.Н. Минаков, к. м. н., ФБУ «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

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, 2021

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно



Malignant Tumours

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

Vol. 11 #4 • 2021

DOI: 10.18027/2224-5057

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., National Medical Research Centre for 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. Tsimafeyev, MD, Institute of Oncology Hadassah Medical, 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

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
V.E. Zagainov, MD, PhD, DSc, Privolzhsky District Medical Center, Nizhny Novgorod, 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

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
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, 2021
Please refer to the journal when quoting



СОДЕРЖАНИЕ

Собственные исследования

- 5 ОСОБЕННОСТИ ОТВЕТА НА НЕОАДЪЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ С АГРЕССИВНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОДТИПАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ II–III СТАДИЙ (ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)
Д. А. Морозов, И. В. Колядина, И. П. Ганьшина, С. В. Хохлова, В. В. Кометова, В. В. Родионов, И. В. Поддубная
- 14 МЕТОДОЛОГИЯ РАСЧЕТА ПЛОЩАДИ ЛОКАЛЬНОГО ОТЕКА КОЖИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В. А. Амосова, А. К. Загаштокова, М. С. Карпова, Н. В. Понедельникова, А. А. Касимова, О. П. Трофимова, М. А. Фролова, Е. С. Макаров, А. В. Петровский
- 23 КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T3N0M0 И T4N0M0 СТАДИЙ
Т. И. Гнетеева, В. Ю. Кирсанов, И. В. Высоцкая, Р. А. Керимов

Обзор и аналитика

- 29 ВАРИАНТЫ ЛОКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
А. Н. Москаленко, В. К. Лядов, И. В. Сагайдак, М. В. Черных, Н. Н. Брицкая

Обзор и аналитика. Канцерогенез

- 39 ОСНОВНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА, ИНДУЦИРОВАННОГО ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА
Д. Ш. Полатова, А. Ю. Мадаминов

CONTENTS

Own Research

- 5 CHARACTERISTICS OF RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH AGGRESSIVE BIOLOGICAL SUBTYPES OF STAGE II–III BREAST CANCER. ORIGINAL STUDY
D. A. Morozov, I. V. Kolyadina, I. P. Ganshina, S. V. Khokhlova, V. V. Kometova, V. V. Rodionov, I. V. Poddubnaya
- 14 METHODOLOGY FOR LOCAL SKIN EDEMA CALCULATING IN BREAST CANCER
V. A. Amosova, A. K. Zagashokova, M. S. Karpova, N. V. Ponedelnikova, A. A. Kasimova, O. P. Trofimova, M. A. Frolova, E. S. Makarov, A. V. Petrovsky
- 23 CLINICAL AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF T3N0M0 AND T4N0M0 BREAST CANCER
T. I. Gneteeva, V. Yu. Kirsanov, I. V. Visotskaya, R. A. Kerimov

Reviews & Analysis

- 29 LOCAL TREATMENT OPTIONS FOR COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH LIVER OLIGOMETASTASES: A LITERATURE REVIEW
A. N. Moskalenko, V. K. Lyadov, I. V. Sagaydak, M. V. Chernykh, N. N. Britskaya

Reviews & Analysis. Carcinogenesis

- 39 MAIN MOLECULAR MECHANISMS OF CARCINOGENESIS INDUCED BY HUMAN PAPILLOMAVIRUS
D. Sh. Polatova, A. Yu. Madaminov

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-5-13

Цитирование: Морозов Д. А., Колядина И. В., Ганьшина И. П., Хохлова С. В., Кометова В. В., Родионов В. В., Поддубная И. В. Особенности ответа на неоадъювантную химиотерапию у больных с агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы II–III стадий (оригинальное исследование). Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (4) : 5–13

ОСОБЕННОСТИ ОТВЕТА НА НЕОАДЪЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ С АГРЕССИВНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОДТИПАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ II–III СТАДИЙ (ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Д. А. Морозов¹, И. В. Колядина^{1,2}, И. П. Ганьшина³, С. В. Хохлова², В. В. Кометова², В. В. Родионов^{2,4}, И. В. Поддубная¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

Цель: проанализировать ответ опухоли на НАХТ при агрессивных биологических подтипах рака молочной железы (PMЖ) II–III стадии с учетом современных систем оценки остаточной патоморфологической стадии и остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB.

Материалы и методы: В анализ включено 172 пациентки с PMЖ II–III стадий с агрессивными биологическими подтипами опухоли (тройным негативным — 34,3%, HER2+ раком — 28,5%, люминальным В HER2- негативным PMЖ — 37,2%). Медиана возраста пациенток — 47 лет (24–81 года); преобладал размер опухоли cT2 (65,1%), поражение регионарных лимфоузлов имели 69,8%; степень злокачественности G3–62,8%, Ki67≥30% выявлен в 90,7% случаев. Все больные получили современную неоадъювантную химиотерапию (НАХТ), при HER2+ раке — с анти-HER2-блокадой и последующее хирургическое лечение. Морфологическая оценка включала оценку остаточной морфологической стадии — уpTN и остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB.

Результаты: Полный патоморфологический ответ (отсутствие остаточной инвазивной опухоли в молочной железе или регионарных лимфоузлах — trCR) был отмечен у 69 из 172 больных (40,1%), что соответствовало морфологической стадии уpT0N0 и классу RCB-0. Частота достижения trCR была максимальна при HER2+ раке (63% — при нелюминальном HER2+ подтипе и 59,1% — при люминальном HER2+ PMЖ) и при тройном негативном варианте заболевания — 50,8%. При этом, у пациенток с люминальным HER2- негативным PMЖ частота достижения trCR составила всего 15,6%, $p < 0,0001$.

Распределение классов RCB в общей группе составило 6,4% (RCB-I), 30,2% (RCB-II) и 23,3% (RCB-III) и значительно различалось между биологическими подтипами. При тройном негативном PMЖ практически отсутствовал класс RCB-I (всего 1,7%), остаточная опухоль соответствовала классу RCB-II и III в 25,4 и 23,7% случаев, соответственно. При HER2+ раке доля пациенток с минимальной остаточной опухолью класса RCB-I достигла 9,1% при люминальном и 11% при нелюминальном вариантах; класс RCB-II был отмечен у каждой четвертой пациентки, а RCB-III был выявлен всего в 9% случаев при люминальном HER2+ раке и полностью отсутствовал при нелюминальном HER2+ подтипе заболевания. Пациентки с люминальным В HER2- негативным PMЖ имели в большинстве случаев остаточную опухолевую нагрузку, соответствующую классу RCB-II и RCB-III — в 39,1% и 37,5% случаев, соответственно, $p < 0,0001$.

Выводы: пациенты с агрессивными биологическими подтипами PMЖ имеют не только значимые различия в частоте достижения полного патоморфологического ответа на НАХТ, но и существенные особенности в распределении классов остаточной опухолевой нагрузки, что может отразиться на дальнейшем прогнозе заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы II–III стадии, тройной негативный рак, HER2+ подтип, люминальный В HER2- негативный подтип, неоадъювантная химиотерапия, двойная анти-HER2-блокада, платино-содержащая химиотерапия, полный патоморфологический ответ — trCR, остаточная патоморфологическая стадия — уpTN, RCB

Актуальность

Рак молочной железы (PMЖ) является социально значимой онкопатологией, лидирующей как в структуре заболеваемости, так и в структуре летальности от злокачественных новообразований в нашей стране [1]. Открытие ключевых опухолевых маркеров: рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), эпидермального фактора роста 2 типа (HER2) и индекса пролиферации Ki67 привело к выделению основных биологических подтипов PMЖ, что изменило стратегию лечения при ранних стадиях заболевания [2]. Общемировым трендом в лечении агрессивных вариантов PMЖ II–III стадии (тройного негативного рака, HER2+ подтипа и люминального В HER2-негативного PMЖ) стало проведение неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) [3–5]. Лекарственный этап в качестве стартового позволяет улучшить не только непосредственные результаты лечения пациентов (сократить локорегионарное лечение), так и добиться улучшения выживаемости за счет селекции больных на группу благоприятного прогноза (достигших полного регресса опухоли на неоадъювантном этапе) и группу высокого риска рецидива (с остаточной опухолью), нуждающуюся в эскалации последующей адъювантной терапии [6–9].

Ключевым вопросом остается оценка патоморфологического ответа опухоли на НАХТ, поскольку данный параметр является стратегическим для выработки дальнейшего лечебного алгоритма и оценки прогноза при PMЖ. Введение системы оценки остаточной опухолевой нагрузки RCB (Residual Cancer Burden) у пациенток, получивших неоадъювантное лечение, позволило стандартизировать оценку патоморфологического ответа, что чрезвычайно важно для клинической практики [10,11]. Однако, остается открытым вопрос конкордантности систем оценки остаточной патоморфологической стадии и остаточной опухолевой нагрузки при агрессивных биологических подтипах PMЖ. Кроме того, недостаточно изучены особенности распределения классов RCB (минимальной, умеренной или значимой остаточной опухолевой нагрузки) после современных режимов неоадъювантной химиотерапии с включением препаратов платины (при тройном негативном раке) и с двойной анти-HER2-блокадой (при HER2+ PMЖ), что и послужило обоснованием для проведения данного анализа.

Цель

Проанализировать ответ опухоли на НАХТ при агрессивных биологических подтипах PMЖ II–III стадии с учетом современных систем оценки остаточной патоморфологической стадии и остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB.

Материалы и методы

В анализ включено 172 пациентки с PMЖ II–III стадий, получивших комплексное лечение по поводу основного забо-

левания в ФГБУ «НМИЦ им. Н. Н. Блохина» и ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» с 2017 по 2021 гг. Все больные имели агрессивные биологические подтипы PMЖ (тройной негативный рак, HER2+ подтип или люминальный В HER2-негативный вариант), получали неоадъювантную химиотерапию (НАХТ), при HER2+ раке — с анти-HER2-блокадой, и последующее хирургическое лечение. Морфологическая оценка ответа на НАХТ учитывала остаточную патоморфологическую стадию урTN, а также оценку остаточной опухолевой нагрузки по шкале RCB с использованием online калькулятора (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Возраст больных, включенных в исследование, составил от 24 лет до 81 года, медиана возраста — 47 лет. Большинство женщин было пременопаузального возраста (107 больных; 62,2%), в менопаузе было 65 пациенток (37,8%). Доля пациенток в возрасте до 40 лет составила 28,5% (n=49), в возрасте 40–50 лет — 30,2% (n=52), 50–60 лет — 19,8% (n=34), старше 60 лет было 37 женщин (21,5%).

Медико-генетическое консультирование на предмет носительства значимых герминальных мутаций генов BRCA1/2 и CHEK2 проведено 128 пациенткам; патогенные мутации выявлены в 23 случаях (18%). Среди патогенных мутаций доминировали мутации в гене BRCA1 — 18 из 23 случаев (78,3%), мутации гена BRCA2 отмечены у 3 из 23 больных (13%), и в 2 случаях выявлены мутации гена CHEK2 (8,7%).

Размер первичной опухоли соответствовал cT1 ($\leq 2,0$ см) у 9 больных (5,2%), cT2 (от 2 до 5 см) — у 112 (65,1%), cT3 (более 5,0 см) — у 14 пациенток (8,1%), cT4 — в 37 случаях (21,5%). Статус регионарных лимфоузлов оценивался перед началом НАХТ по результатам клинического, рентгенологического и ультразвукового исследований, все подозрительные или измененные регионарные лимфоузлы были верифицированы при тонкоигольной биопсии или core-биопсии под контролем УЗИ. Поражение регионарных лимфоузлов было подтверждено у 120 больных; статус cN1 отмечен в 91 случае (52,9%), cN2 — в 14 (8,1%), статус cN3 имели 15 пациенток (8,7%). Распределение клинической стадий было следующим: IIA, IIB, IIIA, IIIB и IIIC стадии установлены у 53 (30,8%), 59 (34,3%), 15 (8,7%), 30 (17,4%) и у 15 женщин (8,7%), соответственно. Таким образом, первично-операбельные стадии PMЖ (T1–3N0–1) были отмечены у большинства больных (120 случаев, 69,8%), а местнораспространенный рак (T4; N2–3 статус) имели 52 пациентки (30,2%).

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА PMЖ ПЕРЕД НАЧАЛОМ НАХТ

Всем пациенткам выполнена биопсия первичной опухоли; в биопсийном материале оценивались следующие факторы: гистологический подтип опухоли, степень ее

злокачественности, статус рецепторов ER, PR, HER2, индекс пролиферативной активности Ki67, а также наличие лимфоваскулярной инвазии опухоли и уровень TILs. На основании сочетания ER, PR, HER2 и Ki67 выделены основные биологические подтипы опухоли.

Инвазивный протоковый рак был доминирующим гистологическим вариантом РМЖ (143 случая; 83,1%), инвазивный дольковый рак был отмечен у 8 больных (4,7%), другие гистологические варианты (медуллярный, метапластический, слизистый) отмечены у 21 женщины (12,2%). Большинство карцином (108 случаев; 62,8%) было низкодифференцированными (G3), тогда как умеренно-дифференцированный рак G2 был выявлен у 64 женщин (37,2%); пациентки с высокодифференцированным РМЖ (G1) отсутствовали в исследовании.

Уровень Ki67 в первичной опухоли колебался от 10 до 98%, медиана Ki67 составила 53%. Доля пациенток с низким уровнем Ki67 < 30% составила всего 9,3% (16 случаев), у подавляющего большинства пациенток (90,7%, n=156) индекс Ki67 был высоким (≥30%).

Наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в биопсийном материале изучено у 155 больных; уровень TILs варьировал от 0 до 90%, медиана — 10%. В половине случаев (48,4%) был отмечен низкий уровень TILs < 10%, уровень от 10 до 20% выявлен у 19 больных (12,3%), и в 61 случае (39,4%) уровень TILs превысил 20%.

Распределение биологических подтипов РМЖ было следующим: наиболее часто (64 случая; 37,2%) был диагностирован люминальный В HER2-негативный подтип; люминальный HER2+ рак имели 22 пациентки (12,8%), нелюминальный HER2+ подтип — 27 женщин (15,7%), тройной негативный рак отмечен в 59 случаях (34,3%).

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Всем пациенткам с узловой формой РМЖ перед началом НАХТ была проведена маркировка первичной опухоли ± регионарных метастазов с помощью рентгеноконтрастных титановых маркеров, для мониторинга эффективности лечения, ориентира при выполнении последующей операции и морфологической оценки ответа на лечение.

НАХТ проведена всем больным и включала 4 режима химиотерапии, одобренных Клиническими рекомендациями Минздрава РФ [2]:

- 1) 4 цикла АС (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) с последующим переключением на доцетаксел 75 мг/м² или паклитаксел 175 мг/м², каждые 3 недели — у 47 больных, 27,3%;
- 2) 4 цикла АС (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) с последующим переключением на 12 еженедельных введений паклитаксела в дозе 80 мг/м² — у 57 пациенток, 33,1%;
- 3) 4 цикла АС (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) с последующим переключением на такса-

ны (паклитаксел или доцетаксел) и карбоплатин — в 33 случаях, 19,2%;

- 4) Безантрациклиновый режим: доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин АUC6 — у 35 пациенток, 20,3%.

Дозоплотные режимы с введением препаратов каждые 2 недели использованы у 14 женщин (8,1%). Все больные с HER2+ РМЖ получали анти-HER2-терапию в составе неоадъювантного лечения, причем, у 6/49 больных с HER2+ РМЖ использовался трастузумаб в дозе 8 мг/кг (нагрузочная доза, далее 6 мг/кг), каждые 3 недели, а у 43 из 49 пациенток (87,8%) — комбинация трастузумаба и пертузумаба.

ХАРАКТЕРИСТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

После окончания НАХТ всем пациенткам выполнена радикальная операция: мастэктомия ± первичная реконструкция (в 124 случаях, 72,1%) либо органосохраняющее лечение (у 48 больных, 27,9%). Первичная реконструкция молочной железы после мастэктомии выполнена 58 больным; 33,7%. Сочетание локального и регионарного лечения было следующим:

- радикальная мастэктомия с регионарной лимфодиссекцией (РМЭ + РЛД) выполнена в 99 случаях (57,9%);
- радикальная мастэктомия с биопсией сигнальных лимфоузлов (РМЭ + БСЛУ) произведена 24 больным (14,0%);
- радикальная резекция молочной железы с регионарной лимфодиссекцией (РР + РЛД) — 25 пациенткам (14,6%);
- радикальная резекция молочной железы с БСЛУ выполнена в 23 случаях (13,5%).

Клиническая и морфологическая характеристика материала наглядно представлена в табл. 1.

ОЦЕНКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА НАХТ

Оценка патоморфологического ответа опухоли на проведенную неоадъювантную системную терапию у всех больных включала оценку остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB и оценку остаточной патоморфологической стадии по системе уrTN. Определена конкордантность данных систем оценки патоморфологического ответа опухоли на НАХТ между собой. Проведена оценка патоморфологического ответа опухоли на НАХТ для общей группы и в подгруппах женщин с различными биологическими подтипами РМЖ. Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием международной статистической программы SPSS (v. 22.0 for Windows), непараметрические данные анализировались с использованием теста χ^2 или точного критерия Фишера, различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клиническая и морфологическая характеристика материала

Характеристика материала	Число больных N=172	%
Возраст женщин		
Медиана	47 лет	
Разброс	24–81	
<40 лет	49	28,5%
40–50 лет	52	30,2%
50–60 лет	34	19,8%
Старше 60 лет	37	21,5%
Менструальный статус		
Пременопауза	107	62,2%
Менопауза	65	37,8%
Размер опухоли cT		
T1	9	5,2%
T2	112	65,1%
T3	14	8,1%
T4	37	21,5%
Статус лимфоузлов N		
N0	52	30,3%
N1	91	52,9%
N2	14	8,1%
N3	15	8,7%
Клиническая стадия до НАХТ		
IIA	53	30,8%
IIB	59	34,3%
IIIA	15	8,7%
IIIB	30	17,4%
IIIC	15	8,7%
Операбельный статус		
Первично-операбельные стадии (T1–3N0–1)	120	69,8%
Местно-распространенные стадии (T4 или N2–3)	52	30,2%
Значимые герминальные мутации		
Не выявлены	105	82%
Выявлены	23	18%
Гистологический тип инвазивного РМЖ		
Протоковый (НСТ)	143	83,1%
Дольковый	8	4,7%
Другие типы	21	12,2%

Характеристика материала	Число больных N=172	%
Степень злокачественности G		
G2	64	37,2%
G3	108	62,8%
Уровень Ki67		
Медиана	53%	
Границы	10–98%	
<30%	16	9,3%
≥30%	156	90,7%
Биологический подтип опухоли		
Люминальный В HER2-негативный	64	37,2%
Люминальный HER2+	22	12,8%
Нелюминальный HER2+	27	15,7%
Тройной негативный рак	59	34,3%
Уровень TILs		
Медиана	10%	
Границы	0–90%	
<10%	75	48,4%
10–20%	19	12,3%
>20%	61	39,4%
Режим НАХТ		
4 × AC — 4 × T	47	27,3%
4 × AC — 12 × P	57	33,1%
4AC-таксаны + карбоплатин	33	19,2%
6 × TC	35	20,3%
Анти-HER2-терапия при HER2+ РМЖ		
Трастузумаб + пертузумаб	43	87,8%
Трастузумаб	6	12,2%
Объем операции на молочной железе		
РМЭ ± реконструкция	124	72,1%
Органосохраняющее лечение	48	27,9%
Локарегионарное лечение		
РМЭ + лимфодиссекция	99	57,9%
РМЭ + БСЛУ	24	14%
Радикальная резекция + лимфодиссекция	25	14,6%
Радикальная резекция + БСЛУ	23	13,5%

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Конкордантность современных систем оценки патоморфологического ответа опухоли на НАХТ при агрессивных биологических подтипах РМЖ

Полный патоморфологический ответ (отсутствие остаточной инвазивной опухоли в молочной железе или регионарных лимфоузлах — trpCR) был отмечен у 69 из 172 больных в нашем исследовании (40,1%), что соответствовало морфологической стадии уpT0N0 и классу RCB-0.

У 103 женщин с наличием остаточной опухоли в молочной железе и/или лимфоузлах была оценена остаточная опухоль по системе RCB. Класс RCB-I выявлялся редко — всего в 11 случаях (6,4%); основная доля приходилась на класс RCB-II и RCB-III (30,2 и 23,3%, соответственно).

При анализе размера остаточной опухоли в молочной железе после НАХТ было отмечено, что в каждом третьем случае (32,6%) размер опухоли не превышал 2,0 см (урT1); размер от 2 до 5,0 см (урT2) был выявлен у 18,6% женщин, остаточные опухоли размером урT3 и урT4 отмечены наиболее редко — по 2,9% случаев. Статус лимфоузлов после НАХТ соответствовал урN1, урN2 и урN3 в 22,2%, 10,5% и 1,8% соответственно.

Распределение остаточной патоморфологической стадии после НАХТ урTN было весьма вариабельно, но наиболее часто отмечены патоморфологические стадии урT1a-bN0 (7,6%), урT1cN0 (10,5%), урT1cN1 (8,1%) и урT2N2 (8,1%).

Данные по анализу ответа на НАХТ резюмированы в табл. 2.

При анализе конкордантности классов RCB и остаточной патоморфологической стадии были получены важные особенности ($p < 0,0001$): класс RCB-I в 81,8%

Таблица 2. Характеристика различных систем оценки ответа опухоли на НАХТ

Система оценки лекарственного патоморфоза	Число больных	%
Полный патоморфоз, trCR	69	40,1%
Неполный патоморфоз	103	59,9%
Остаточная опухолевая нагрузка, RCB		
RCB-0	69	40,1%
RCB-I	11	6,4%
RCB-II	52	30,2%
RCB-III	40	23,3%
Размер опухоли после НАХТ, ypT		
ypT0	74	43%
ypT1	56	32,6%
ypT2	32	18,6%
ypT3	5	2,9%
ypT4	5	2,9%
Статус лимфоузлов после НАХТ, ypN		
ypN0	112	65,5%
ypN1	38	22,2%
ypN2	18	10,5%
ypN3	3	1,8%
Остаточная патоморфологическая стадия, ypTN		
T0N0	69	40,1%
T1a-bN0	13	7,6%
T1cN0	18	10,5%
T0N1	4	2,3%
T1a-bN1	5	2,9%
T1cN1	14	8,1%
T2N0	10	5,8%
T2N1	13	7,6%
T3-4N0-1	5	2,9%
T2N2	14	8,1%
T3-4N2	4	2,3%
T1-4N3	3	1,7%

случаев соответствовал минимальной остаточной опухолевой нагрузке — размеру остаточной опухоли ypT1 в сочетании с отсутствием пораженных лимфоузлов. Класс RCB-II был представлен многообразием комбинаций остаточной опухоли в молочной железе размерами не более 5,0 см при наличии или отсутствии поражения лимфоузлов ypN1–2. Класс RCB-III был представлен массивной остаточной опухолевой нагрузкой — крупными опухолями ypT3–4 либо опухолями размером ypT1–2 в сочетании с пораженными лимфоузлами ypN1–3 (табл. 3).

Интересно отметить, что только одна патоморфологическая стадия ypT2N0 встречалась у пациенток с любым классом RCB: в 9,1% случаев — при RCB-I, в 13,5% — при RCB-II и в 5% случаев — при классе RCB-III (табл. 3).

Особенности ответа на НАХТ при различных биологических подтипах РМЖ

Частота достижения полного патоморфологического ответа на НАХТ (trCR/RCB-0/ypT0N0) значительно отличалась среди пациенток с различными биологическими подтипа-

Таблица 3. Соответствие класса RCB и остаточной патоморфологической стадии ypTN, p<0,0001

Морфологическая стадия после НАХТ, ypTN	Класс RCB		
	RCB-I N=11	RCB-II N=52	RCB-III N=40
ypT1a-bN0	63,6%	6,5%	0
ypT1cN0	18,2%	22,7%	0
ypT0N1	9,1%	8,8%	0
ypT1a-bN1	0	15,8%	7,5%
ypT1cN1	0	13,5%	17,5%
ypT2N0	9,1%	13,5%	5%
ypT2N1	0	7,2%	22,5%
ypT3-4N0-1	0	5,8%	5%
ypT2N2	0	5,8%	25%
ypT3-4N2	0	0	10%
ypT1-4N3	0	0	7,5%

ми РМЖ (p<0,0001): была максимальна при HER2+ раке (63% — при нелюминальном HER2+ подтипе и 59,1% — при люминальном HER2+ РМЖ), а также у больных с тройным негативным раком — 50,8%. При этом у пациенток с HR+HER2-негативным РМЖ частота достижения trCR составила всего 15,6% (рис. 1).

Несмотря на то, что при тройном негативном и HER2+ подтипах РМЖ отмечена одинаково высокая частота достижения полного патоморфологического ответа на НАХТ, распределение классов остаточной опухолевой нагрузки RCB I–II–III при данных вариантах заболевания значительно отличалось (p<0,0001). Так, у пациенток с TN РМЖ практически отсутствовал класс минимальной остаточной опухоли RCB-I (всего 1,7%), класс RCB-II выявлен в 25,4%, а в 23,7% случаев пациентки имели массивную остаточную опухолевую нагрузку (класс RCB-III). В противоположность этому, у пациенток с HER2+ РМЖ доля пациенток с минимальной остаточной опухолью класса RCB-I достигла 9,1% (при люминальном) и 11% (при нелюминальном варианте); класс RCB-II был отмечен у каждой четвертой пациентки с HER2+ подтипом заболевания, а класс RCB-III был выяв-



Рисунок 1. Частота достижения trCR при разных биологических подтипах РМЖ II–III стадий.

лен всего в 9% случаев при люминальном HER2+ раке и полностью отсутствовал при нелюминальном HER2+ подтипе заболевания.

Пациентки с люминальным В HER2-негативным РМЖ имели в большинстве случаев остаточную опухолевую нагрузку, соответствующую классу RCB-II и RCB-III — в 39,1% и 37,5% случаев, соответственно (рис. 2).

Таким образом, биологические подтипы опухоли имеют не только значимые различия в частоте достижения полного патоморфологического ответа на НАХТ, но и существенные особенности в распределении классов остаточной опухолевой нагрузки, что может транслироваться в дальнейший прогноз заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Полученные нами результаты исследования подтверждают выводы крупного мета-анализа, представленного FDA в 2014 году [12]: доля полных патоморфологических ответов максимальна высока при HER2+ и тройном негативном подтипе заболевания и минимальна при люминальном HER2-негативном варианте. Частота достижения $trCR$ у пациенток с HER2+ раком в нашем исследовании достигла 63% при нелюминальном HER2+ подтипе и 59,1% — при люминальном HER2+ РМЖ, что подтверждает значимую роль двойной таргетной блокады (трастузумаб + пертузумаб) в неоадъювантных режимах для достижения полного регресса опухоли и дальнейшего благоприятного прогноза заболевания [13]. Высокая частота достижения $trCR$ при тройном негативном раке (50,8%) обусловлена, вероятнее всего, включением карбоплатина в неоадъювантные режимы у 77,9%



Рисунок 2. Распределение классов RCB при различных биологических подтипах РМЖ у пациенток с остаточной опухолью после НАХТ.

пациенток с данным вариантом заболевания, что полностью сопоставимо с данными российских и зарубежных исследований [14,15]. Нами отмечено, что патоморфологическая стадия взаимосвязана с классом остаточной опухолевой нагрузки RCB, а распределение классов RCB-I, RCB-II и RCB-III имеют закономерности при разных биологических подтипах опухоли.

Таким образом, проведение современных режимов НАХТ с двойной анти-HER2-блокадой при HER2+ РМЖ характеризуется высокой частотой достижения полных патоморфологических ответов, а при наличии резидуальной опухоли — минимальной или умеренной остаточной опухолевой нагрузкой (класс RCB I/II). Проведение платино-содержащей НАХТ у больных с ТН РМЖ характеризуется высокой частотой достижения $trCR$, однако, при недостижении полного ответа — высокой долей классов RCB II и RCB-III. Люминальный HER2-негативный РМЖ малочувствителен к НАХТ; частота полных регрессов минимальна, а остаточная опухолевая нагрузка весома.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитрий А. Морозов, аспирант кафедры онкологии и паллиативной медицины, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: emulator2008@gambler.ru

Ирина В. Колядина, д. м. н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Инна П. Ганьшина, к. м. н., ведущий научный сотрудник, врач-онколог отделения химиотерапевтического № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ganshinainna77@mail.ru

Светлана В. Хохлова, д. м. н., заведующий онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: svkhokhlova@mail.ru

Влада В. Кометова, к. м. н., заведующий отделением онкопатологии, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: vladakometova@gmail.com

Валерий В. Родионов, д. м. н., заведующий отделением патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия, e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com

Ирина В. Поддубная, Акад. РАН, д. м. н., проф., заведующий кафедры онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, заслуженный деятель образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ivprectorat@inbox.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-5-13

For citation: Morozov D. A., Kolyadina I. V., Ganshina I. P., Khokhlova S. V., Kometova V. V., Rodionov V. V., Poddubnaya I. V. Characteristics of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with aggressive biological subtypes of stage II–III breast cancer. Original study. *Malignant Tumors*. 2021; 11 (4) : 5–13 (In Russ.)

CHARACTERISTICS OF RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH AGGRESSIVE BIOLOGICAL SUBTYPES OF STAGE II–III BREAST CANCER. ORIGINAL STUDY

D. A. Morozov¹, I. V. Kolyadina^{1,2}, I. P. Ganshina³, S. V. Khokhlova², V. V. Kometova², V. V. Rodionov^{2,4}, I. V. Poddubnaya¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia

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

⁴ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Abstract:

Goal: To analyze the tumor response to NACT in patients with aggressive biological subtypes of stage II–III breast cancer based on the contemporary scoring systems for residual pathological stage evaluation and the residual cancer burden according to the RCB system.

Materials and methods: A total of 172 women with stage II–III breast cancer of aggressive biological subtypes (triple negative in 34,3%; HER2-positive tumors in 28,5%; luminal B Her²-negative BC in 37,2%) were included in this analysis. The median age of the patients was 47 years (24–81 years); cT2 was the predominant tumor size (65,1%); 69,8% of patients had regional lymph node involvement; 62,8% of patients had G3 tumor; Ki67 ≥ 30% was found in 90,7% of cases. All patients received neoadjuvant chemotherapy (NACT) with concomitant anti-HER2 blockade in case of HER2-positive tumors followed by surgery. Morphological assessment included evaluation of the residual pathological stage and the residual cancer burden according to the RCB system.

Results: Total pathological complete response (no evidence of residual invasive tumor in the breast and lymph nodes — tpCR) was observed in 69 of 172 patients (40,1%), which corresponded to the ypT0N0 pathological stage and RCB class 0. The highest tpCR rate was achieved in patients with HER2-positive cancer (63% in non-luminal HER2-positive subtype and 59,1% in luminal HER2+ BC) and triple negative cancer (50,8%). Meanwhile, the tpCR rate in patients with luminal HER2-negative BC was only 15,6%, $p < 0.0001$.

The proportions of the RCB classes in the whole sample were 6,4% (RCB-I), 30,2% (RCB-II), 23,3% (RCB-III), and differed significantly between the biological subtypes. RCB class I was nearly absent in the triple negative cancer group (1,7% only), the residual tumor corresponded to RCB classes II and III in 25,4% and 23,7% of cases, respectively. In the HER2-positive cancer group, the percentage of patients with RCB class I residual tumors was 9,1% and 11,0% in luminal and non-luminal cancers, respectively. One of four patients had RCB class II; RCB class III was found only in 9% of luminal HER2-positive cancer cases and in no patients with non-luminal HER2-positive subtype. Most patients with luminal B HER2-negative BC had RCB II and III: 39,1% and 37,5% of cases, respectively, $p < 0.0001$.

Conclusions: patients with aggressive biological BC subtypes differed significantly not only in the rates of the total pathological complete response to NACT, but also in the distribution of residual cancer burden classes, which can be translated into the disease prognosis.

Key words: stage II–III breast cancer, triple negative cancer, HER2-positive subtype, luminal B HER2-negative subtype, neoadjuvant chemotherapy, dual HER2-blockade, platinum-based chemotherapy, total pathological complete response — tpCR, residual pathological stage — ypTN, RCB.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dmitriy A. Morozov, Postgraduate student of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, e-mail: emulator2008@rambler.ru

Irina V. Kolyadina, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Leading Researcher, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Inna P. Ganshina, MD, PhD, Leading Researcher, oncologist of the 1st Chemotherapy Unit, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: ganshinainna77@mail.ru

Svetlana V. Khokhlova, MD, PhD, DSc, Head of the Oncology and Cancer Drug Treatment Unit, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: svkhokhlova@mail.ru

Vlada V. Kometova, MD, PhD, Head of the Cancer Pathology Unit, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: vladakometova@gmail.com

Valery V. Rodionov, MD, PhD, DSc, Head of the Unit of Breast Diseases, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Professor of the Department of Oncology and Diagnostic Imaging, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia, e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com

Irina V. Poddubnaya, MD, PhD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Vice Rector for Medicine and International Cooperation, Medicine, Honored Education Worker of the Russian Federation, Chairman of the Russian Oncohematology Society, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. A. D. Kaprina, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. Moscow: Herzen MNIIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2019 (in Russian)].
2. Клинические рекомендации «Рак молочной железы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020 год https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_molochnoj_zhelezy.pdf
3. Колядина И. В. и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? // Современная онкология. 2017. Т. 19. № 1. С. 9-16.
4. Колядина И. В. и др. Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, получающих предоперационную лекарственную терапию // Современная онкология. 2016. Т. 18. № 1. С. 50-54.
5. Колядина И. В., Данзанова Т. Ю., Хохлова С. В. и др. Современный взгляд на вопросы диагностики и верификации поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. Современная онкология. 2020. Т. 22. № 1. С. 46-52.
6. Колядина И. В., Завалишина Л. Э., Ганьшина И. П. и др. Роль кластерной амплификации гена HER2 как маркера «особой» чувствительности к неoadъювантной анти-HER2 терапии трастузумабом при раке молочной железы II–III стадии. Архив патологии. 2019. Т. 81. № 6. С. 56-62.
7. Bonnefoi H. et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: A landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial // Ann. Oncol. 2014. Т. 25. № 6. С. 1128–1136
8. Fayanju O. M. et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB) // Ann Surg. 2018 October; 268 (4): 591–601.

9. Павликова О. А., Колядина И. В., Комов Д. В. и др. Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неoadъювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы. Современная онкология. 2017. Т. 19. № 1. С. 24-29.
10. Provenzano E. et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: Recommendations from an international working group // *Mod. Pathol.* 2015. Т. 28. № 9. С. 1185–1201.
11. Anne-Sophie Hamy, Lauren Darrigues, Enora Laas et al. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One*. 2020 Jun 24;15 (6):e0234191. doi: 10.1371/journal.pone.0234191.
12. Cortazar P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis // *Lancet*. 2014. Т. 384. № 9938. С. 164–172.
13. Колядина И. В., Поддубная И. В. Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020. Т. 16. № 3. С. 46-56.
14. Pandy J. G. P. et al. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review // *BMC Cancer*. 2019. Т. 19. № 1. С. 1–9.
15. Гордеева О. О., Колядина И. В., Жукова Л. Г. и др. Эффективность и безопасность неoadъювантной химиотерапии в режиме PlTaX у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020. Т. 16. № 2. С. 25-37.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-14-22

Цитирование: Амосова В. А., Загаштокова А. К., Карпова М. С., Понедельникова Н. В., Касымова А. А., Трофимова О. П. и др. Методология расчета площади локального отека кожи при раке молочной железы. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (4) : 14–22

МЕТОДОЛОГИЯ РАСЧЕТА ПЛОЩАДИ ЛОКАЛЬНОГО ОТЕКА КОЖИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. А. Амосова¹, А. К. Загаштокова¹, М. С. Карпова¹, Н. В. Понедельникова¹, А. А. Касымова¹, О. П. Трофимова¹, М. А. Фролова¹, Е. С. Макаров¹, А. В. Петровский^{1,2}

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

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме: Рак молочной железы с вовлечением кожи — одна из наименее изученных и, в то же время, сложно поддающихся лечению форм. Несмотря на достижения современной диагностики, многие вопросы, касающиеся определения степени выраженности отека кожи и количественной оценки динамики на фоне неoadъювантной лекарственной терапии, зачастую вызывают ряд сложностей. В свою очередь, это может привести как к неправильному стадированию и «перелечиванию» пациентов, так и к субъективности в оценке ответа на проводимое лечение. Ранее были предложены различные подходы для расчета степени выраженности отека, однако широкого распространения они не получили. В данной статье представлен разработанный нами метод, позволяющий определить площадь отека кожи, который в дальнейшем позволит индивидуализировать подходы к лечению.

Ключевые слова: рак молочной железы, стадирование, поражение кожи, локальный отек.

Особой разновидностью рака молочной железы (РМЖ) является форма с вовлечением кожи в опухолевый процесс. Согласно международной классификации TNM, под «классической» отечной формой подразумевают два основных подтипа — первичный (inflammatory, воспалительный, T4d) отечно-инфильтративный рак, при котором опухолевый узел отсутствует, и вторичный (узловой, noninflammatory, T4b-c) с наличием опухолевой массы в ткани железы [1]. Первый вариант — один из наиболее агрессивных и, в то же время, редко встречающихся, требующих соответствующих подходов к лечению и отдельного исследования. Второй вариант имеет большую распространенность в клинической практике, в связи с чем является предметом изучения в данной статье.

Характерным отличием отечной формы РМЖ является то, что диагноз выставляется клиницистами, а не патоморфологами, на основании макроскопической картины отека кожи (наличие лимонной корки, утолщения, гиперемии). Никаких других критериев для стадирования данной категории пациентов не существует. При этом правильная оценка вовлечения кожи при РМЖ необходима для своевременного начала комплексного лечения и улучшения его результатов.

В настоящее время основными являются стандартные методы визуализации, такие как маммография (ММГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ), а в качестве дополнительного используется магнитно-резонансная томография (МРТ). Еще в 1966 г. Morrish говорил о значимости ММГ для оценки отека (в частности, определения утолщения)

кожи. В своей работе он также подчеркивал, что данный процесс может быть как локальным, так и генерализованным (тотальным) и иметь ряд причин. В первом случае это характерно при травме, воспалении, протоковой эктазии, после биопсии, а также как проявление рака; во втором — после проведенного оперативного вмешательства или как следствие лимфатической обструкции, воспаления, лучевой терапии, а также при отечно-инфильтративной форме рака и т. д. [2].

В целом классические рентгенологические изменения у пациентов с отечной формой РМЖ включают в себя периферическое утолщение кожи, области ареолы, трабекул, локальное или диффузное увеличение плотности паренхимы, наличие объемного новообразования с признаками злокачественности [3–4]. При этом утолщение кожи — наиболее частый рентгенологический признак, являющийся результатом нарушения дренажной функции лимфатических сосудов кожи, которые обтурируются опухолевыми эмболами [5].

Однако существует гипотеза о том, что некоторые поверхностные злокачественные новообразования молочной железы без прямого поражения кожи могут также вызывать локальный отек или воспаление вышележащей кожи, что является вторичным изменением вследствие лимфатической или венозной обструкции. [6]. В этих случаях радиолог должен быть осторожен, чтобы избежать ошибочного диагноза, но зачастую это практически невозможно. Несмотря на комплексное применение различных методов диагностики,

по-прежнему существует ряд сложностей в визуализации такого отека (двойной контур за счет выраженного втяжения над опухолевым узлом, проведение маммографии после биопсии, качество изображений и разрешение станций, субъективный анализ полученных данных специалистом и т. д.). Как правило, такие случаи являются предметом споров на консилиумах, а также причиной ошибок в постановке диагноза и задержкой для начала лечения. Основной вопрос в этом случае — должны ли пациенты с локальным и ограниченным утолщением кожи над опухолевым узлом стадироваться как T4? Как определить и вычислить степень выраженности этого отека? Какой процент отека кожи молочной железы можно действительно считать «локальным» и не требующим неоадьювантного лекарственного лечения? А в случае проведения данной терапии — как проследить и правильно оценить его динамику?

В нескольких небольших ретроспективных исследованиях сообщалось о том, что отек кожи имеет гораздо меньшее прогностическое значение, чем, например, размер опухолевого узла. Этот факт в 1981 г. был подтвержден Zucali с соавт., продемонстрировавшими, что пациенты с T4 и опухолями <3 см имели лучшую общую выживаемость через 5 лет, чем пациенты с опухолями 3–5 см (71,3% против 34,7%) [7]. В 2005 г. Guth с соавт. отметили, что у 119 пациентов с опухолями ≤5,0 см наличие отека кожи не влияло на результаты раково-специфической выживаемости по сравнению с контрольной группой пациентов, имеющих опухоли аналогичных размеров, но без отека кожи [8]. Год спустя, в многофакторном анализе было доказано, что отек кожи не является значимым предиктором выживаемости. На основании этих данных был сделан вывод о том, что имеющаяся классификация не является подходящей для группы пациентов с T4 [9–11]. В нескольких других систематических исследованиях также сообщалось о сильно различающихся прогностических и терапевтических последствиях РМЖ с локальным отеком кожи, в результате чего было предложено пересмотреть систему TNM с целью возможного добавления каких-либо характеристик, касающихся степени поражения кожи [12–14].

В 2019 г. было опубликовано наиболее крупное исследование, включившее данные больных National Cancer Data Base с I–III стадией в период с 2004 по 2011 гг. Целью данной работы являлась оценка эффективности лекарственного и лучевого методов лечения у пациентов с отеком кожи — T4 (включая пациентов с локальным отеком) в зависимости от размера опухолевого узла (в особенности <2 см), и у пациентов с T1–3. Было продемонстрировано, что при одних и тех же характеристиках частота проведения лучевой и химиотерапии у больных с отеком оказалась выше. Однако авторы данного исследования подчеркнули, что пациенты с размером опухолевого узла менее 2 см, но имеющие локальный отек (классифицируемые как T4) также получают химиотерапевтический и лучевой виды лечения, что, например, не происходит при опухолях большего размера, но без поражения кожи — т. е. не всегда обоснованно (с воз-

можным «перелечиванием» больных). В связи с этим, авторы также обращают внимание на необходимость выработать дополнительные критерии для стадирования (определения степени отека) и лечения данной категории больных [15].

Полученные данные свидетельствуют о том, что поражение кожи при РМЖ является предметом многочисленных споров и различных подходов к стадированию и лечению данных пациентов. Еще в 1984 г. в своем исследовании Pore с соавт. проводили измерение толщины кожи по маммографическим снимкам. Оказалось, что толщина может варьировать в зависимости от локализации квадранта (например, диапазон 0,7–2,3 мм характерен в верхнем квадранте, а 0,7–2,7 мм в нижнем квадранте), тогда как толщина кожи более 2,5 мм свидетельствует о наличии заболевания — рак, инфекция, травма либо следствие лучевой терапии или послеоперационных изменений и пр. [16]. В дальнейшем, для определения степени и выраженности «локальности» отека и точной постановки диагноза неоднократно предпринимались попытки разработки системы количественного определения степени отека кожи (с помощью пликотрии, радиотермометрии и пр.), которые, однако, не получили широкого применения в клинической практике [17–19]. В то же время, описание снимков ММГ или МРТ, а также применение УЗИ молочных желез не всегда позволяет четко сформировать картину о степени поражения кожи, в том числе об изменениях на фоне лекарственной терапии, что, в свою очередь, затрудняет интерпретацию полученных данных и приводит к ошибкам в подходах к лечению.

Безусловно, проводился ряд исследований, в которых оценивался ответ опухоли после проведенного лекарственного лечения с использованием различных методов диагностики [20–29]. Однако основным минусом данных исследований стало то, что, несмотря на оценку различных показателей (изменение размера опухолевого узла, плотность ткани, наличие микрокальцинатов и пр.), практически нигде не было описано изменений, касающихся непосредственно степени вовлечения кожи (например, добавление такого критерия как уменьшение отека/покраснения/утолщения в процентном соотношении по сравнению с исходным и др.).

Сегодня интерес к проблеме отечной формы РМЖ возрастает, в литературе появляется все больше работ по данной теме. В то же время представленные исследования лимитированы небольшим числом больных, короткими сроками наблюдения, многие имеют недостатки в дизайне, что в значительной степени затрудняет объективную оценку результатов. Отсутствие четко определенных критериев включения касательно степени выраженности клинической картины кожных симптомов является фундаментальным недостатком большинства исследований, посвященных изучению выживаемости, прогнозов, определения соответствующей тактики лечения. Все больше клиницистов задаются вопросом правильности стадирования пациентов и оценки динамики опухолевого процесса на фоне неоадьювантного лекарственного лечения, в связи с чем в данной статье нами предложен метод расчета, позволяющий

определить площадь локального поражения (отека кожи) и в дальнейшем выработать критерии «локальности» для определения категории сходных по прогнозу пациентов, а также индивидуализации подходов в терапии, что будет способствовать улучшению их качества жизни.

МЕТОД РАСЧЕТА

Концепция данного метода заключается в том, что условно молочную железу можно представить в виде половины сферы. При этом, как известно, полная площадь поверхности сферы рассчитывается по формуле

$$S = 4\pi r h$$

r — радиус;
 h — высота.

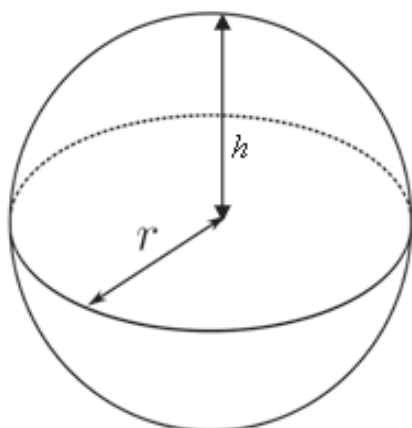


Рисунок 1. Сфера — схема.

Согласно нашей теории, площадь поверхности молочной железы будет равна половине площади поверхности сферы и определяться по формуле

$$S = 2\pi r h$$

r — радиус;
 h — высота.

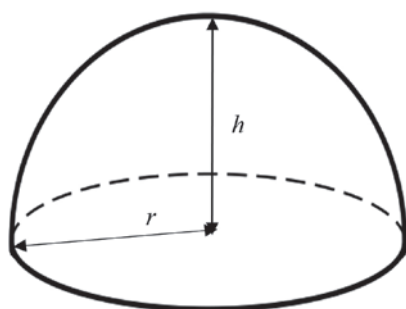


Рисунок 2. Половина сферы — схема.

Для наглядности можно рассмотреть следующий пример:

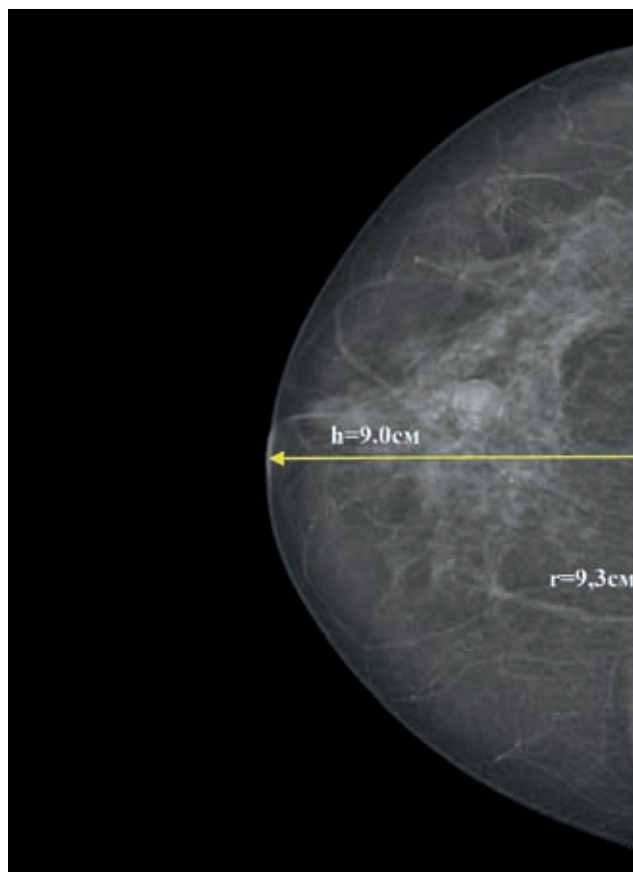


Рисунок 3. Маммограмма — отек кожи всей молочной железы.

$$S = 2\pi r h = 2 \times 3,14 \times 9 \times 9,3 = 525,6 \text{ см}^2$$

т. е. площадь отека кожи
в данном случае равна $525,6 \text{ см}^2$.

Среди всех методов визуализации в диагностике локального (и в целом диффузного) отека кожи маммография характеризуется наиболее высокой эффективностью за счет возможности анализа симметричных зон «суммационного» изображения органа. Создаваемая компрессия позволяет нивелировать разницу в форме молочной железы и стандартизовать расчеты. При этом основным признаком отека кожи является ее утолщение, которое визуализируется в двух проекциях — фронтальной и саггитальной. В случае локального отека данное утолщение можно отграничить отрезком, а к его середине опустить перпендикуляр до пересечения с контуром железы. В том случае, если из данной точки пересечения к концам отрезка достроить две боковые стороны треугольника в каждой из проекций, то площадь локального отека (S_1) кожи молочной железы можно представить как площадь овала:

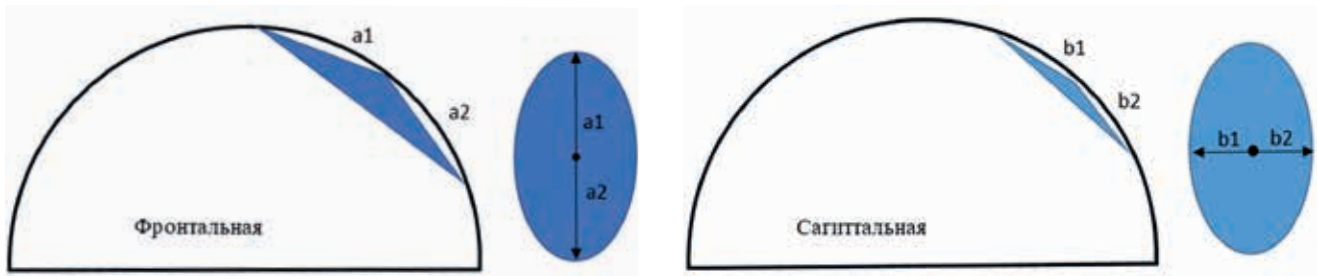


Рисунок 4. Локальный отек кожи молочной железы — схема.

Тогда площадь локального отека можно рассчитать по следующей формуле:

$$S_l = \frac{(a1+a2) \times (b1+b2)}{2} \times \pi$$

Например (рис. 5):

Площадь локального отека кожи равна:

$$S_l = \frac{(6,0+6,1) \times (7,4+3,5)}{2} \times 3,14 = 207,1 \text{ см}^2$$

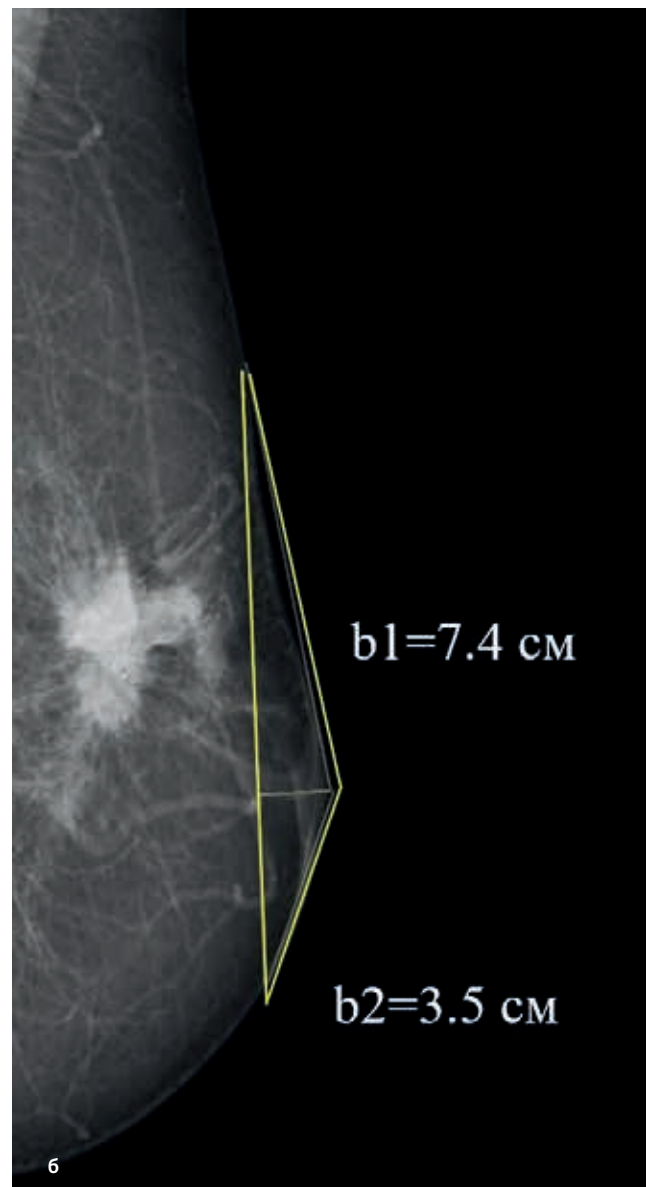


Рисунок 5. Маммограммы в прямой (а) и косой (б) проекциях — локальный отек кожи.

Соответственно, для того чтобы рассчитать процентное соотношение локального поражения (отека) кожи к общей площади поверхности кожи, необходимо использовать следующую формулу:

$$S_l(\%) = \frac{S_l}{S} \times 100\%$$

$$S_l(\%) = \frac{S_l}{S} \times 100\% = \frac{207,1}{525,6} \times 100\% = 39\%$$

Кроме того, с помощью данной формулы также возможна оценка динамики ответа на лекарственную терапию.

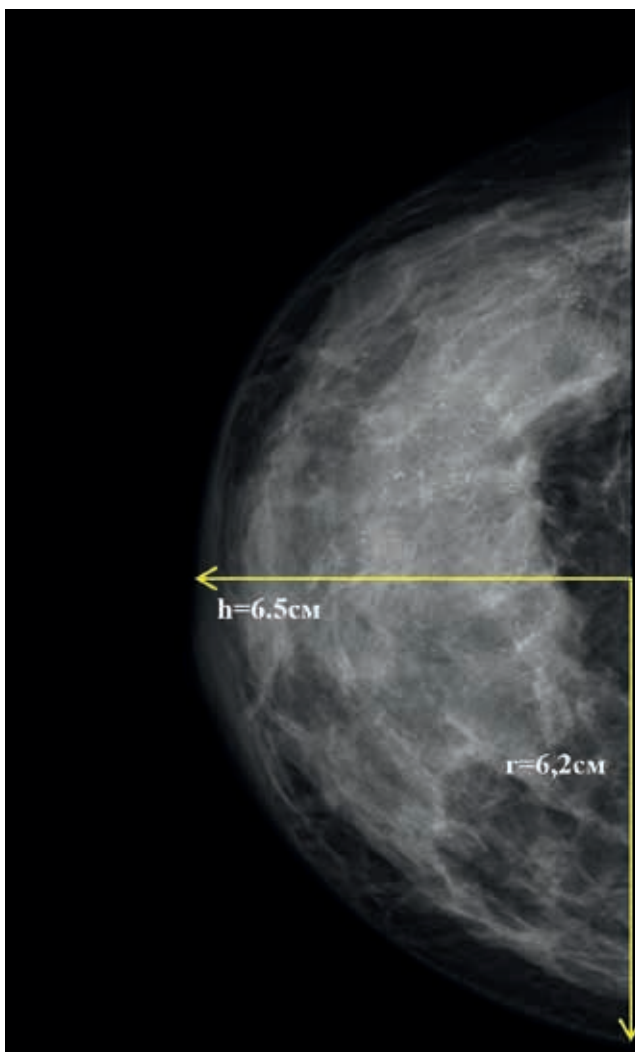


Рисунок 6. Маммограмма — тотальный отек кожи (до проведения неоадъювантного лекарственного лечения).

На первом этапе рассчитываем площадь отека кожи всей молочной железы:

$$S = 2\pi rh = 2 \times 3,14 \times 6,2 \times 6,5 = 253,1 \text{ см}^2$$

На фоне проводимого неоадъювантного лекарственного лечения отек уменьшился и стал локальным. Для расчета производим необходимые замеры и подставляем значения в представленную выше формулу:

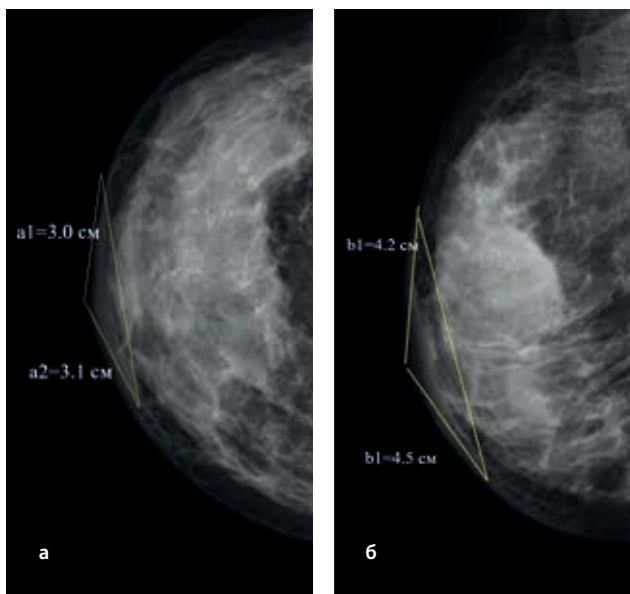


Рисунок 7. Маммограммы во фронтальной (а) и саггитальной (б) проекциях — локальный отек кожи (после проведения неоадъювантного лекарственного лечения).

$$S_l = \frac{(3,0+3,1) \times (4,2+4,5)}{2} \times 3,14 = 83,3 \text{ см}^2$$

Таким образом, в настоящее время локальный отек составляет 33% от исходного:

$$S_l(\%) = \frac{S_l}{S} \times 100\% = \frac{83,3 \text{ см}^2}{253,1 \text{ см}^2} \times 100\% = 33\%$$

Однако в некоторых случаях на фоне проводимого неоадъювантного лекарственного лечения изменяется не площадь поражения кожи, а толщина. В этих случаях мы предлагаем измерять толщину кожи в трех точках и указывать эти данные в описании ММГ (пример — см. рис. 8):

ДАННЫЕ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Данный метод расчета использовался в ретроспективном исследовании, проведенном на базе ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России. В исследование были включены 182 больных местнораспространенным первично не операбельным РМЖ с отеком кожи, получивших на первом этапе неоадъювантную лекарственную терапию. Далее 91 пациентка (I группа) проходила хирургическое лечение с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), 41 — лучевое без последующей операции (II группа), 50 — лучевое

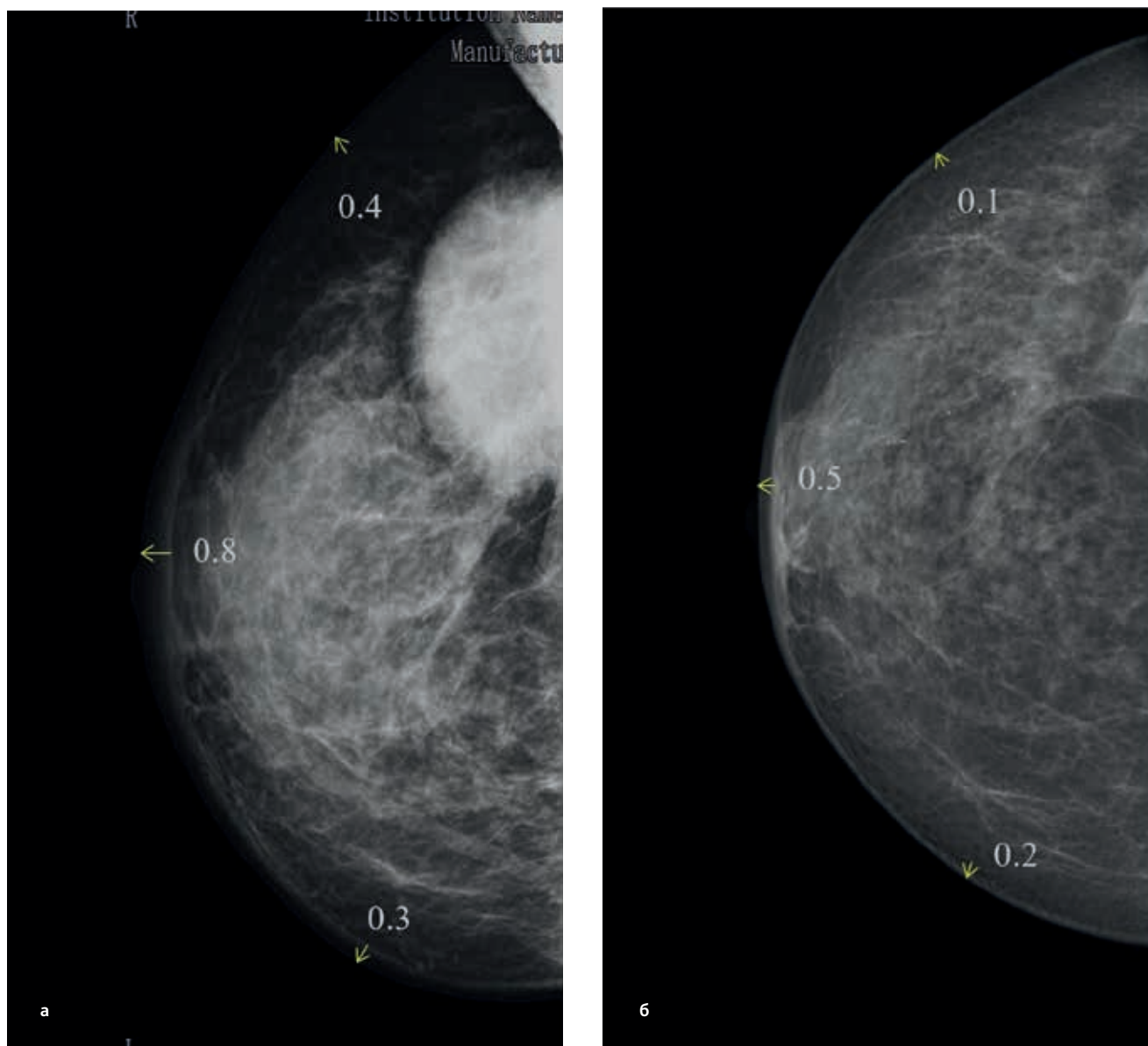


Рисунок 8. Маммограммы во фронтальной (а) и сагитальной (б) проекциях– локальный отек кожи (после проведения неoadъювантного лекарственного лечения).

с последующей операцией (III группа). Измерение проводилось по ММГ-снимкам непосредственно до начала и по окончании лекарственного лечения. Значительных различий в степени выраженности отека выявлено не было. Так, средний процент отека до начала НАЛТ составил 76,3% в I группе, 73,4% — во II группе и 70,1% — в III группе ($p=0,675$). Проведение лекарственного лечения способствовало уменьшению отека у 38 больных (21%), из которых 22 (12,2%) были прооперированы, 16 (8,8%) получили ДЛТ +/-операция. Стабилизация отмечалась

у 133 (73%) больных (из них 66 (36,3%) — прооперированы, 67 (36,7%) получили ДЛТ +/-операция). Увеличилась площадь отека у 11 больных (6%), из которых 3 (1,6%) все равно прооперировали, остальные (4,4%) получили ДЛТ +/-операция. В результате средний процент отека кожи молочной железы больных, получивших хирургическое лечение перед ДЛТ, составил 62,3%, а у пациентов, получивших ДЛТ после НАЛТ — 65,2% (60,2% — во II группе и 69,1% — в III группе). Различия оказались незначительными, $p = 0,286$.

ВЫВОДЫ

Таким образом, для полноценной диагностики и оценки ответа на проведенное неoadъювантное лекарственное лечение при РМЖ с поражением кожи, использование только диагностических методов исследования (ММГ, УЗИ или МРТ) недостаточно, поэтому мультимодальный подход с применением данных расчетов должен прочно занять свое место в диагностическом алгоритме и помочь рас-

считать критерии локальности, необходимые как для установки диагноза, так и своевременного начала лечения. В этой ситуации необходимы дальнейшие исследования, которые позволят определять категории пациентов сходных по прогнозу, а также индивидуализировать подходы к локальному и системному лечению.

Конфликт интересов авторов: отсутствует.

Источник финансирования: отсутствует.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Виктория А. Амосова, аспирант, врач-онколог, отдел телемедицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: amosova_va@mail.ru

Альбина К. Загаштокова, аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Марина С. Карпова, к. м. н., врач-рентгенолог, рентгенодиагностическое отделение, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Наталья В. Понедельникова, к. м. н., врач-рентгенолог, рентгенодиагностическое отделение, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Анастасия А. Касимова, врач-рентгенолог, рентгенодиагностическое отделение, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Оксана П. Трофимова, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии, врач-радиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого РМА НПО Минздрава РФ, Москва, Россия

Мона А. Фролова, д. м. н., ведущий научный сотрудник химиотерапевтического отделения №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Евгений С. Макаров, к. м. н., старший научный сотрудник хирургического отделения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Александр В. Петровский, к. м. н., заместитель директора по образовательной деятельности, заведующий отделением комбинированного лечения опухолей молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии Института Клинической Медицины, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-14-22

For citation: Amosova V. A., Zagashtokova A. K., Karpova M. S., Ponedelnikova N. V., Kasimova A. A., Trofimova O. P. et al. Methodology for local skin edema calculating in breast cancer. *Malignant Tumors*. 2021 ; 11 (4) : 14–22 (In Russ.)

METHODOLOGY FOR LOCAL SKIN EDEMA CALCULATING IN BREAST CANCER

V. A. Amosova¹, A. K. Zagashtokova², M. S. Karpova¹, N. V. Ponedelnikova¹, A. A. Kasimova¹, O. P. Trofimova¹, M. A. Frolova¹, E. S. Makarov¹, A. V. Petrovsky^{1,2}

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

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

Abstract: Breast cancer with skin involvement is one of the least studied and at the same time difficult to treat forms of cancer. Despite the achievements of modern diagnostics, many issues related to skin edema severity evaluation and quantitative assessment of changes associated with neoadjuvant drug therapy often cause a number of difficulties. In turn, this can lead to both incorrect staging and «overtreatment» of patients, as well as subjectivity in assessing the response to

the treatment. Various approaches have been proposed to calculate the severity of edema, but they have not been widely accepted. This article presents our method developed for determining the area of skin edema, which in the future will allow individualizing approaches to treatment.

Key words: breast cancer, staging, skin lesion, local edema.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Viktoriya A. Amosova, Postgraduate Student, Oncologist, Telemedicine Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: amosova_va@mail.ru

Albina K. Zagashtokova, Postgraduate Student, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Marina S. Karpova, MD, PhD, Radiologist, Radiodiagnosis Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Natalia V. Ponedelnikova, MD, PhD, Radiologist, Radiodiagnosis Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Anastasia A. Kasimova, Radiologist, Radiodiagnosis Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Oksana P. Trofimova, MD, PhD, DSc, Leading Researcher of the Department of Radiotherapy, Radiotherapist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine named after A. I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Mona A. Frolova, MD, PhD, DSc, Leading Research Associate, Chemotherapy Department N1, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Evgeniy S. Makarov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Surgery No. 15 (Combined Treatment of Breast Tumors), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Alexander V. Petrovsky, MD, PhD, Deputy Director for Education, Head of the Department of Combined Treatment of Breast Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate Professor, Department of Oncology, Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. NCCN Guidelines Version 2.2021 Breast Cancer
2. Morrish HF. The significance and limitations of skin thickening as a diagnostic sign in mammography. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1966 Apr;96 (4):1041-5.
3. Loehberg CR, Lux MP, Ackermann S. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer; which diagnostic procedures can be used? *Anticancer Res* 2005;25:2519–26.
4. Yang W. T., Le-Petross H. T., Macapinlac H. et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 109: 417–426.
5. Günhan-Bilgen I., Ustun E. E., Memis A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology.* 2002; 223: 829–838.
6. Kalli S, Freer PE, Rafferty EA. Lesions of the skin and superficial tissue at breast MR imaging. *Radiographics* 2010;30:1891-1913
7. Zucali R, Kenda R. Small Size-T4 Breast-Cancer. Natural History and Prognosis. *Tumori.* 1981;67 (3):225-30.
8. Güth, U., Singer, G., Schöttau, A., Langer, I., Dieterich, H., Rochlitz, C., ... Wight, E. (2005). Scope and significance of non-uniform classification practices in breast cancer with non-inflammatory skin involvement: a clinicopathologic study and an international survey. *Annals of Oncology*, 16 (10), 1618–1623.
9. Guth U, Singer G, Langer I, et al. T4 category revision enhances the accuracy and significance of stage III breast cancer. *Cancer* 2006;106:2569-2575.
10. Guth U, Wight E, Schotzau A, et al. A new approach in breast cancer with non-inflammatory skin involvement. *Acta Oncol* 2006;45:576-583
11. Guth U, Wight E, Singer G. Breast cancer with noninflammatory skin involvement: new data revise the traditional image of a «classical» clinicopathologic entity. *Praxis (Bern 1994)* 2006;95:1829-1835
12. Gueth U, Wight E, Schoetzau A, et al. Non-inflammatory skin involvement in breast cancer, histologically proven but without the clinical and histological T4 category features. *J Surg Oncol* 2007;95:291-297.

13. Wieland AW, Louwman MW, Voogd AC, van Beek MW, Vreugdenhil G, Roumen RM. Determinants of prognosis in breast cancer patients with tumor involvement of the skin (pT4b). *Breast J* 2004;10:123-128
14. Silverman D, Ruth K, Sigurdson ER, Egleston BL, Goldstein LJ, Wong YN, Boraas M, Bleicher RJ. Skin involvement and breast cancer: are T4b lesions of all sizes created equal? *J Am Coll Surg*. 2014 Sep;219 (3):534-44).
15. Mateo AM, Mazor AM, DeMora L, Sigurdson ER, Handorf EA, Daly JM, Aggon AA, Obeid E, Hayes SB, Bleicher RJ. Patterns of Care and Efficacy of Chemotherapy and Radiotherapy in Skin-Involved Breast Cancers of All Sizes. *Clin Breast Cancer*. 2019 Aug;19 (4):292-303.
16. Pope TL Jr, Read ME, Medsker T, Buschi AJ, Brenbridge AN. Breast skin thickness: normal range and causes of thickening shown on film-screen mammography. *J Can Assoc Radiol*. 1984 Dec;35 (4):365-8.
17. Ermakov A. V., Saribekyan E. K., Stepanov S. O., Rubtsova N. A., Kolesnikova E. V. The using of the instrumental methods of skin thickness measurement for the diagnosis of inflammatory breast cancer. *Malignant Tumours* 2015; 4: 24–27.
18. Колесник А. Ю., Шершнева М. А., Меских Е. В., Чхиквадзе В. Д., Нуднов Н. В. Новые подходы к диагностическому алгоритму отечноинфильтративной формы рака молочной железы (обзор литературы). *Медицинская визуализация*. – 2014. – № 5 – С. 124-129.
19. Бурдина Л. М. и др. Применение радиотермометрии для диагностики рака молочной железы. *Маммология*. 1998. № 2. С. 3–12
20. Cheung YC, Chen SC, Su MY, See LC, Hsueh S, Chang HK, Lin YC, Tsai CS. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat*. 2003 Mar;78 (1):51-8.
21. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G, Zuiani C. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol*. 2004 Aug;14 (8):1371-9.
22. Manal Hamisa, Naglaa Dabess, Raghda Yosef, Fatma Zakeria, Qanet Hammed, Role of breast ultrasound, mammography, magnetic resonance imaging and diffusion weighted imaging in predicting pathologic response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy, *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 46 (1) 2015, 245-257
23. Whitman GJ, Strom EA. Workup and staging of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19 (4):211
24. Gonzalez AM. Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy and residual disease. *Clin Transl Oncol* 2010;12 (7):461–7.
25. Rieber A, Brambs H, Gabelmann A. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2002;12:1711–9.
26. Martincich L, Montemurro F, De Rosa G. Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2004;83 (1):67–76.
27. Shoma A, Moutamed A, Ameen M. Short communication: ultrasound for accurate measurement of invasive breast cancer tumor size. *Breast J* 2006;12 (3):252–6.
28. Wright FC, Zubovits J, Gardner S. Optimal assessment of residual disease after neo-adjuvant therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer-clinical examination, mammography, or magnetic resonance imaging? *J Surg Oncol* 2010;101 (7): 604–10
29. Chen M, Zhan WW, Han BS. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in predicting response to neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chin Med J* 2012;125(11):1862–6.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-23-28

Цитирование: Гнетеева Т. И., Кирсанов В. Ю., Высоцкая И. В., Керимов Р. А. Клинико-биологические характеристики РМЖ Т3N0M0 и Т4N0M0 стадий. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (4) : 23–28

КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Т3N0M0 И Т4N0M0 СТАДИЙ

Т. И. Гнетеева¹, В. Ю. Кирсанов¹, И. В. Высоцкая¹, Р. А. Керимов²¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация: Рак молочной железы (РМЖ) Т3–4N0M0 стадий среди всех опухолей данной локализации встречается нечасто. Клинические особенности подобных опухолей и их биологическая природа освещены в научной литературе довольно скудно. В нашей работе мы показали, что женщины с Т3N0M0 и Т4N0M0 стадиями РМЖ имели ряд общих клинических признаков, сопутствующих заболеваний и биологических характеристик опухолей. При этом карциномы отличались по агрессивности и характеру течения опухолевого процесса. В группе Т3N0M0 длительность анамнеза оказалась меньше, а средний размер опухоли больше, чем в группе Т4N0M0, что говорит о более высокой скорости роста опухолей в первой группе. Также в группе Т3N0M0 среднее значение индекса пролиферации ki-67 было выше по сравнению с группой Т4N0M0. Удельный вес тройного-негативного и люминального В Her2-отрицательного биологических подтипов преобладали как в группе Т3N0M0, так и в группе Т4N0M0. При РМЖ Т3–4N0M0 стадий доля карцином с нулевой и слабой экспрессией гормональных рецепторов составляла более 50%. Таким образом, в нашем исследовании у значительной части больных с Т3–4N0M0 стадией заболевания опухоль была агрессивной и потенциально высокочувствительной к системной химиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, клинические особенности, патоморфологические особенности, размер опухоли, форма роста, гистологические типы, биологические подтипы, экспрессия гормональных рецепторов.

ВВЕДЕНИЕ

В нашей стране рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности среди женского населения [1]. По данным литературы, доля женщин с Т3–4N0M0 стадией РМЖ в общей массе пациенток с этим диагнозом находится на уровне 2–7% [2–7]. При Т3N0M0 (IIb) стадии заболевания опухоль достигает размера более 5 см, а при Т4N0M0 (IIIb) стадии РМЖ в злокачественный процесс вовлечена кожа и/или грудная стенка. В обоих случаях, несмотря на значительное местное поражение ткани молочной железы, у больных по каким-то причинам не отмечается регионарного прогрессирования в лимфатические узлы [8]. В этой связи появляется множество вопросов: есть ли особенности биологического развития таких опухолей? Есть ли какие-то клинические особенности у больных с Т3–4N0M0 стадией РМЖ? Так ли адекватны современные стандарты терапии в лечении РМЖ данных стадий?

Интересные данные были получены Yang ZJ et al. [9]. На большой выборке авторы изучили, как статус регионарных лимфоузлов ассоциировался с биологическим подтипом опухоли. Доля N-негативного статуса уменьшалась от люминального А подтипа к нелюминальному Her2+ подтипу: с 64% до 44%, соответственно.

Min SK et al. [10], пришли к выводу, что с увеличением размера опухоли риск выявить метастазы в регионарной зоне при тройном негативном РМЖ (ТН РМЖ) был самым низким среди всех остальных биологических подтипов карцином. Чуть выше этот риск был при нелюминальном Her2+ РМЖ.

В работе Zheng YZ. et al. [11] определена еще одна закономерность: в подгруппе женщин с отрицательным по гормональным рецепторам статусом с возрастанием диаметра первичного очага опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ) снижалась, а риск смерти повышался ($P < 0,001$). С увеличением размера гормон-позитивных карцином до 50 мм ОСВ пациенток падала, а затем на интервале 51–80 мм этот показатель становился примерно одинаковым, независимо от размера опухоли ($P < 0,001$). Аналогичным образом возрастал и стабилизировался на соответствующих интервалах риск смерти от РМЖ ($P > 0,001$).

В исследовании китайских ученых Wu S. et al. [12] пациенткам с Т3N0M0 РМЖ, стадированным по классификации TNM 7 версии, установили новые прогностические стадии согласно TNM 8 версии. С увеличением прогностической стадии снижалась ОСВ пациенток. Так, при IA, IB, IIA, IIB, и IIIA прогностических стадиях 5-летняя ОСВ равнялась 96,9%, 95,5%, 91,1%, 85,6%, и 75,5%, соответственно ($P < 0,001$). В работах Guth U. et al. и Silverman D. et al. [13–15], ученые пришли к заключению, что у части женщин с III стадией про-

гноз был лучше. Преимуществом в выживаемости обладали женщины с T4b стадией заболевания (в том числе больные с T4N0M0 РМЖ), которым можно было бы поставить I/II стадию, если не брать во внимание поражение кожи молочной железы.

В ряде исследований, посвященных изучению клинико-морфологических особенностей РМЖ T3N0M0 стадии, получено следующее: медиана возраста женщин варьировала от 49 до 63 лет [2,5,16–18], значительная часть пациенток (45–59%), на момент постановки диагноза была в пременопаузе [3,18,19]. Размер опухоли 5,1–7 см выявлен приблизительно у 70% больных при медиане размера 6–6,3 см [16,17,20].

Гистологический подтип инвазивного рака неспецифического типа составил 58–84% случаев, доля долькового рака колебалась в пределах 10–29% [17,21]. Удельный вес карцином с высокой, умеренной и низкой степенью дифференцировки равнялся 4–14%, 27–45% и 40–59%, соответственно [20–22]. Статус рецепторов эстрогенов (РЭ) был положительным у 57–66% опухолей. Статус рецепторов прогестерона (РП) был положительным в 40–52% клинических случаев [22,23]. Her2+ статус отмечен у 11–20% карцином [17,22,23].

Медиана возраста больных с T4N0M0 стадией РМЖ находилась в интервале 52–73 лет [13,14,18,24,25]. При этой стадии заболевания большая часть пациенток относилась к периоду постменопаузы — 54–57% случаев [3,26]. Медиана размера опухоли значительно варьировала: от 2,2 см до 7 см [13,14,24,25]. Преобладающим гистологическим вариантом РМЖ был рак неспецифического типа — 41–86%. Дольковый рак найден у 12–14% больных.

Частота выявления опухолей со степенью злокачественности G1, G2 и G3 составила 8–17%, 44–81% и 11–77%, соответственно. РЭ-положительный статус отмечен среди 61–80% карцином. РП-положительный статус был обнаружен у 49–62% больных. Her2-негативный статус выявлен среди 76–89% опухолей [18,27,28].

Учитывая неоднозначность и разрозненность сведений о РМЖ T3–4N0M0 стадий в научной литературе, мы провели собственное исследование, посвященное анализу различных клинических особенностей пациенток данных стадий и биологических характеристик их опухолей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2004 по 2019 гг. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н. Н. Блохина было отобрано и обработано 487 историй болезни женщин с T3–4N0M0 стадиями РМЖ. Критериями включения стали: женский пол, больные с верифицированным РМЖ cT3N0M0 или cT4N0M0, статус N0 был подтвержден гистологически, пациентки других клинических стадий (кроме T4) без неоадъювантной терапии, чья стадия после операции была заменена на pT3N0M0. Больные исключались из исследования, если в течение 3 месяцев с момента начала неоадъювантной химиотерапии (НАХТ)

было констатировано прогрессирование заболевания, а также если у пациенток отсутствовали данные о хирургическом лечении или гистологическом исследовании. Согласно критериям, в выборку не попали 9 пациенток с T3N0M0 стадией, у которых были выявлены отдаленные метастазы спустя 3 месяца после начала системной терапии, двое мужчин с T4N0M0 стадией заболевания и 21 женщина с pT4N1M0 стадией РМЖ по результатам гистологического исследования операционного материала. Дополнительно из исследования были исключены 15 больных с T3–4N0M0 стадией РМЖ без сведений об оперативном вмешательстве или результатах послеоперационного патоморфологического исследования. Таким образом, в настоящий анализ вошли 231 пациентка с T3N0M0 стадией и 256 больных с T4N0M0 стадией РМЖ.

Для изучения микроскопической структуры опухолей на светооптическом уровне гистологические препараты окрашивались гематоксилин-эозином по общепринятой традиционной методике. Гистологический тип опухоли устанавливался по международной гистологической классификации РМЖ ВОЗ от 2012 г. Для проведения иммуногистохимического исследования использовались антитела к рецепторам эстрогенов, рецепторам прогестерона, Her2/neu (фирм Dako, Herceptest). Оценка степени экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона осуществлялась по шкале D. C. Allred. Биологические подтипы РМЖ определялись по суррогатным иммуногистохимическим параметрам, таким как степень экспрессии эстрогеновых, прогестероновых и HER2/neu рецепторов, маркера клеточной пролиферации Ki-67. Согласно, иммуногистохимической классификации St. Gallen 2013 г., было выделено пять подтипов РМЖ: люминальный А, люминальный В HER2-экспрессирующий и люминальный В HER2-негативный, HER2-положительный и базально-подобный (трижды негативный).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных с T3N0M0 и T4N0M0 стадиями РМЖ составил 49 (от 22 до 79, sd=12) и 55 лет (от 24 и 96 лет, sd=12), при медиане возраста в группах 49 и 55 лет, соответственно. Удельный вес пациенток с сохранной овариально-менструальной функцией в группах с T3N0M0 и T4N0M0 стадией заболевания отличался. В первой группе доля женщин в пременопаузе была 60%, во второй группе эта доля не превышала 40%. У 10 (4,4%) женщин в группе с T3N0M0 и у 2 (0,8%) в группе с T4N0M0 РМЖ опухоль была диагностирована на фоне беременности.

РМЖ на фоне мастопатии развился у 119 (52%) пациенток в группе T3N0M0, у 100 (40%) женщин в группе T4N0M0. В большинстве случаев отмечена картина непролиферативной формы дисгормональной дисплазии (80–85%). Из сопутствующей патологии в группе пациенток с T3N0M0 стадией РМЖ наиболее частыми заболеваниями были: миома матки (32%), варикозное расширение

вен нижних конечностей (20%), эндометриоз/аденомиоз (18%), гипертония (23%), холецистит/холелитиаз (16,5%), кисты яичников (15%), и патология щитовидной железы (15%). В группе женщин с Т4N0M0 стадией РМЖ структура соматических заболеваний несколько отличалась: гипертоническая болезнь наблюдалась у 32% женщин, миома матки — у 29%, варико́з нижних конечностей — у 17%, эндометриоз/аденомиоз — у 14% и патология щитовидной железы — у 12%. Состояние предожирения в соответствии с индексом массы тела имели 28, $sd=6,5$ (медиана = 28) 29, $sd=6,2$ (медиана = 28) при изучаемых стадиях.

Время с момента проявления первых симптомов РМЖ и до начала лечения ≤ 5 месяцев отмечено у 73% пациенток в группе Т3N0M0 и у 64% больных в группе Т4N0M0. В двух группах длительность анамнеза не превышала 10 месяцев — у 85% и 75% больных, соответственно.

Правая молочная железа поражалась чаще в группе Т3N0M0 (56%), чем в группе Т4N0M0 (45%). Наиболее распространенной локализацией опухоли во обеих группах стал верхне-наружный квадрант — 32%. РМЖ, выходящий за пределы одного квадранта, зарегистрирован у 36% пациенток с Т3N0M0 стадией заболевания и у 19% больных с Т4N0M0 стадией. Другой распространенной локализацией в группе Т3N0M0 был верхне-внутренний квадрант (15%), а в группе Т4N0M0 — центральная зона молочной железы (23%).

Среди пациенток с Т4N0M0 РМЖ стадии Т4а, Т4б и Т4с установлены у 5 (2%), 226 (90%) и у 20 (8%) женщин, соответственно. Кожные симптомы, преобладающим из которых был «симптом умбиликации», выявлены у 13% больных в группе Т3N0M0 и у 44% в группе Т4N0M0. Вторичный отек, гиперемия или изъязвление отмечались у 246 (98%) больных в группе Т4N0M0. Из них у 202 (82%) женщин имелся один симптом и у 44 (18%) — одновременно несколько симптомов. В группе пациенток с Т4N0M0 стадией РМЖ вторичный отек кожи отмечался в 152 (75%) клинических случаях, гиперемия у 3 (2%) женщин и изъязвление у 47 (23%) больных. Втяжение соска в группах Т3N0M0, Т4N0M0 наблюдалось у 22 (10%) и 83 (33%) пациенток, соответственно. Выделения из соска присутствовали у 15 (7%) больных из первой и у 10 (4%) пациенток из второй группы.

Средний размер опухоли рассчитывался в группах как для больных, получивших неoadъювантное лечение, так и для пациенток без предоперационной терапии. В группах Т3N0M0 и Т4N0M0 без какого-либо предоперационного лечения среднее значение размера опухоли было 6,9 см ($sd=2$) и 5,5 см ($sd=4$), соответственно. Аналогичные показатели в группах после неoadъювантной терапии оказались следующими: 3,7 см ($sd=2$) и 3,3 см ($sd=3$).

По макро- и микроскопической картине все опухоли были отнесены к 4 типам роста: мультицентрическому, одноузловому + очаги опухоли *in situ*, мультифокальному и уницентрическому РМЖ (табл. 1). Множественный характер роста карциномы зафиксирован у 30,2% женщин в группе Т3N0M0 и 14,3% пациенток в группе Т4N0M0.

Таблица 1. Форма роста опухоли у больных с Т3–4N0M0 стадией РМЖ

Форма роста	Т3N0M0	Т4N0M0
Мультицентрический (многоузловой вариант), абс. (%)	10 (4,7%)	11 (4,6%)
Одноузловой + очаги опухоли <i>in situ</i> , абс. (%)	10 (4,7%)	6 (2,5%)
Мультифокальный, абс. (%)	44 (20,8%)	17 (7,2%)
Уницентрический, абс. (%)	148 (69,8%)	203 (85,7%)
Итого:	212 (100%)	237 (100%)

Таблица 2. Гистологические типы опухолей у больных с Т3–4N0M0 стадиями рака молочной железы

Гистологический тип	Т3N0M0 стадия	Т4N0M0 стадия
	Абс. (%)	Абс. (%)
Неспецифический тип (протоковый)	165 (71,7%)	179 (70,2%)
Дольковый	31 (13,4%)	36 (14,1%)
Другие типы:	34 (14,8%)	40 (15,7%)
– слизистый	8 (3,5%)	5 (2%)
– метapластический	8 (3,5%)	10 (4%)
– папиллярный	6 (2,6%)	2 (0,8%)
– другой тип	0	6 (2,3%)
– смешанный: протоково-дольковый	6 (2,6%)	4 (1,6%)
– смешанный: протоково-слизистый	4 (1,7%)	6 (2,3%)
– смешанный: протоковый и Педжета	-	4 (1,6%)
– смешанный: другой вариант	2 (0,8%)	3 (1,2%)
Всего смешанный тип:	12 (5,2%)	17 (6,6%)
Итого:	230 (100%)	255 (100%)

Соотношение гистологических типов опухолей в группах Т3N0M0 и Т4N0M0 было примерно одинаковым. В структуре гистологических типов (табл. 2) у больных с Т3–4N0M0 стадией РМЖ часто встречались карциномы неспецифического типа — 70,9%, дольковый тип — у 13,8% и другие типы в 15,2% клинических случаях (слизистый — 2,7%, метapластический — 3,7%, смешанный — 6%). В подгруппе неспецифического типа РМЖ Т3N0M0 стадии у 20% пациенток опухоль преимущественно была представлена протоковым компонентом, а при Т4N0M0 стадии заболевания доля такого рака снижалась до 5,5%. В подгруппе долькового РМЖ Т3N0M0 стадии удельный вес опухолей с педжетоидным распространением по протокам не превышал 4%, при Т4N0M0 стадии — 3%. В группе Т3N0M0 РМЖ с высокой, умеренной и низкой степенью дифференцировки составлял 7%, 62%, 31%, а в группе Т4N0M0 — 4%, 68% и 27% соответственно. Внутрипротоковый компонент был обнаружен у 48% пациенток в группе Т3N0M0 и у 23% больных в Т4N0M0 группе. Лимфоваску-

лярная инвазия в двух группах наблюдалась у 35% и у 42% пациенток, соответственно.

Биологический подтип РМЖ был установлен у 162 женщин в группе Т3N0M0 и у 203 больных в группе Т4N0M0. В обеих группах преобладали два биологических подтипа: люминальный В Her2-отрицательный и ТН РМЖ (табл. 3).

При анализе рецепторного статуса опухолей в изучаемых группах получено следующее (табл. 4): более половины опухолей имели положительную экспрессию РЭ, но только у 42% больных в Т3–4N0M0 группах экспрессия РЭ достигала 6–8 баллов по шкале D. C. Allred. Соответствующий уровень экспрессии РП не превышал 29%. Таким образом, более чем у 70% пациенток с Т3–4N0M0 стадией РМЖ карциномы либо не экспрессировали РП, либо эта экспрессия была слабой.

Her2-статус в опухоли был определен у 182 человек в группе Т3N0M0 и у 220 пациенток со стадией Т4N0M0. В первой группе доля Her2-позитивных карцином достигала 20,3%, во второй — 18,6%, что несколько ниже, чем по известным литературным данным.

Уровень пролиферативной активности ki-67 в опухоли изучен у 115 больных первой группы и 143 пациенток из второй группы. Среднее значение ki-67 при Т3N0M0 стадии РМЖ равнялось 42 (sd=27), медиана — 35. При Т4N0M0 стадии заболевания среднее значение и медиана снижалась до 39 (sd=27) и 30, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В научной литературе подробных сведений о РМЖ Т3–4N0M0 стадий немного, что связано с невысокой встречаемостью. Именно поэтому проведение крупномасштабных клинических исследований чаще всего невозможно из-за малой выборки. Как правило, сведения об этих стадиях звучат в контексте работ, посвященных местно-распространенному раку молочной железы, что, на наш взгляд, может быть не совсем корректным. При анализе доступной литературы, создается впечатление, что подобные опухоли должны иметь какие-то клинические особенности — возможно, отличаться по биологическим характеристикам, ответу на лечение и отдаленным результатам терапии.

В нашем исследовании мы постарались обобщить клинические признаки 487 пациенток с Т3–4N0M0 стадией РМЖ и патоморфологические характеристики их опухолей. Мы нашли некоторые сходства и различия между больными с Т3N0M0 и Т4N0M0 стадией РМЖ.

Так, в первой группе (Т3N0M0) находились пациентки более молодого возраста, как правило, с сохранной овариально-менструальной функцией, тогда как во второй

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Татьяна И. Гнетеева, аспирант кафедры онкологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: a123123b@yandex.ru

Владислав Ю. Кирсанов, д. м. н., доцент кафедры онкологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Таблица 3. Биологические подтипы РМЖ Т3–4N0M0 стадий

Подтип РМЖ	Т3N0M0 стадия	Т4N0M0 стадия
	Абс. (%)	Абс. (%)
Люминальный А	28 (17,3%)	32 (15,8%)
Люминальный В Her2-	49 (30,2%)	77 (37,9%)
Люминальный В Her2+	18 (11,1%)	18 (8,9%)
Нелюминальный Her2+	18 (11,1%)	23 (11,3%)
Тройной-негативный	49 (30,2%)	53 (26,1%)
Итого:	162 (100%)	203 (100%)

Таблица 4. Степень экспрессии гормональных рецепторов в опухоли у больных с Т3–4N0M0 стадией РМЖ

Степень экспрессии гормональных рецепторов	Т3N0M0 стадия	Т4N0M0 стадия
	Абс. (%)	Абс. (%)
РЭ* 6–8 баллов	76 (41,3%)	93 (42%)
РЭ 3–5 баллов	35 (19%)	50 (22,6%)
РЭ 0–2 баллов	73 (39,7%)	78 (35,3%)
Итого	184 (100%)	221 (100%)
РП** 6–8 баллов	53 (28,8%)	63 (28,5%)
РП 3–5 баллов	45 (24,5%)	52 (23,5%)
РП 0–2 баллов	86 (46,7%)	106 (48%)
Итого:	184 (100%)	221 (100%)

*РЭ — рецепторы эстрогена, **РП — рецепторы прогестерона.

(Т4N0M0) средний возраст женщин был выше, а больных в пременопаузе было не более 41%. Так как длительность анамнеза в группе Т3N0M0 оказалась меньше, чем в группе Т4N0M0, а средний размер опухоли больше, можно предположить, что рост карцином в первой группе был более агрессивным. Также об этом свидетельствуют преобладание среднего значения ki-67 и удельного веса опухолей с множественным характером роста в группе пациенток с Т3N0M0 стадией РМЖ.

В соответствии с полученными данными, при Т3N0M0 и Т4N0M0 стадиях отмечается высокий процент новообразований с тройным негативным и люминальным В Her2-отрицательным РМЖ, то есть прогностически подобные опухоли, несмотря на отсутствие локо-регионарного прогрессирования, не будут благоприятными и потребуют более широкого использования цитостатических агентов, возможно, и молекулярно-направленных иммунологических препаратов, активное изучение которых при раке данной локализации продолжается в наши дни.

Ирина В. Высоцкая, д. м. н., профессор кафедры онкологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Руслан А. Керимов, д. м. н., врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-23-28

For citation: Gneteeva T. I., Kirsanov V. Yu., Visotskaya I. V., Kerimov R. A. Clinical and biological characteristics of T3N0M0 and T4N0M0 breast cancer. *Malignant Tumors*. 2021; 11 (4) : 23–28 (In Russ.)

CLINICAL AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF T3N0M0 AND T4N0M0 BREAST CANCER

T. I. Gneteeva¹, V. Yu. Kirsanov¹, I. V. Visotskaya¹, R. A. Kerimov²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract: T3–4N0M0 breast cancer is rather rare among all breast cancers. The clinical features of these tumors and their biological nature are poorly studied in the scientific literature. In this study we showed that patients with T3N0M0 and T4N0M0 tumors revealed a number of common clinical features, comorbidities and biological characteristics of the tumor. At the same time carcinomas differed in their aggressiveness and the course of the disease. The history was shorter and the average tumor size was larger among patients from T3N0M0 group than in the T4N0M0 group, which indicates a higher tumor growth rate. Also, mean proliferation index ki-67 was higher in the T3N0M0 group than in the T4N0M0 group. The proportion of triple-negative and luminal B Her2-negative biological subtypes was the largest in both the T3N0M0 and T4N0M0 groups. More than 50% of women with T3–4N0M0 tumors had carcinomas with zero or low expression of hormonal receptors. Thus, such tumors were more aggressive and potentially highly sensitive to systemic chemotherapy in a significant proportion of patients with T3–4N0M0 breast cancer in our study.

Key words: breast cancer, clinical features, pathomorphological features, tumor size, growth form, histological types, biological subtypes, expression of hormonal receptors.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatiana I. Gneteeva, Postgraduate Student, Department of Oncology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: a123123b@yandex.ru

Vladislav Yu. Kirsanov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Oncology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Irina V. Visotskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Oncology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Ruslan A. Kerimov, MD, PhD, DSc, Oncologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году. 2020. с. 250
- Elmore L. et al. Postmastectomy radiation therapy in T3 node-negative breast cancer // *J. Surg. Res. Academic Press Inc.*, 2015. Vol. 199, № 1. P. 90–96.
- Aksu G. et al. The role of postoperative radiotherapy in node negative breast cancer patients with pT3–T4 disease // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 33, № 3. P. 285–293.
- Yu K. Da et al. Effect of large tumor size on cancer-specific mortality in node-negative breast cancer // *Mayo Clin. Proc. Elsevier Ltd*, 2012. Vol. 87, № 12. P. 1171–1180.
- Mignano J. E. et al. Local recurrence after mastectomy in patients with T3pN0 breast carcinoma treated without postoperative radiation therapy // *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials*. 2007. Vol. 30, № 5. P. 466–472.

6. Haque W. et al. Postmastectomy radiation therapy for triple negative, node-negative breast cancer // *Radiother. Oncol.* Elsevier B. V., 2019. Vol. 132. P. 48–54.
7. American Cancer Society. // *Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018.* 2017.
8. Brierley J. D., Gospodarowicz M. K., Wittekind Ch., eds. *International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed. Chichester, West Sussex, UK; Wiley-Blackwell; 2016. P. 272. ISBN: 978-1-119-26356-2
9. Yang Z.-J. et al. The prognostic value of node status in different breast cancer subtypes // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, № 3. P. 4563–4571.
10. Min S. K. et al. Relation between tumor size and lymph node metastasis according to subtypes of breast cancer // *J. Breast Cancer.* 2021. Vol. 24, № 1. P. 75–84.
11. Zheng Y. Z. et al. Effect of tumor size on breast cancer-specific survival stratified by joint hormone receptor status in a SEER population-based study // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6, № 26. P. 22985–22995.
12. Wu S. et al. Prognostic validation and therapeutic decision-making of the AJCC eighth pathological prognostic staging for T3N0 breast cancer after mastectomy // *Clin. Transl. Med.* 2020. Vol. 10, № 1. P. 125–136.
13. Güth U. et al. T4 category revision enhances the accuracy and significance of stage III breast cancer // *Cancer.* 2006. Vol. 106, № 12. P. 2569–2575.
14. Güth U. et al. A new approach in breast cancer with non-inflammatory skin involvement // *Acta Oncol. (Madr).* 2006. Vol. 45, № 5. P. 576–583.
15. Silverman D. et al. Skin involvement and breast cancer: Are T4b lesions of all sizes created equal? // *J. Am. Coll. Surg.* Elsevier Inc., 2014. Vol. 219, № 3. P. 534–544.
16. Yu J. B. et al. Postmastectomy radiation therapy for lymph node-negative, locally advanced breast cancer after modified radical mastectomy: Analysis of the NCI Surveillance, Epidemiology, and End Results database // *Cancer.* 2008. Vol. 113, № 1. P. 38–47.
17. Cassidy R. J. et al. The role of postmastectomy radiotherapy in women with pathologic T3N0M0 breast cancer // *Cancer.* 2017. Vol. 123, № 15. P. 2829–2839.
18. Высоцкая И. В., Лятегин В. П., Максимов К. В. Прогностические факторы при раке молочной железы Т3–Т4N0M0 стадий // *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2010. с. 5–10.
19. Diaz D. A. et al. Locoregional outcomes in clinical stage IIB breast cancer after neoadjuvant therapy and mastectomy with or without radiation // *Med. (United States).* 2014. Vol. 93, № 29. P. e230.
20. Mazor A. M. et al. Breast conservation versus mastectomy in patients with T3 breast cancers (> 5 cm): an analysis of 37,268 patients from the National Cancer Database // *Breast Cancer Res. Treat.* Springer New York LLC, 2019. Vol. 173, № 2. P. 301–311.
21. Francis S. R. et al. Outcomes and utilization of postmastectomy radiotherapy for T3N0 breast cancers // *Breast.* Churchill Livingstone, 2017. Vol. 32. P. 156–161.
22. Nagar H. et al. Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81, № 3. P. 782–787.
23. Parise C. A., Caggiano V. Risk of mortality of node-negative, ER/PR/HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors // *Breast Cancer Res. Treat.* Springer New York LLC, 2017. Vol. 165, № 3. P. 743–750.
24. Shen J. et al. Effective Local Control and Long-Term Survival in Patients with T4 Locally Advanced Breast Cancer Treated with Breast Conservation Therapy. 2004.
25. Harms K., Wittekind C. Prognosis of women with pT4b breast cancer: The significance of this category in the TNM system // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 35, № 1. P. 38–42.
26. Yildirim E., Semerci E., Berberog U. The analysis of prognostic factors in stage III-B non-inflammatory breast cancer Introduction Patients and methods // *European Journal of Surgical Oncology.* 2000. Vol. 26. 34–38 p.
27. J Wieland A. W. et al. Determinants of Prognosis in Breast Cancer Patients with Tumor Involvement of the Skin (pT4b) // *The Breast Journal.* 2004. Vol. 10, № 2. 123–128 p.
28. Murphy B. L. et al. Contemporary operative management of T4 breast cancer // *Surgery (United States).* Mosby Inc., 2016. Vol. 160, № 4. P. 1059–1069.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-29-38

Цитирование: Москаленко А. Н., Лядов В. К., Сагайдак И. В., Черных М. В., Брицкая Н. Н. Варианты локального лечения олигометастатического поражения печени при колоректальном раке: обзор литературы. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (4) : 29–38

ВАРИАНТЫ ЛОКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А. Н. Москаленко¹, В. К. Лядов^{1,2,3}, И. В. Сагайдак^{2, 4}, М. В. Черных^{4,5}, Н. Н. Брицкая¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

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

³ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал РМАНПО, Новокузнецк, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация: Метастазирование в печень является наиболее частым вариантом прогрессирования рака толстой кишки. Наивысшие показатели выживаемости отмечаются у пациентов, которые успешно переносят хирургическое удаление метастазов и системную противоопухолевую терапию. Выделение олигометастатической болезни как отдельного феномена позволило дифференцировать в группе больных диссеминированным раком пациентов, у которых применение локальных методов воздействия на метастазы наиболее оправдано. В современном арсенале клинического онколога имеется несколько инструментов локального деструктивного воздействия на метастатические очаги в печень: резекция, стереотаксическая лучевая терапия, радиочастотная или микроволновая абляция, необратимая электропорация, криодеструкция. Целью нашего обзора является сравнительная оценка эффективности вышеперечисленных методик, их преимуществ и недостатков.

Ключевые слова: олигометастазы, резекция печени, колоректальный рак, стереотаксическая лучевая терапия

Введение

В структуре онкологической заболеваемости рак толстой кишки занимает одну из лидирующих позиций: в 2018 году заболело более 1 млн 100 тысяч человек, было отмечено более 550 тысяч летальных исходов [1]. В России рак толстой кишки занимает 3 место в структуре заболеваемости при среднегодовом темпе прироста около 1,5% [2].

Синхронные отдаленные метастазы выявляются приблизительно у каждого четвертого пациента, метастатическое вторичное поражение отмечается, как минимум, у половины пациентов, оперированных по поводу местно-распространенного рака. Более чем у половины пациентов вторичные очаги локализуются в печени, реже наблюдаются поражение легких и карциноматоз брюшины [3,4]. Комбинированное лечение — радикальная резекция печени в сочетании с системной противоопухолевой терапией — позволяет достичь 5-летней общей выживаемости (ОВ) более чем у 40% пациентов [5].

Учитывая выраженные различия в характере течения метастатического процесса и прогнозе при широко

диссеминированном процессе и единичных («олиго-») метастазах, в последние годы активно изучаются возможности индивидуализированного подхода к определению тактики лечения у пациентов с метастазами рака толстой кишки в печень. Термин «олигометастазы» был введен в научный оборот американскими онкологами Hellman и Weichselbaum в 1995 г. [6]. Авторы предположили, что наличие олигометастатического поражения не только является этапом развернутого во времени диссеминированного опухолевого процесса, но и отражает, по крайней мере, у некоторых пациентов, ограниченный потенциал опухоли к метастазированию.

Развитие данной концепции затруднялось чрезвычайной разнородностью группы пациентов с олигометастатической болезнью, что до последнего времени не позволяло обобщать и систематизировать накапливаемый в мире опыт [7]. В 2020 г. эта проблема была в значительной мере решена благодаря появлению унифицированной классификации олигометастазов Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) [8].

В рамках данной классификации выделяют три основных группы пациентов: первичное появление олигометастазов («de novo»), синхронных или метакронных, повторное появление у пациента олигометастатического поражения после успешного локального лечения, наконец, индуцированное терапией диссеминированного процесса олигометастатическое поражение. С количественной точки зрения олигометастатическое поражение обычно определяется как наличие ограниченного количества (от 1 до 5) определяемых клинически метастатических очагов в 1 или нескольких органах [9–11].

Клиническое значение феномена олигометастазирования заключается в том, что локальное воздействие на единичные опухолевые очаги (в сочетании с системным лечением) потенциально способно обеспечить не только значительное увеличение сроков безрецидивной и общей выживаемости, но и полное излечение у некоторых пациентов. Развитие этой концепции привело к появлению в последние годы наряду с традиционным хирургическим лечением различных вариантов локального воздействия на олигометастазы. Анализ их эффективности у пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печень и является предметом проведенного нами обзора литературы.

Хирургическое лечение

Целью лечения пациентов с резектабельными метастазами колоректального рака в печень должно быть достижение максимального показателя ОВ. В настоящее время считается, что оптимальной схемой лечения для таких больных является сочетание хирургического лечения: резекций печени различного объема — и системной лекарственной терапии [12,13].

До недавнего времени большинство исследователей не выделяли группу олигометастазов при анализе результатов хирургического лечения. Однако некоторое суждение о различиях в биологии опухолевого процесса при диссеминированном и олигометастатическом течении позволяют составить проведенные в 2006–2009 гг. анализы результатов лечения солитарных метастазов рака толстой кишки. Так, Aloia и соавт. из онкологического центра MD Anderson проанализировали результаты 150 резекций печени по поводу солитарного метастаза и продемонстрировали 5-летнюю ОВ 71% [14]. Результаты лечения у 30 пациентов, перенесших радиочастотную абляцию (РЧА), были существенно хуже: частота локального рецидива 37% против 5% и ОВ — всего 27%. Схожие результаты были продемонстрированы в исследованиях Ниг и соавт. [15], Lee и соавт. [16].

Учитывая значительное развитие лекарственной терапии метастатического рака толстой кишки в последние годы, нам представляется корректным сравнение результатов этих исследований с проведенными в тот же период исследованиями результатов хирургии в широкой когорте пациентов с множественными резектабельными метастазами. Например, Figueras и соавт. [17] в 2007 г. изучили исходы

хирургического лечения 501 пациента, включая 259 больных с множественными либо билобарными метастазами и 73 пациента с внепеченочными очагами. Были выявлены статистически значимые различия в 5-летней выживаемости между больными с единичными и множественными метастазами (45 против 34%, соответственно), при этом наличие 4 и более очагов в печени служило независимым предиктором более низкой выживаемости. Результаты крупного исследования Rees и соавт. [18], включавшего 929 пациентов с преимущественно множественным метастатическим поражением, еще более наглядны: 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость составила лишь 36%, то есть практически в 2 раза ниже, чем в приведенном выше исследовании Aloia и соавт. у пациентов с солитарными метастазами.

Также в контексте лечения олигометастатического заболевания нам представляется важным осветить результаты лечения больных с внепеченочным поражением и повторным возникновением метастазов в печени. Несмотря на то, что наличие внепеченочного поражения всегда свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, при возможности полного удаления всех опухолевых очагов достижима отдаленная выживаемость. Так, Pulitano и соавт. проанализировали результаты лечения 171 пациента из международной базы данных, которым было выполнено удаление очагов в печени и метастазов (преимущественно солитарных — 67%) других локализаций, и показали 5-летнюю ОВ 26% [19]. Близкие результаты продемонстрировали Sawada и соавт.: при анализе результатов лечения 251 пациента с внепеченочным поражением (преимущественно олигометастатическим) показатель 5-летней ОВ составил 32% [20].

Возможность проведения повторных вмешательств на печени также активно изучается, чаще в отношении пациентов с повторным возникновением олигометастазов. Несмотря на то, что показатели ОВ и безрецидивной выживаемости снижаются после каждого последующего вмешательства на печени, онкологическая обоснованность таких операций считается твердо установленной при условии достаточного объема остаточной паренхимы печени. Например, Nomayounfar и соавт. [21] изучили результаты лечения 104 пациентов, у которых развилось олигопрогрессирование после ранее выполненной резекции печени. Показатель 5-летней опухоль-специфической выживаемости достиг 38% после успешного удаления рецидивных олигометастазов.

Важным вопросом печеночной хирургии является обеспечение отрицательного края резекции. Так, в мета-анализе Liu W. и соавт, включавшем 18 ретроспективных исследований, было показано, что показатель 5-летней ОВ ниже у пациентов, перенесших R1-резекцию [22]. Напротив, de Haas и соавт. утверждают, что ожидаемая резекция R1 не должна быть противопоказанием для резекционной хирургии печени ввиду наличия эффективной химиотерапии. В исследовании, сравнивающем результаты 202 резекций R1 и 234 резекций R0, 5-летняя ОВ не различалась между группами после наблюдения в течение 40 месяцев (R0 61% против R1 57%,

$P = 0,27$). При этом вполне закономерно частота внутривнутрипеченочных рецидивов была выше в группе R1 (28%), чем в группе R0 (17%, $P = 0,004$) [23].

По данным различных авторов, частота R1-резекций может составлять от 10% до 30% и даже более у пациентов с двусторонним или изначально нерезектабельным процессом, что отражает растущую агрессивность хирургической у больных с метастатическим колоректальным раком [24]. Viganò и соавт. продемонстрировали, что при наличии положительного края резекции вдоль крупного сосуда частота рецидивирования и ОВ были аналогичны таковым при R0-резекции, однако R1-статус по паренхиматозному краю резекции связан с худшим прогнозом [25]. В то же время, в 2021 г. Andreou A и соавт. проанализировали результаты лечения 345 больных, перенесших резекцию печени по поводу колоректального рака с частотой R118% ($n=63$) и локального рецидивирования 45% ($n=154$) и сделали вывод об отсутствии зависимости частоты развития локальных рецидивов в печени от статуса R0/R1 и связи локальных рецидивов по краю резекции с худшей ОВ по сравнению с развитием новых метастазов [26].

Таким образом, резекционные вмешательства на печени являются важнейшим компонентом комбинированной терапии при метастазах рака толстой кишки. К сожалению, у большого числа пациентов хирургическое лечение не может быть выполнено в силу сопутствующей патологии, старческого возраста, малого объема остаточной печеночной паренхимы, неудобной, с хирургической точки зрения, локализации метастазов в печени или отказа пациента от хирургического лечения. В подобных ситуациях в качестве альтернативы резекционной хирургии и составной части комбинированного терапевтического подхода предлагаются такие методы локального воздействия, как стереотаксическая лучевая терапия, радиочастотная термоабляция, микроволновая термоабляция, необратимая электропорация.

Стереотаксическая лучевая терапия

Стереотаксическая лучевая терапия, первоначально разработанная для нейроонкологии, нашла свое применение в качестве абляционной методики при олигоме-

тастатическом поражении различных органов и тканей, в частности, печени. В 2019 г. Palma и соавт. [27] представили результаты рандомизированного контролируемого исследования II фазы, включавшего 99 больных с олигометастатическим поражением (1–5 метастазов), в т. ч. 18 пациентов с метастазами колоректального рака. Добавление лучевой терапии (суммарная очаговая доза (СОД) от 8 Гр в 1 фракцию до 30 Гр в 10 фракций) к стандартной паллиативной лекарственной терапии позволило добиться увеличения 5-летней ОВ без учета первичной локализации рака с 18% до 42%, что является важным доводом в пользу необходимости применения методов локального контроля у пациентов с олигометастатическим процессом.

Несмотря на то, что возможности лучевой терапии опухолей печени изучаются много лет, лишь недавно были достигнуты клинически значимые результаты. Печень является слабо радиорезистентным органом, что требует использовать при ее облучении только высокопрецизионные методики, включая наиболее современный метод лучевого воздействия на опухоли печени — гипофракционированную стереотаксическую лучевую терапию (SBRT) [28,29].

К преимуществам метода относятся возможность его применения у соматически ослабленных больных, больных с циррозом печени, проведение терапии недоступных хирургической резекции очагов в глубине печени, очагов, расположенных у крупных кровеносных сосудов. SBRT возможно применять и в отношении экстрагепатических проявлений заболевания с аналогичным эффектом [30]. Как и другие локальные абляционные методики, SBRT проводится больным с контролируемыми внепеченочными очагами и требует тщательного планирования с проведением КТ-разметки и определения объема печеночной паренхимы, не подверженного облучению, во избежание специфического осложнения лучевой терапии — радиационно индуцированного повреждения печени (RILD, Radiation Induced Liver Disease). Методика носит неинвазивный характер, не сопровождается болевыми ощущениями и не требует анестезии, легко переносится [31–32].

Результаты наиболее крупных исследований представлены в табл. 1. Большинство опубликованных исследований включало больных с 1–5 метастазами размерами до 6 см. Стандартными приемами, позволяющими обес-

Таблица 1. Характеристика исследований SBRT

№	Авторы, год публикации	n	Доза, Гр, число фракций	Число очагов	Размер очагов, см	1-годовая ОВ (%)	1-годовой локальный контроль (%)	Токсичность
1	Mendez Romero 2006 [30]	25	25–60 Гр в 1–6 фр.	1–5	1–6,7	94%	95%	Нет
2	van der Pool 2010 [31]	20	37,5–45 Гр в 3 фр.	1–3	0,7–6,2	100	100%	10%
3	Scorsetti 2015 [32]	42	75 Гр в 3 фр.	1–4	1,1–5,4	н/д	95%	Нет
4	Ahmed 2016 [33]	22	45 Гр в 3 фр.	н/д	0,6–6,7	100%	79%	Нет
5	Doi 2017 [34]	24	56,0 Гр в 8 фр.	1–4	1–5	81,3%	67,2%	Нет
6	Joo 2017 [35]	70	45–60 Гр в 3 фр.	1–3	<3	96%	93%	Нет
7	Vernaleone 2019 [36]	38	37,5 Гр в 3 фр.	1–3	1–6	67,3%	60,4%,	Нет

печень максимальную прецизионность и безопасность методики, являются имплантация золотых меток в область опухоли, применение абдоминальной компрессии для снижения подвижности печени при дыхании, синхронизация с дыханием [33–36]. В подавляющем большинстве опубликованных работ лучевые повреждения 3 степени по шкале RTOG/EORTC встречаются с частотой 0–2% случаев, что делает SBRT потенциально наиболее безопасным из локальных методов воздействия на метастатические очаги в печени.

Чаще всего курс терапии проводится в 3–5 фракций с разовой очаговой дозой 10–25 Гр на фракцию до СОД 50–75 Гр, что позволяет обеспечить высокие (до 95%) показатели годового локального контроля. Развитие технологий позволяет исследователям добиваться увеличения разовой очаговой дозы и сокращения числа фракций. Так, Joо и соавт. в 2017 г. представили результаты лечения 70 больных с олигометастатическим поражением печени при раке толстой кишки. Сравнительный анализ показал уровень двухгодичного локального контроля для групп с СОД ≤ 80 Гр, 100–112 Гр и ≥ 132 Гр 52%, 83% и 89%, соответственно [35].

В России лидирующие позиции в области применения SBRT в лечении метастазов рака толстой кишки занимает коллектив НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, специалисты которого в 2016 г. представили результаты лечения 66 больных с олигометастатическим поражением печени, включая 24 пациента с колоректальным раком [37]. Облучение проводилось за три фракции в течение 5–8 дней с разовой очаговой дозой 10, 12, 15 или 20 Гр. Медиана наблюдения составила 14,5 мес. Показатель годового однолетнего контроля составил 90,5%. Лучевые повреждения III степени были зафиксированы в 2 (3%) наблюдениях, II степени — у 7 пациентов (11%). Большой интерес представляет предложенная проф. Сагайдаком и соавт. [38] концепция «ключевого» метастатического узла — интрапаренхиматозно расположенного метастаза, ограничивающего возможность выполнения радикальной резекции печени. Использование SBRT в дополнение к хирургической санации остальной паренхимы печени представляется интересным вариантом комбинированной терапии, расширяющим границы резектабельности при метастатическом колоректальном раке.

Термоабляционные методики

Технологии локальной абляции включают криоабляцию, радиочастотную абляцию (РЧА), микроволновую абляцию (МВА) и необратимую электропорацию (НЭП).

Абляционные методики в целом уступают по эффективности хирургической резекции ввиду сложности контроля полноценности абляции и соблюдения достаточного отступа от края опухоли даже при единичных и солитарных метастазах. Так, Нао и соавт. в 2020 г. представили результаты мета-анализа 10 исследований, включающих

1037 пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печень: показатели ОВ через 1-, 3- и 5 лет после резекции были статистически значимо выше, чем при использовании абляции, хотя и отмечалось более высокое число осложнений в группе резекции [39].

Термоабляционные методики могут быть использованы у больных, не подпадающих под критерии резектабельности, а также рецидивных опухолях и дефиците остатка печени. Meijerink и соавт. [40] в 2018 г. провели систематический обзор и мета-анализ данных 48 сравнительных исследований у пациентов с различным числом метастазов. Вновь было показано преимущество резекции печени по выживаемости, однако у отобранной категории больных с небольшими метастатическими очагами в печени при достижении А0 статуса показатели выживаемости могли быть сопоставимы с результатами хирургии. В связи с этим в настоящее время проводится рандомизированное исследование COLLISION, которое должно включить 618 больных с олигометастатическим поражением печени колоректальной природы и размером очагов не более 3 см. Задача исследования — оценить эффективность резекции печени и РЧА при малом размере метастатических очагов [41].

Если говорить о сравнении различных вариантов абляции, то, в частности, Shady и соавт. проводили сравнение РЧА и МВА у 110 пациентов. Одногодичный локальный контроль составил 69% (РЧА) против 75% (МВА). Результаты в отношении локальной выживаемости без прогрессирования не отличались при отступе от края метастаза более 10 мм, а показатели контроля периваскулярно расположенных очагов были несколько выше при использовании МВА [42]. Вероятно, это обусловлено достижением более высоких температур внутри очага и более быстрого нагревания при использовании МВА.

Результаты некоторых наиболее крупных исследований результатов РЧА/МВА [43–46], а также начальные результаты применения НЭП [47–49] представлены в табл. 2. Учитывая развитие стереотаксической лучевой терапии, представляет интерес сравнение ее результатов с термоабляционными методиками. Проведенный Lee и соавт. в 2019 г. систематический анализ 11 исследований по сравнению результатов РЧА/МВА и SBRT продемонстрировал статистически значимое преимущество лучевой терапии по показателям локального контроля и числа осложнений [50]. Однако небольшое число исследований и пациентов требует проведения дальнейших проспективных рандомизированных исследований.

Необратимая электропорация очаговых образований печени относительно недавно вошла в арсенал онкологов. В отличие от описанных выше методик, НЭП требует общей анестезии и нервно-мышечной блокады и имеет специфические осложнения, такие как аритмия и артериальная гипертензия, в особенности при воздействии на очаги, расположенные близко к диафрагме. По данным Canon и соавт. [42], при размерах опухоли менее 3 см эффективность НЭП не зависит от гистологического строения и позво-

Таблица 2. Характеристика исследований термоабляционных методик

№	Автор, год	Число пациентов	Метод	Число очагов	Размер очагов, см	ЛК, %	ВБП, мес	ОВ, мес	Осложнения, %
1	Siperstein 2007 [43]	234	РЧА	2,8 (1-12)	3,9 (1,1–10,2)	н/д	6	24	н/д
2	Kennedy 2013 [44]	130	РЧА	2 (1-10)	2,9 (1-8)	90,8	17,4	40,4	1,5%
3	Leung 2015 [45]	140	МВА	2 (1-11)	1 (0,2-6)	82,4	н/д	57	8%
4	Shady 2016 [46]	162	РЧА	1–3	1,8 (1–5,5)	67	26	36	16%
5	Cannon 2012 [47]	20	НЭП	1–4	2,7 (1,2-11)	58,8	н/д	н/д	10
6	Hosein 2014 [48]	29	НЭП	1–5	2,7 (1,2-7)	82	н/д	н/д	7
7	Niessen 2016 [49]	34	НЭП	1–5	2,4 (0,2–7,1)	74,8	н/д	н/д	27,5

ЛК — локальный контроль, ВБП — выживаемость без прогрессирования

ляет достичь локального одногодичного контроля 98%. Однако с увеличением размеров опухоли риск проведения неполноценной абляции значительно увеличивается. Применение методики для воздействия на более крупные очаги требует репозиции электродов, что создает повышенный риск развития осложнений [48,49]. Потенциальным преимуществом методики является то, что ее эффективность не зависит от расположения опухоли у крупных сосудов.

Также достаточно давно изучаются возможности криоабляции в лечении опухолей печени. В частности, проспективное рандомизированное многоцентровое исследование Wang и соавт. 2015 г. продемонстрировало сопоставимую эффективность криоабляции и РЧА у 180 пациентов с гепатоцеллюлярным раком [51]. В отношении эффективности криоабляции у больных метастатическим колоректальным раком проводились обсервационные исследования. Littrup и соавт. [52] в 2016 г. сообщили о серии из 212 больных, из которых 77 имели олигометастазы рака толстой кишки. При среднем диаметре метастатического очага 2,8 см одногодичный локальный контроль оказался равным 88%. Общее число осложнений составило 5,8%, однако была отмечена летальность — 1,2%. Большая часть осложнений и летальности развились на фоне таких специфических для криодействия явлений, как тромбоцитопения и криошок. Glazer и соавт. [53] в ретроспективной серии, включавшей 61 пациента метастатическим колоректальным раком, показали одногодичный локальный контроль 75,4% и частоту осложнений 10,6%.

Преимуществами криоабляции являются обезболивающий эффект холода, который снижает потребность в анальгетиках, независимость от электрического тока, возможность применения нескольких независимых зондов. Недостатками метода являются относительно высокая стоимость и возможность развития тяжелых осложнений при большом объеме замороженной ткани.

При сравнении результатов локальных абляционных методик можно обратиться к данным мета-анализа 2020 г. Di Martino и соавт., в котором на основании анализа 20 работ с 6767 больными с резектабельными метастазами рака толстой кишки были продемонстрированы показатели 5-летней ОВ 43% для РЧА, 55% для МВА и 20% для криоабляции [54].

Трансартериальная химио- и радиоэмболизация

Комбинированный метод трансартериального селективного введения противоопухолевых лекарственных средств и таргетной эмболической окклюзии известен как трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) и широко используется для лечения гипervasкулярных злокачественных опухолей печени. Метод ТАХЭ, при котором микросферы нагружаются иринотеканом (DEBIRI), используется некоторыми исследователями при лечении множественных нерезектабельных метастазов колоректального рака в печень [55].

Систематический обзор 2013 г. обобщил результаты 6 исследований, включавших 235 пациентов с нерезектабельными метастазами после химиотерапии без использования таргетных препаратов, что не позволяет провести адекватное сравнение ТАХЭ с результатами современной системной терапии [56]. В проведенных рандомизированных исследованиях было отмечено, что добавление химиоэмболизации к стандартной схеме химиотерапии способно увеличить частоту объективных ответов на терапию, однако эти результаты пока не позволяют включить данную методику в число рекомендованных к применению у пациентов с единичными и резектабельными метастазами рака толстой кишки в печень [57–59].

Радиоэмболизация с использованием микросфер с радиоактивным изотопом иттрия-90 (⁹⁰Y) позволяет воздействовать на множественные метастазы в печени путем β-излучения. На данный момент, область применения данной методики — множественное метастатическое поражение печени у больных, исчерпавших возможности лекарственного лечения [60], что выводит анализ результатов ее использования за рамки нашего обзора.

Заключение

Метастазы в печень выявляют у каждого четвертого пациента с впервые выявленным раком толстой кишки и у половины пациентов, оперированных по поводу местно-распространенных опухолей кишечника. Выделение олигометастатической болезни как отдельного феномена

позволило дифференцировать в группе больных диссеминированным раком тех пациентов, у которых применение локальных методов контроля в сочетании с системным лечением может увеличить показатели выживаемости. Методом выбора на сегодняшний день является сочетание хирургического лечения и лекарственной терапии. Однако в целом ряде клинических ситуаций требуется применение менее агрессивных методов локального воздействия на опухоль вместо резекции печени или в дополнение к ней. Среди многочисленных изучаемых

методик наиболее привлекательным вариантом нам представляется использование стереотаксической лучевой терапии как наименее инвазивного и травматичного метода. При этом в настоящее время отсутствует твердая доказательная база, позволяющая однозначно рекомендовать использование того или иного метода локального контроля у пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печень и невозможностью хирургической резекции. Для решения этого вопроса требуются дальнейшие контролируемые исследования.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексей Н. Москаленко, врач-онколог, заведующий операционным блоком, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия, e-mail: mansurgkokod@gmail.com

Владимир К. Лядов, д. м. н., заведующий отделением онкологии № 4, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы», доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий кафедры онкологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал РМАНПО, Москва, Россия, e-mail: vlyadov@gmail.com

Игорь В. Сагайдак, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: lgor_sagaidak@mail.ru

Марина В. Черных, к. м. н., заместитель директора по лечебной работе НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: dr.chernich@mail.ru

Наталья Н. Брицкая, к. м. н., врач-онколог, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия, e-mail: britska_surg@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-29-38

For citation: Moskalenko A. N., Lyadov V. K., Sagaydak I. V., Chernykh M. V., Britskaya N. N. Local treatment options for colorectal cancer patients with liver oligometastases: a literature review. *Malignant Tumors*. 2021 ; 11 (4) : 29–38 (In Russ.)

LOCAL TREATMENT OPTIONS FOR COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH LIVER OLIGOMETASTASES: A LITERATURE REVIEW

A. N. Moskalenko¹, V. K. Lyadov^{1,2,3}, I. V. Sagaydak^{2,4}, M. V. Chernykh^{4,5}, N. N. Britskaya¹

¹ Municipal Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ Novokuznetsk State Institute for Advanced Physicians' Training, a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

⁴ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

⁵ First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Abstract: Liver metastases is the most common type of colorectal cancer progression. Patients who have undergone surgical resection of liver metastases and received systemic antineoplastic therapy demonstrate the highest survival rates. Recognizing the oligometastatic disease as an individual entity has allowed identification of patients with advanced cancer who may benefit the most from the use of local treatment options. There are several methods of local treatment that can be

currently used for the treatment of liver metastases: surgical resection, stereotactic radiation therapy, radiofrequency or microwave ablation, irreversible electroporation, and cryodestruction. The aim of our review is to provide a comparative assessment of the effectiveness, advantages and disadvantages of these techniques.

Key words: oligometastases, liver resection, colorectal cancer, stereotactic radiation therapy.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Alexey N. Moskalenko, Oncologist, Head of Surgery Unit, Municipal Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia, e-mail: mansurgkokod@gmail.com

Vladimir K. Lyadov, MD, PhD, DSc, Head of Oncology Department No. 4, Municipal Clinical Oncology Hospital No. 1, Associate Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Acad. A. I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Head of the Department of Oncology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Physicians» Training, a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, e-mail: vlyadov@gmail.com

Igor V. Sagaydak, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Research Associate, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Acad. A. I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, e-mail: Igor_sagaidak@mail.ru

Marina V. Chernykh, MD, PhD, Deputy Director for Medicine, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate Professor, Department of Oncology, Radiation Therapy and Plastic Surgery, First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia, e-mail: dr.chernich@mail.ru

Natalia N. Britskaya, MD, PhD, Oncologist, Municipal Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia, e-mail: britska_surg@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram et al. "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, Nov. 2018.
2. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. илл. 250 с. ISBN 978-5-85502-243-8.
3. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, et al. European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2006 Sep;42 (14):2212-21. doi: 10.1016/j. ejca. 2006.04.012. Epub 2006 Aug 10. PMID: 16904315.
4. Adam R, De Gramont A, Figueras J et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The Oncologist* 2012; 17:1225-1239.
5. Adam R, De Gramont A, Figueras J et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treatment Reviews* 2015; 41:729-741.
6. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 8–10.
7. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget*. 2015;6 (11):8491-8524. doi:10.18632/oncotarget. 3455.
8. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma AB., Collette L., Dekker A., deSouza NM, Dingemans AMC et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020 Jan;21 (1):e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045 (19) 30718-1.
9. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014;15:346e55.
10. Yoo GS, Yu JI, Park W, Huh SJ, Choi DH. Prognostic factors in breast cancer with extracranial oligometastases and the appropriate role of radiation therapy. *Radiat Oncol J* 2015;33:301e9.
11. Conde Moreno AJ, Ferrer Albiach C, Muelas Soria R, Gonzalez Vidal V, Garcia Gomez R, Albert Antequera M. Oligometastases in prostate cancer: restaging stage IV cancers and new radiotherapy options. *Radiat Oncol (London, England)* 2014;9:258.

12. Ciliberto D, Prati U, Roveda L, Barbieri V, Staropoli N, Abbruzzese A, Caraglia M, Di Maio M, Flotta D, Tassone P, Tagliaferri P. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep.* 2012 Jun;27 (6):1849-56. doi: 10.3892/or.2012.1740. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22446591.
13. Araujo R, Gonen M, Allen P, Blumgart L, DeMatteo R, Fong Y, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013 Dec;20 (13):4312-21. doi: 10.1245/s10434-013-3162-8. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23897009.
14. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg.* 2006 May;141 (5):460-6; discussion 466-7. doi: 10.1001/archsurg.141.5.460. PMID: 16702517.
15. Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, Cho CH, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg.* 2009 Jun;197 (6):728-36. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.04.013. Epub 2008 Sep 11. PMID: 18789428.
16. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Sep;42 (8):945-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e318064e752. PMID: 18438208.
17. Figueras J, Torras J, Valls C, Llado L, Ramos E, Marti-Rague J, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum.* 2007;50 (4):478-88.
18. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008;247 (1):125-35.
19. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F, Schulick RD, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2011 May;18 (5):1380-8. doi: 10.1245/s10434-010-1459-4. Epub 2010 Dec 7. PMID: 21136180.
20. Sawada Y., Sahara K., Endo I., Sakamoto K., Honda G., Beppu T., Kotake K et al. Long-term outcome of liver resection for colorectal metastases in the presence of extrahepatic disease: A multi-institutional Japanese study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020;27 (11):810-818. doi: 10.1002/jhbp.810.
21. Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, Sprenger T, Lorf T, Niessner M et al. Metastatic recurrence after complete resection of colorectal liver metastases: impact of surgery and chemotherapy on survival. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Jul;28 (7):1009-17. doi: 10.1007/s00384-013-1648-2. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23371333; PMCID: PMC3712136.
22. Liu W, Sun Y, Zhang L, Xing BC. Negative surgical margin improved long-term survival of colorectal cancer liver metastases after hepatic resection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Oct;30 (10):1365-73. doi: 10.1007/s00384-015-2323-6. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26198997.
23. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008 Oct;248 (4):626-37. doi: 10.1097/SLA.0b013e31818a07f1. PMID: 18936576.
24. Sadot E, Groot Koerkamp B, Leal JN, Shia J, Gonen M, Allen PJ, DeMatteo RP, Kingham TP, Kemeny N, Blumgart LH, Jarnagin WR, D'Angelica MI. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer: surgical technique or biologic surrogate? *Ann Surg.* 2015 Sep;262 (3):476-85; discussion 483-5. doi: 10.1097/SLA.0000000000001427. PMID: 26258316; PMCID: PMC4533113.
25. Viganò L, Procopio F, Cimino MM, Donadon M, Gatti A, Costa G, Del Fabbro D, Torzilli G. Is Tumor Detachment from Vascular Structures Equivalent to R0 Resection in Surgery for Colorectal Liver Metastases? An Observational Cohort. *Ann Surg Oncol.* 2016 Apr;23 (4):1352-60. doi: 10.1245/s10434-015-5009-y. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26714946.
26. Andreou A, Knitter S, Schmelzle M, Kradolfer D, Maurer MH, Auer TA, Fehrenbach U, Lachenmayer A, Banz V, Schöning W, Candinas D, Pratschke J, Beldi G. Recurrence at surgical margin following hepatectomy for colorectal liver metastases is not associated with R1 resection and does not impact survival. *Surgery.* 2021 May;169 (5):1061-1068. doi: 10.1016/j.surg.2020.11.024. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33386128.]
27. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 1;38 (25):2830-2838. doi: 10.1200/JCO.20.00818. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32484754; PMCID: PMC7460150.
28. Sawrie SM, Fiveash JB, Caudell JJ. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases and primary hepatocellular carcinoma: normal tissue tolerances and toxicity. *Cancer Control.* 2010 Apr;17 (2):111-9. doi: 10.1177/107327481001700206. PMID: 20404794.

29. Kennedy AS. Radiation oncology approaches in liver malignancies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014; e150-5. doi: 10.14694/EdBook_AM. 2014.34. e150. PMID: 24857096.
30. Méndez Romero A, de Man RA. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: From technological evolution to improved patient care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Aug;30 (4):603-16. doi: 10.1016/j. bpg. 2016.06.003. Epub 2016 Jun 25. PMID: 27644908.
31. van der Pool AE, Mendez RA, Wunderink W, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg*. 97 [3], 377-382. 2010.
32. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, Navarria P, Fogliata A, Clerici E, et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141 (3):543-53. doi: 10.1007/s00432-014-1833-x. PMID: 25245052.
33. Ahmed KA, Caudell JJ, El-Haddad G, Berglund AE, Welsh EA, Yue B et al. Radiosensitivity Differences Between Liver Metastases Based on Primary Histology Suggest Implications for Clinical Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95 (5):1399-1404. doi: 10.1016/j. ijrobp. 2016.03.050. PMID: 27319288; PMCID: PMC7771381.
34. Doi H, Uemoto K, Suzuki O, Yamada K, Masai N, Tatsumi D, et al. Effect of primary tumor location and tumor size on the response to radiotherapy for liver metastases from colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2017 Jul;14 (1):453-460. doi: 10.3892/ol. 2017.6167. Epub 2017 May 12. PMID: 28693191; PMCID: PMC5494798.
35. Joo JH, Park JH, Kim JC, Yu CS, Lim SB, Park IJ, et al. Local Control Outcomes Using Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Nov 15;99 (4):876-883. doi: 10.1016/j. ijrobp. 2017.07.030. Epub 2017 Jul 31. PMID: 29063852.
36. Vernaleone M, Bonomo P, Di Cataldo V, Saieva C, Masi L, Desideri I et al. Robotic stereotactic radiotherapy for liver oligometastases from colorectal cancer: a single-center experience. *Radiol Med*. 2019 Sep;124 (9):870-876. doi: 10.1007/s11547-019-01042-8. Epub 2019 May 18. PMID: 31104277.
37. Эффективность стереотаксической лучевой терапии у больных с метастатическим поражением печени / С. И. Ткачев, Ю. И. Патютко, С. В. Медведев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2016. – Т. 21. – № 1. – С. 38-43.
38. Введение термина «ключевой узел» в области комбинированного лечения больных колоректальным раком с метастазами в печени / И. В. Сагайдак, А. В. Назаренко, С. И. Ткачев [и др.] // *Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума «Белые ночи 2017», Санкт-Петербург, 22–24 июня 2017 года / ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. – Санкт-Петербург: АНМО «Вопросы онкологии», 2017. – С. 92.*
39. Hao W., Binbin J., Wei Y., Kun Y. Can Radiofrequency Ablation Replace Liver Resection for Solitary Colorectal Liver Metastasis? A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol*. 2020 Nov 17;10:561669. doi: 10.3389/fonc. 2020.561669.
40. Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg AAJM, Henningsen KH, Fernandez LG, Neyt M, Heymans J et al. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41 (8):1189-1204. doi: 10.1007/s00270-018-1959-3. PMID: 29666906; PMCID: PMC6021475.
41. Puijk RS, Ruarus AH, Vroomen LGPH et al. Colorectal liver metastases: surgery versus thermal ablation (COLLISION) - a phase III single-blind prospective randomized controlled trial *BMC Cancer* 2018 Aug 15;18 (1):821. doi: 10.1186/s12885-018-4716-8.
42. Shady W, Petre EN, Do KG, Gonen M, Yarmohammadi H, Brown KT, et al. Percutaneous Microwave versus Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: Ablation with Clear Margins (A0) Provides the Best Local Tumor Control. *J Vasc Interv Radiol*. 2018 Feb;29 (2):268-275. e1. doi: 10.1016/j. jvir. 2017.08.021. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29203394; PMCID: PMC5803367.
43. Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg*. 2007 Oct;246 (4):559-65; discussion 565-7. doi: 10.1097/SLA. 0b013e318155a7b6. PMID: 17893492.
44. Kennedy TJ, Cassera MA, Khajanchee YS, Diwan TS, Hammill CW, Hansen PD. Laparoscopic radiofrequency ablation for the management of colorectal liver metastases: 10-year experience. *J Surg Oncol*. 2013 Mar;107 (4):324-8. doi: 10.1002/jso. 23268. Epub 2012 Sep 20. PMID: 22996143.]
45. Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg*. 2015 Jan;102 (1):85-91. doi: 10.1002/bjs. 9649. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25296639; PMCID: PMC4593505.

46. Shady W, Petre EN, Gonen M, Erinjeri JP, Brown KT, Covey AM, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors Affecting Outcomes--A 10-year Experience at a Single Center. *Radiology*. 2016 Feb;278 (2):601-11. doi: 10.1148/radiol.2015142489. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26267832; PMCID: PMC4734163.
47. Cannon R, Ellis S, Hayes D, Narayanan G, Martin RC 2nd. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol*. 2013 Apr;107 (5):544-9. doi: 10.1002/jso.23280. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23090720.
48. Hosein PJ, Echenique A, Loaiza-Bonilla A, Froud T, Barbery K, Rocha Lima CM, Yrizarry JM, Narayanan G. Percutaneous irreversible electroporation for the treatment of colorectal cancer liver metastases with a proposal for a new response evaluation system. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25 (8):1233-1239. e2. doi: 10.1016/j.jvir.2014.04.007.
49. Niessen C, Beyer LP, Pregler B, Dollinger M, Trabold B, Schlitt HJ, J et al. Percutaneous Ablation of Hepatic Tumors Using Irreversible Electroporation: A Prospective Safety and Midterm Efficacy Study in 34 Patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27 (4):480-6. doi: 10.1016/j.jvir.2015.12.025.
50. Lee J, Shin IS, Yoon WS, Koom WS, Rim CH. Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses and a systematic review. *Radiother Oncol*. 2020 Apr;145:63-70. doi: 10.1016/j.radonc.2019.12.004.
51. Wang C, Wang H, Yang W, Hu K, Xie H, Hu KQ, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015 May;61 (5):1579-90. doi: 10.1002/hep.27548. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25284802.]
52. Littrup PJ, Aoun HD, Adam B, Krycia M, Prus M, Shields A. Percutaneous cryoablation of hepatic tumors: long-term experience of a large U. S. series. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Apr;41 (4):767-80. doi: 10.1007/s00261-016-0687-x.
53. Glazer DI, Tatli S, Shyn PB, Vangel MG, Tuncali K, Silverman SG. Percutaneous Image-Guided Cryoablation of Hepatic Tumors: Single-Center Experience With Intermediate to Long-Term Outcomes. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209 (6):1381-1389. doi:10.2214/AJR.16.17582
54. Di Martino M, Rompianesi G, Mora-Guzmán I, Martín-Pérez E, Montalti R, Troisi RI. Systematic review and meta-analysis of local ablative therapies for resectable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2020 May;46 (5):772-781. doi: 10.1016/j.ejso.2019.12.003. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31862133.
55. Aliberti C, Tilli M, Benea G, Fiorentini G. Trans-arterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from colorectal cancer using irinotecan-eluting beads: preliminary results. *Anticancer Res*. 2006 Sep-Oct;26 (5B): 3793-5. PMID: 17094403.
56. Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Aug;24 (8):1209-17. doi: 10.1016/j.jvir.2013.05.055. PMID: 23885916
57. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, Mambrini A, Montagnani F, Alessandrini P, Catalano V, Coschiera P. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res*. 2012 Apr;32 (4):1387-95. Erratum in: *Anticancer Res*. 2013 Nov;33 (11):5211. PMID: 22493375.
58. Martin RC 2nd, Scoggins CR, Schreeder M, Rilling WS, Laing CJ, Tatum CM, Kelly LR, Garcia-Monaco RD, Sharma VR, Crocenzi TS, Strasberg SM. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer*. 2015 Oct 15;121 (20):3649-58. doi: 10.1002/cncr.29534. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26149602.
59. Akinwande O, Dendy M, Ludwig JM, Kim HS. Hepatic intra-arterial injection of irinotecan drug eluting beads (DEBIRI) for patients with unresectable colorectal liver metastases: A systematic review. *Surg Oncol*. 2017 Sep;26 (3):268-275. doi: 10.1016/j.suronc.2017.05.003. Epub 2017 May 22. PMID: 28807246.
60. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, Taieb J, Heinemann V, Ricke J, Peeters M, Findlay M, Weaver A, Mills J, Wilson C, Adams R, Francis A, Moschandreas J, Virdee PS, Dutton P, Love S, GebSKI V, Gray A; FOXFIRE trial investigators; SIRFLOX trial investigators; FOXFIRE-Global trial investigators, van Hazel G, Sharma RA. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18 (9):1159-1171. doi: 10.1016/S1470-2045 (17) 30457-6. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28781171; PMCID: PMC5593813.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-39-47

Цитирование: Полатова Д. Ш., Мадаминов А. Ю. Основные молекулярные механизмы канцерогенеза, индуцированного вирусом папилломы человека. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (4) : 39–47

ОСНОВНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА, ИНДУЦИРОВАННОГО ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Д. Ш. Полатова, А. Ю. Мадаминов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Минздрава Узбекистана, Ташкент, Республика Узбекистан

Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Республика Узбекистан

Резюме: Наиболее широко распространенным инфекционным фактором, вызывающим злокачественные новообразования, является вирус папилломы человека (ВПЧ). 16 генотип ВПЧ часто участвует в канцерогенезе плоскоклеточной карциномы ротоглотки, встречаясь в 80% случаев. Вирусные белки Е5, Е6 и Е7 являются основными драйверами, ответственными за инициирование и прогрессирование опухоли за счет стимуляции пролиферации клеток, выживания клеток, ингибирование клеточного апоптоза и модуляции дифференцировки кератиноцитов. Ранний промотор иницируется выше Е6 независимо от дифференцировки клетки и синтезирует транскрипты, которые транслируются на ранних этапах жизненного цикла вируса. Поздний промотор запускается в зависимости от дифференцировки клетки и служит сугубо для производства набора транскриптов, которые побуждают трансляцию белков L1 и L2. Во время входа вируса в клетку белок L1 прикрепляется гепарансульфатными протеогликанами (ГСПГ) на внеклеточном матриксе, после чего вирус проникает в клетку путем микропиноцитоза. Взаимодействие с ГСПГ считается начальным контактом, который способствует конформационным изменениям капсида, позволяя облегчить перенос вириона на вторичные рецепторы. Деление клеток играет важную роль в доставке вирусного генома в ядро. ВПЧ перемещается по цитоплазме в просвете транспортных пузырьков, которые зарождаются из комплекса Гольджи, выстраиваются вдоль микротрубочек и передаются в конденсированные хромосомы. Считается, что интеграция генома ВПЧ вносит вклад в онкогенез за счет увеличения экспрессии онкогенов ВПЧ в клетке с помощью различных механизмов, которые способствуют неуправляемой пролиферации клетки, приводящей к значительному повреждению ДНК. Интегрированные транскрипты могут быть более стабильными и онкогенными, чем транскрипты ВПЧ, происходящие из эписомальной ДНК.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, базальные клетки, транскрипция генов, вирусные белки Е6 и Е7, пролиферация клеток, интеграция генома, повреждение ДНК

Введение

В 1961 году Американский ученый Леонард Хейфлик обнаружил, что нормальная человеческая клетка может реплицироваться только от 40 до 60 раз в культуре клеток, прежде чем она больше не сможет делиться и разрушится в результате старения [1]. Было обнаружено, что предел Хейфлика коррелирует с длиной теломерной области на конце хромосом. В процессе репликации хромосомы небольшие сегменты ДНК в каждой теломере не могут копироваться и теряются. В 1971 году русский биолог Алексей Матвеевич Оловников предложил принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов, который заключается в том, что ДНК-полимераза не в состоянии полностью реплицировать линейную матрицу, которая получается всегда короче в начальной ее части. Постепенное укорачивание ДНК ограничивает пролиферативный потенциал клеток, и теломеры достигают критической длины. Именно в этот момент клетка стареет, а деления достигают своего предела

[2]. Некоторые вирусы, используя репликационные резервы хозяина, потенциально могут нарушить эту биологическую закономерность, что может привести к опасным заболеваниям, таким как злокачественные новообразования.

Вирус — неклеточная форма жизни, которая не имеет собственный обмен веществ, но, тем не менее, содержит надежно защищенную субстанцию наследственной информации, составляющую основу жизни. Наиболее широко распространенным инфекционным фактором, вызывающим злокачественные новообразования, является вирус папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ с помощью собственных реплицируемых белков контролирует клеточный цикл, и в конечном итоге клетки трансформируются в злокачественные из-за бесконечной пролиферации. ВПЧ в отличие от более крупных ДНК-вирусов, таких как аденовирусы, герпесвирусы и поксвирусы, не кодируют автономный комплекс саморепликации, и они реплицируются и собираются исключительно в ядре клетки и используют для этого полимеразы хозяина [3].

Вирус папилломы человека

Понимание о связи злокачественных новообразований с инфекцией за последние 60 лет изменилось. Международное агентство по изучению рака классифицирует инфекционные патогены на следующие группы канцерогенов: *Helicobacter pylori*, ВПЧ высокого риска, вирус гепатита В и вирус гепатита С [4]. Наиболее распространенным является ВПЧ высокого риска, участвующий в канцерогенезе плоскоклеточной карциномы ротоглотки (ПКР) — ВПЧ 16-го генотипа (встречается в 80% случаев) и ВПЧ 18-го генотипа (приблизительно в 3% случаев) [5]. По состоянию на сентябрь 2021 года было идентифицировано 228 типов ВПЧ [6]. Эти типы делятся на 5 основных родов, связанных с различными заболеваниями: альфа -, бета -, гамма -, мю- и ню-папилломавирусы. Эти роды различаются по своему тропизму, который определяется проникновением вируса, обусловленным взаимодействием капсидного белка L1 с поверхностью клетки. ВПЧ рода бета -, гамма -, мю- и ню- обладают кожным тропизмом, который обычно приводит к появлению бородавок на коже рук или ног, в то время как представители рода альфа имеют тропизм к слизистым оболочкам и связаны с развитием рака.

При электронной микроскопии с негативным окрашиванием разные исследователи получили различные результаты, но было обнаружено, что диаметр ВПЧ в среднем составляет примерно 50–55 нм, то есть он вдвое меньше вируса SARS-Cov-2 (рис. 1). Капсид ВПЧ состоит из двух белков: основного капсидного белка L1 и второстепенного капсидного белка L2. ВПЧ состоит исключительно из 360 молекул мономеров L1, организованных в 72 пентамерных капсомера, образующих икосаэдрическую решетку $T=7$, в котором пентамеры занимают шестивалентные позиции [7]. Мономеры белка L2, вставлены в центры пентамеров [8]. С-конец L1 имеет α -спиральную природу, что делает

его неупорядоченным и гибким. Это позволяет С-концу белка L1 действовать как «внедряющееся плечо», которое вторгается в соседние капсомеры [9].

Эти межкапсомерные взаимодействия дополнительно стабилизируются дисульфидными связями L1, которые ковалентно связывают высоко консервативные остатки цистеина, приводящие к образованию димеров и тримеров L1 [7]. Точная конформация белка L2 в капсиде по-прежнему остается малоинформативной. Большая часть белка L2 скрыта внутри зрелого капсида, тогда как только часть N-терминала на остатках 60–120 находится на поверхности. При входе вируса в клетку белок L2 проявляется и претерпевает конформационные изменения [10].

Две цепи вирусной ДНК используются в качестве матрицы для транскрипции, которая содержит 3 геномных области и ORF (Open Reading Frame) [11]. Ранняя (E) область занимает более 50% вирусного генома и кодирует 6 ORF: E1, E2, E4, E5, E6 и E7. Поздняя (L) область составляет почти 40% всего генома, транскрибируется после ранних генов и кодирует основные и второстепенные белки вирусного капсида L1 и L2, соответственно. Наконец, третья область вирусного генома представляет собой LCR (long control region, длинная контрольная область), сегмент с 850 парами оснований (10% генома). LCR не выполняет никакой функции в кодировании белков, но содержит первоисточник (ключ) репликации ДНК, а также последовательности, участвующие в транскрипционной регуляции [12]. ВПЧ может вызвать инфекцию только внутри активно делящихся базальных клеток плоского эпителия, потому что он полагается на клетки-хозяина для репликации генома. Базальный слой содержит резервные стволовые клетки, высокая репликационная активность которых обычно является мишенью для инфекции ВПЧ.

Жизненный цикл ВПЧ можно условно разделить на 3 фазы: установление, поддержание и продуктивная

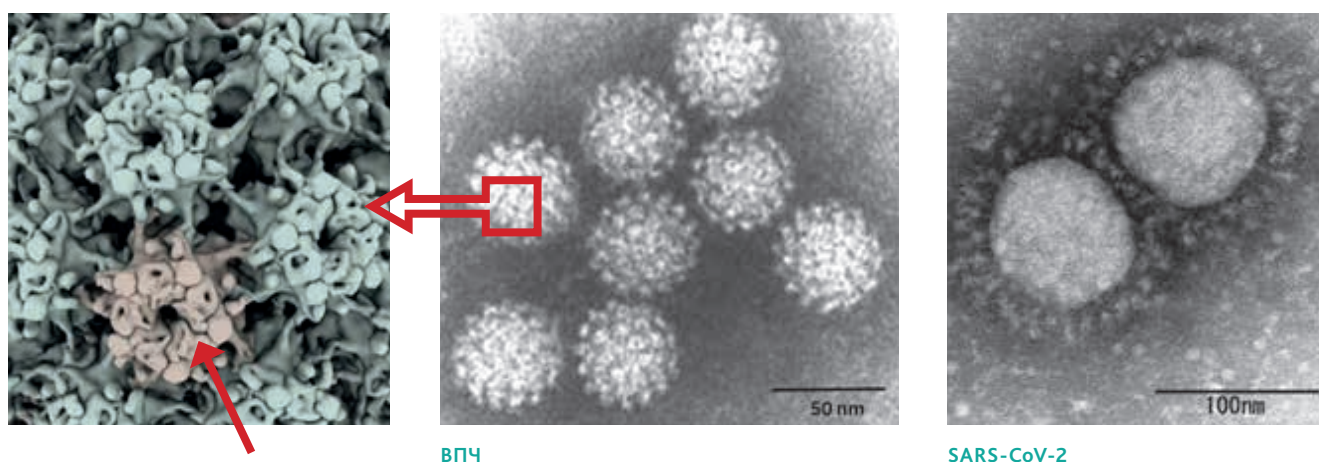


Рисунок 1. Изображение при электронной микроскопии ультраструктуры ВПЧ (Dr. Linda Stannard, Division of Medical Virology, UCT) и SARS-Cov-2 (National Institute of Infectious Diseases in the U. K.). На рисунке видно что, в отличие от SARS-Cov-2, ВПЧ не содержит оболочки, вместо нее имеются 72 пентамера, образованных из белка L1 (красная стрелка).

амплификация. Фаза установления включает транскрипцию и амплификацию генов вируса после проникновения в ядро. Вирусная ДНК изначально поддерживается в виде вне хромосомной эписомы, где экспрессия вирусных генов жестко регулируется с вирусными белками E1 и E2. E2 является ДНК-связывающим белком и играет важную роль в инициации репликации вирусной ДНК посредством связывания с первоисточником репликации (точка начала репликации, origin) на LCR. В конечном итоге каждая клетка хозяина будет содержать приблизительно 50–100 вирусных эписом, хотя в некоторых модельных системах клеточных культур обнаружено больше [13]. После начальной фазы установления начинается поддерживающая фаза, чтобы поддерживать постоянное количество вирусных геномов. Репликация вирусного генома происходит один раз за S-фазу клеточного цикла [14]. E2 имеет решающее значение для этой фазы, поскольку он связывает вирусный геном с хроматином клетки, поддерживая разделение вирусного генома на дочерние клетки во время митоза [15]. На второй фазе геномы ВПЧ могут сохраняться в базальных клетках от нескольких лет до десятилетий после первоначальной инфекции, что позволяет производить предраковые поражения с нарастающей клеточной дисплазией, которые либо устраняются, либо переходят в инвазивный рак. По данным разных авторов, менее 10% новых инфекций могут вызвать стойкое персистирование, дисплазию и рак. Это указывает на значительную роль иммунитета в очищении инфицированных клеток от вирусов [16].

Ранний промотор иницируется E6 и синтезирует транскрипты, которые транслируются на ранних этапах жизненного цикла вируса. Поскольку ранний промотор функционирует независимо от дифференцировки клетки, он может иницироваться до продуктивной фазы жизненного цикла вируса. Инфицированные клетки дифференцируются и продвигаются к поверхности эпителия. В какой-то момент ВПЧ переключаются со стабильного поддержания вирусного генома на продуктивную репликацию, которая происходит в дифференцирующихся эпителиальных клетках [11]. Обычно дифференцирующиеся клетки не могут поддерживать синтез вирусной ДНК, поскольку они больше не являются митотически активными, однако вирусные белки E6 и E7 активируют механизм репликации ДНК клетки-хозяина, обеспечивая непрерывный синтез вирусной ДНК. Поздний промотор запускается в зависимости от дифференцировки клетки и, таким образом, он активируется только в дифференцированных клетках (рис. 2). Поздний промотор служит для производства набора транскриптов, которые побуждают трансляцию белков L1 и L2 [17]. Транскрипция ДНК ВПЧ в основном контролируется белком E2 в дополнение к факторам транскрипции клеток хозяина, которые связываются со специфическими последовательностями LCR [18]. E2 является наиболее важным регулятором вирусной транскрипции при ранней экспрессии ВПЧ и оказывает сильное влияние на уровни белков E6 и E7 [19].

LCR, long control region — длинная контрольная область; E2, сайт связывания с E2; E1, сайт связывания с E1; SP1, specificity protein 1 — фактор транскрипции; TATA, сайт

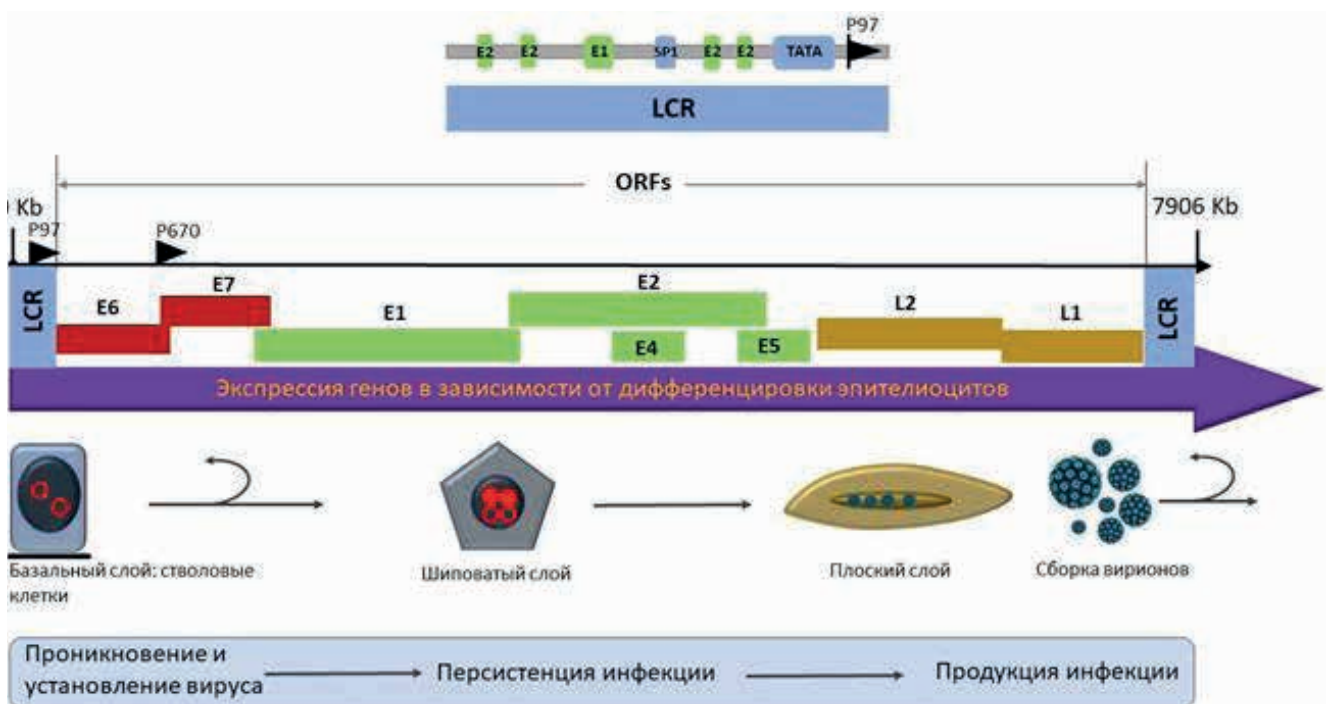


Рисунок 2. Транскрипция генов ВПЧ в зависимости от роста клеток плоского эпителия.

связывания фактора транскрипции; P97, ранний промотор; P670, поздний промотор; ORFs, open reading frames — открытые рамки считывания.

Вирусные белки E5, E6 и E7 являются основными драйверами, ответственными за инициирование и прогрессирование рака за счет стимуляции пролиферации клеток, выживания клеток, ингибирование клеточного апоптоза и модуляции дифференцировки кератиноцитов [20]. E6 и E7 являются регуляторами развития клеточного цикла как в недифференцированных, так и в дифференцированных клетках эпителия и действуют как онкогенные белки при развитии рака. Белок E7 локализуется в ядре, где он связывается с белком ретинобластомы (Rb), и вызывает быструю протеосомную деградацию. Таким образом, E7 постоянно активирует ген E2F, что приводит к быстрому и постоянному переходу клетки в S-фазу [21]. Устойчивая потеря белка Rb приводит к стабилизации супрессора опухоли p53, который может привести к остановке клеточного цикла и апоптозу. Чтобы противодействовать этому, белки E6 высокого риска используют разные механизмы, чтобы препятствовать онкосупрессорной функции белка p53, одним из них является образование тримерного комплекса E6-E6AP (E6-associated protein) — p53, который приводит к деградации p53 через убиквитин-зависимую протеолитическую систему. При этом p53 поддерживается на низком уровне, и инфицированные клетки могут избежать апоптоза и остановки клеточного цикла. E6 и E7 модифицируют клеточную среду, чтобы вызвать амплификацию генома в дифференцированных клетках с задержкой роста за счет индукции неконтролируемой пролиферации, и это увеличивает зону инфицирования. Экспрессия онкогенных белков E6 и E7 вызывает нестабильность генома и ускоряет накопление мутаций, что приводит к развитию злокачественных новообразований [22]. Вирусный белок E5 подавляет экспрессию молекулы главного комплекса гистосовместимости 1, повышает трансформирующие способности E6 и E7 и предотвращает дифференцировку кератиноцитов. Белок E4 активируется на продуктивной стадии инфекции и имеет важную роль в синтезе поздних белков вирусного генома, способствующих высвобождению вирионов. После периода созревания геном ВПЧ может быть упакован в капсидные белки L1 и L2, вследствие чего происходит сборка и высвобождение вирионов из клеток внешнего слоя нелигическим образом. Однако белки E4 способствуют разрушению цитокератиновых филаментов, после чего нарушается ядерная и цитоплазматическая целостность [11].

Интернализация вируса папилломы человека в клетку

Большая часть ВПЧ-положительных плоскоклеточных раков ротоглотки возникает на небной миндалине и основании языка, которые очень богаты лимфоидной тканью. Первоначальная инфекция ВПЧ происходит в результате микроповреждений эпителиальной ткани или через естественные фенестры крипт миндалин, что позволяет частицам ВПЧ проникать в клетку базального слоя. Клетки базального

слоя состоят в основном из стволовых клеток и транзитно-амплифицирующих клеток. Именно эти стволовые клетки должны быть инфицированы для сохранения инфекционного поражения. Во время первичной инфекции капсиды ВПЧ преимущественно связываются с компонентами внеклеточного матрикса (ВКМ). ВКМ — это сеть секретлируемых молекул, которые поддерживают клеточную адгезию, участвуют в межклеточной коммуникации, дифференциации и конструкции тканевой структуры [23]. ВКМ богат протеогликанами, особенно гепарансульфатными протеогликанами (ГСПГ), которые представляют собой гликопротеины, содержащие одну или несколько ковалентно связанных цепей гепарансульфата [24]. Капсид ВПЧ напрямую взаимодействует с этими молекулами на ВКМ поверхности клеток [25]. Это взаимодействие в значительной степени связано с белком L1, который участвует в последовательном включении сайтов связывания с гепарансульфатом и запускает специфические конформационные изменения в белках L1 и L2 [26]. Микродомены, обогащенные тетраспанином в плазматической мембране, могут служить платформой для входа ВПЧ, где локализуются многие другие предполагаемые рецепторы поглощения [27]. Происходящие события на ВКМ клеточной поверхности в основном опосредуются белком L1, и каким-то образом L2 остается неактивной конформацией, пока вирус находится во внеклеточном пространстве. Однако белок L2 абсолютно необходим для развития инфекции в внутриклеточном пространстве. Внутри клетки капсидный белок L2 связывается с вирусной ДНК, чтобы помочь доставить вирус в ядро хозяина. Белок L1 прикрепляется к ГСПГ на базальной мембране или поверхности базальных клетках, после чего вирус проникает в клетку посредством микропиноцитоза [28]. Рецепторы входа для ВПЧ до конца не изучены, но могут включать ряд белков, включая рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), интегрины, мембранные микродомены обогащенные тетраспанином, ламинины и аннексин-A2 гетеротетрамер [29]. Длительная задержка процесса интернализации сопровождается изменением режима связывания и возможной передачи на вторичный рецептор. Наиболее вероятный механизм состоит в том, что конформационные изменения в L2, которые происходят на поверхности клетки, необходимы для открытия вторичного сайта связывания. Взаимодействие с ГСПГ считается начальным, неспецифическим контактом, который способствует конформационным изменениям капсида, позволяя перенос вириона на вторичный, высоко аффинный вирус-специфический рецептор проникновения [30].

Микропиноцитоз приводит к образованию небольших и гладких эндоцитозных пузырьков, содержащих частицы ВПЧ [31]. После эндоцитоза ВПЧ доставляются в эндосома или лизосому, где требуется среда с низким pH для удаления капсида ВПЧ. Было продемонстрировано, что циклофилины клетки-хозяина, вероятно, взаимодействуют с сайтом связывания, расположенным на C-конце белка L2 в непосредственной близости от области, которая, опосредует гидрофобные взаимодействия с внутренней

поверхностью капсомеров. Это взаимодействие облегчает диссоциацию большей части белок L1 из белка L2, который остается в комплексе с вирусной ДНК [32]. В то время как диссоциированный белок L1, по-видимому, нацелен на лизосомы для деградации, подмножество белка L1 на самом деле остается связанным как с L2, так и с вирусной ДНК [25]. Этот комплекс L1+L2+вирусная ДНК спасается от деградации за счет отвода из лизосомального компартмента ретромерным комплексом и передается в комплекс Гольджи [33]. Ретромер представляет собой цитозольный белковый комплекс, что способствует рециклированию трансмембранных рецепторов из эндосом в комплекс Гольджи. После проникновения через мембрану белок L2 остается связанным с вирусным геномом, который ориентирован на просветной стороне внутриклеточных мембран. Недавно было продемонстрировано, что деление клеток играет важную роль в проникновении ВПЧ, при котором разрыв ядерной оболочки во время митоза был предметом для ограничения шагов в доставке вирусного генома в ядро. Данные свидетельствуют о том, что вирусный геном проникает в ядро после разрушения мембраны во время профазы митоза [34]. ВПЧ перемещается по цитоплазме от эндосома к комплексу Гольджи и достигает ядра примерно через 24 часа после первоначального прикрепления вируса. Данные свидетельствуют о том, что во время митоза геном ВПЧ находится в просвете транспортных пузырьков, которые, вероятно, зарождаются из комплекса Гольджи, выстраиваются вдоль микротрубочек и передаются в конденсированные хромосомы [25].

ВПЧ разработали способы защиты своего генома от обнаружения в пределах цитозольных сенсоров до тех пор, пока вирусный геном не достигнет своего конечного пункта назначения. Цитозольные сенсоры являются составной частью врожденного иммунитета и включают следующие молекулы: AIM2 (отсутствующие в меланоме 2, absent in melanoma 2); интерферон-γ индуцируемый белок 16 (IFI16, interferon gamma inducible protein 16); циклическая гуанозинмонофосфат-аденозинмонофосфат синтаза (сGAS) и другие. Для того, чтобы ВПЧ уклонялся от врожденного иммунного распознавания клетки-хозяина, на протяжении всего митоза вирусная ДНК остается в просветном компоненте комплекса Гольджи или в транспортном пузырьке [25]. После начала митоза клетка подвергается серьезной структурной реорганизации. Фрагменты комплекса Гольджи и везикулы мигрируют по микротрубочкам, собираясь в каждой из двух центросом хромосомы. Это обеспечивает правильную сегрегацию этих компартментов для каждой новой дочерней клетки после того, как происходит деление [35]. После начала митоза вирусный геном отделяется от комплекса Гольджи, выстраивается вдоль астральных микротрубочек и располагается в непосредственной близости к центросомам. На более поздних стадиях митоза, таких как мета- и анафаза, вирусный геном ассоциируется с микротрубочками веретена и непосредственно внедряется в конденсированные хромосомы. Данные свидетельствуют о том, что в течение этого времени белок L2 все еще является трансмембранным, так как белок L1 и вирусный геном расположены на просветной стороне внутриклеточ-

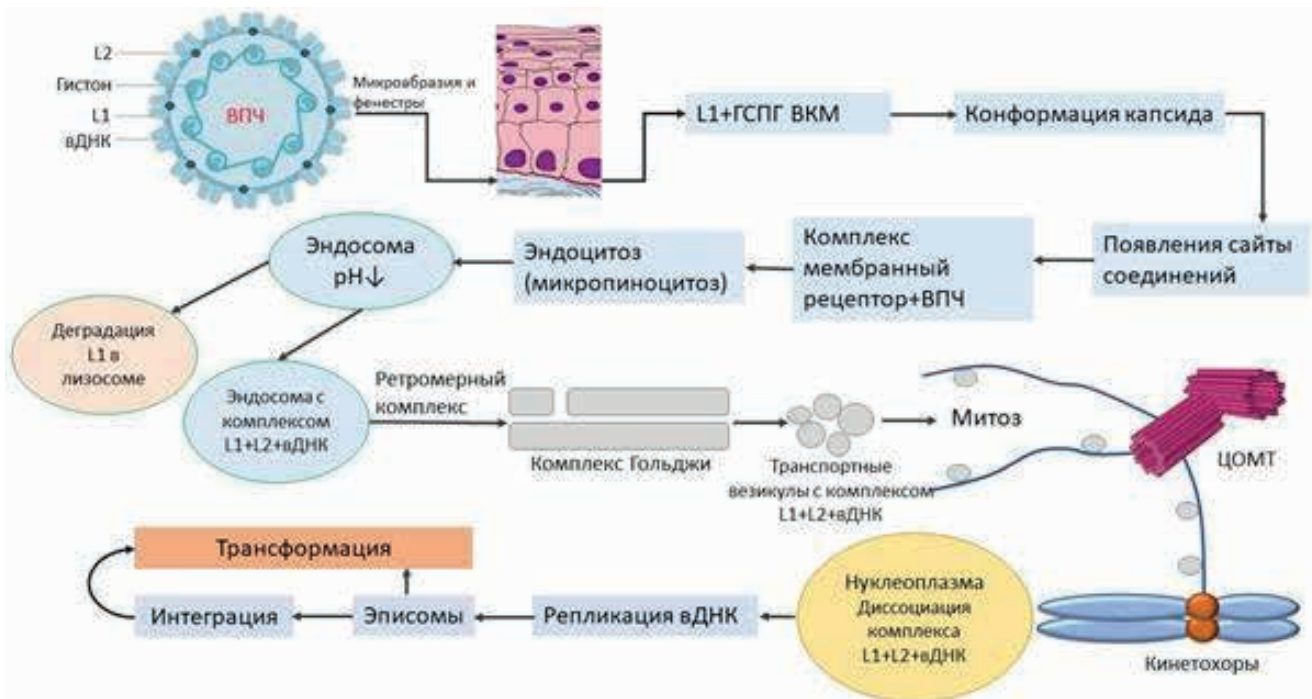


Рисунок 3. Интернализация ВПЧ в клетку хозяина. vДНК, вирусная дезоксирибонуклеиновая кислота; ГСПГ ВКМ, гепарансульфатные протеогликаны в внеклеточном матриксе; ЦОМТ, центр организации микротрубочек.

ных мембран [25]. В центросоме несущие ВПЧ везикулы могут захватываться митотическими кинезинами и перемещаться по микротрубочкам веретена к кинетохорам, в этот момент L2 может взаимодействовать с моторными белками микротрубочки. В процессе разборки и реформирования ядерной оболочки геном вируса позиционируется в нуклеоплазме (рис. 3).

Таким образом, геном ВПЧ, вероятно, сохраняется в комплексе Гольджи после снятия оболочки эндосомы, где он находится в ожидании, пока клетка хозяина снизит свои защитные силы после начала митоза. Структурная реорганизация во время деления клеток требует скоординированного перемещения пузырьков из различных компартментов вдоль микротрубочек и обогащения митотически ассоциированных белков. Между тем вероятно, что ВПЧ использует это событие, чтобы передвигаться по микротрубочкам для передачи на конденсированные хромосомы. Использование везикулярного транспорта для доставки вирусного генома непосредственно в ядро во время митоза, возможно, является одной из форм иммунного уклонения. При делении базальных клеток инфицированные дочерние клетки могут оставаться в базальном слое или могут стать транзитными амплифицирующими клетками, которые начинают перемещаться в супрабазальные эпителиальные слои [36]. Каждая новая инфицированная дочерняя клетка наполняется набором вирусных геномов, поскольку геномы делятся поровну во время митоза [37]. Инфицированные супрабазальные клетки остаются митотически активными из-за онкогенных свойств белков E6 и E7. Из-за этого инфицированные клетки, которые уже дифференцировались, могут повторно войти в S-фазу и усилить экспрессию факторов клеточной репликации, которые необходимы для сопутствующей амплификации вирусного генома и экспрессии поздних генов.

Преодолев эти сложные препятствия, вирусная ДНК часто интегрируется с геномом клетки хозяина, по-видимому, это происходит в основном случайным образом [38]. Интеграция является заглушенным процессом для вируса, но, к сожалению, может иметь серьезные последствия для хозяина. Механизм интеграции полностью не исследован, но была предложена модель петли: во время регулярной репликации конкатемеры ДНК вируса (сформированные благодаря скользящей репликации, rolling circle replication) в геноме хозяина образуют петлевые структуры. Эти петли провоцируют возникновения интеграции, после чего интегрированный ВПЧ напрямую способствует нестабильности генома, приводящей к развитию рака [39]. В некоторых

исследованиях сообщается, что интеграция с генами или рядом с ними или другими горячими точками генома происходит чаще, чем ожидалось, и что это может привести к функциональным изменениям критических генов [40]. Считается, что помимо изменения экспрессии клеточных генов, интеграция также вносит вклад в онкогенез за счет увеличения уровней онкогенов ВПЧ в клетке с помощью различных механизмов, включая нарушение регуляторной функции вирусного белка E2 [41]. Однако устранение E2 связанной негативной регуляции транскрипции усиливает конститутивную экспрессию белков E6 и E7, которые способствуют неуправляемой пролиферации клетки, приводящей к значительному повреждению ДНК [42]. Кроме того, интеграция в клеточных генах может привести к генерации слитых (гибридных) транскриптов вирус-хозяин, и эти транскрипты могут быть более стабильными и онкогенными, чем транскрипты ВПЧ, происходящие из эписомальной ДНК, что позволяет онкогенам ВПЧ существовать дольше [43].

Заключение

Данные показывают, что вирусы папилломы человека в процессе эволюции развили различные механизмы для преодоления защитной силы организма, чтобы дальше размножаться и выживать. Молекулярные изменения, которые происходят на этом пути, приводят к нарушению клеточного цикла, к неконтролируемому делению, что, в свою очередь, приводит к серьезным функциональным и структурным нарушениям в матрице ДНК. Потеря генов-супрессоров опухолей и кодируемых ими белков в результате делеций, мутаций, эпигенетического молчания и посттрансляционной модификации белков приводит к опухолевой трансформации. Своеобразная молекулярная характеристика вируса папилломы человека, побуждающего клетку к опухолевому фенотипу, может служить платформой для поиска конкретных маркеров.

Платформа современной онкологии, безусловно, способствует эффективной оценке токсичности, одновременно облегчая непрерывную оценку эффективности проводимой терапии, что приводит к более логичным схемам клинических испытаний, чем стандартные подходы. Это подчеркивает острую потребность в новых возможностях для контроля над инфекционно-опосредованными раками и постоянную необходимость комплексного молекулярного тестирования, которое продолжает улучшаться по мере того, как мы развиваем наше понимание этих сложных путей.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Джамила Ш. Полатова, д. м. н., научный руководитель отдела опухолей опорно-двигательной системы Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Узбекистана, генеральный секретарь Ассоциации онкологов Узбекистана, заведующая кафедры онкологии и медицинской радиологии Ташкентского государственного стоматологического института, Ташкент, Республика Узбекистан

Ахмад Ю. Мадаминов, врач-ординатор отдела опухолей головы и шеи Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Узбекистана, научный соискатель кафедры онкологии и медицинской радиологии Ташкентского государственного стоматологического института, Ташкент, Республика Узбекистан, e-mail: akhmad.madaminov@inbox.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-39-47

For citation: Polatova D. Sh., Madaminov A. Yu. Main molecular mechanisms of carcinogenesis induced by human papillomavirus. *Malignant Tumors*. 2021 ; 11 (4) : 39–47 (In Russ.)

MAIN MOLECULAR MECHANISMS OF CARCINOGENESIS INDUCED BY HUMAN PAPILLOMAVIRUS

D. Sh. Polatova, A. Yu. Madaminov

*Republican specialized Scientific and practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Republic of Uzbekistan
Tashkent state dental institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan*

Abstract: The most widespread infectious factors causing malignant neoplasms are human papillomaviruses (HPV). HPV genotype 16 is often involved in the carcinogenesis of oropharyngeal squamous cell carcinoma, which occurs in 80% of cases. The viral proteins E5, E6, and E7 are the main drivers responsible for the initiation and progression of cancer through the stimulation of cell proliferation, cell survival, inhibition of cell apoptosis and modulation of keratinocyte differentiation. The early promoter is initiated upstream of E6 independently of cell differentiation and synthesizes transcripts that are translated early in the viral life cycle. The launch of the late promoter depends on cell differentiation and activated for production transcripts that induce translation of the L1 and L2 proteins. During the entry of the virus into the cell, the L1 protein attaches to heparan sulfate proteoglycans (HSPG) on the extracellular matrix, after which the virus enters the cell by micropinocytosis. The interaction with HSPG is considered the initial contact that promotes conformational changes in the capsid, allowing the transfer of the virion to the secondary entry receptor. Cell division plays an important role in the delivery of the viral genome to the nucleus. HPV moves through the cytoplasm in the lumen of transport vesicles, which originate from the Golgi complex, line up along microtubules and are transmitted to condensed chromosomes. It is believed that the integration of the HPV genome increases the expression of HPV oncogenes in the cell, which contributes to uncontrolled cell proliferation and significant DNA damage. Integrated transcripts may be more stable and oncogenic than episomal-derived HPV transcripts.

Key words: human papillomavirus, basal cells, gene transcription, viral proteins E6 and E7, cell proliferation, genome integration, DNA damage.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dzhamila Sh. Polatova, MD, PhD, DSc, Scientific Director of the Department of Tumors of the Musculoskeletal System, Republican specialized Scientific and practical Medical Center of Oncology and Radiology, General Secretary of the Association of Oncologists of Uzbekistan, Head of the Department of Oncology and Medical Radiology, Tashkent state dental institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Akhmad Yu. Madaminov, Resident of the Department of Head and Neck Tumors, Republican specialized Scientific and practical Medical Center of Oncology and Radiology, Scientific Applicant of the Department of Oncology and Medical Radiology, Tashkent state dental institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan, e-mail: akhmad.madaminov@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1965 Mar;37:614-36. doi: 10.1016/0014-4827(65)90211-9. PMID: 14315085.
2. Оловников А.М. Принцип маргинотомии в темплатном синтезе полинуклеотидов. Доклады Академии наук СССР. 1971;201(6):1496-9. PMID: 5158754.
3. R. Sanjuán, M. Pereira-Gómez, J. Risso, Chapter 3 - Genome Instability in DNA Viruses, *Genome Stability, From Virus to Human Application*, Academic Press, 2016, Pages 37-47, ISBN 9780128033098, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803309-8.00003-3>.

4. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e180–e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
5. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, Clavero O, Alòs L, Biegner T, Szafarowski T, Alejo M, Holzinger D, Cadena E, Claros E, Hall G, Laco J, Poljak M, Benevolo M, Kasamatsu E, Mehanna H, Ndiaye C, Guimerà N, Lloveras B, León X, Ruiz-Cabezas JC, Alvarado-Cabrero I, Kang CS, Oh JK, Garcia-Rojo M, Iljazovic E, Ajayi OF, Duarte F, Nessa A, Tinoco L, Duran-Padilla MA, Pirog EC, Viarheichyk H, Morales H, Costes V, Félix A, Germar MJ, Mena M, Ruacan A, Jain A, Mehrotra R, Goodman MT, Lombardi LE, Ferrera A, Malami S, Albanesi EI, Dabed P, Molina C, López-Revilla R, Mandys V, González ME, Velasco J, Bravo IG, Quint W, Pawlita M, Muñoz N, de Sanjosé S, Xavier Bosch F; ICO International HPV in Head and Neck Cancer Study Group. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jan 28;108(6):djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403. PMID: 26823521.
6. International Human Papillomavirus (HPV) Reference Center [Internet]. Available from: https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones.
7. DiGiuseppe S, Luszczek W, Keiffer TR, Bienkowska-Haba M, Guion LG, Sapp MJ. Incoming human papillomavirus type 16 genome resides in a vesicular compartment throughout mitosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113(22):6289–6294.
8. Buck CB, Cheng N, Thompson CD, Lowy DR, Steven AC, Schiller JT, Trus BL. Arrangement of L2 within the papillomavirus capsid. *J Virol*. 2008; 82(11):5190–5197. [PubMed: 18367526].
9. Wolf M, Garcea RL, Grigorieff N, Harrison SC. Subunit interactions in bovine papillomavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(14):6298–6303. [PubMed: 20308582].
10. Richards RM, Lowy DR, Schiller JT, Day PM. Cleavage of the papillomavirus minor capsid protein, L2, at a furin consensus site is necessary for infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2006; 103(5): 1522–1527. [PubMed: 16432208].
11. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017 Apr-Jun;772:3-12. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.07.002. Epub 2016 Jul 5. PMID: 28528688; PMCID: PMC5500221.
12. Cospér PF, Bradley S, Luo L, Kimple RJ. Biology of HPV Mediated Carcinogenesis and Tumor Progression. *Semin Radiat Oncol*. 2021 Oct;31(4):265-273. doi: 10.1016/j.semradonc.2021.02.006. PMID: 34455982; PMCID: PMC8409095.
13. Maglennon GA, McIntosh P, Doorbar J: Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression. *Virology* 414:153-163, 2011. Jun 5.
14. Reinson T, Henno L, Toots M, Ustav M Jr, Ustav M. The Cell Cycle Timing of Human Papillomavirus DNA Replication. *PLoS One*. 2015 Jul 1;10(7):e0131675. doi: 10.1371/journal.pone.0131675. PMID: 26132923; PMCID: PMC4489393.
15. Sekhar V, Reed SC, McBride AA: Interaction of the Betapapillomavirus E2 tethering protein with mitotic chromosomes. *JVI* 84:543-557, 2010. Jan 1.
16. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, Stanley MA, Franceschi S. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Dec 1;2:16086. doi: 10.1038/nrdp.2016.86. PMID: 27905473.
17. Conway MJ, Meyers C. Replication and assembly of human papillomaviruses. *J Dent Res*. 2009;88(4):307-317. doi:10.1177/0022034509333446.
18. García-Vallvé S, Iglesias-Rozas JR, Alonso A, Bravo IG. Different papillomaviruses have different repertoires of transcription factor binding sites: convergence and divergence in the upstream regulatory region. *BMC Evol Biol*. 2006; 6:20, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2148-6-20>.
19. Ribeiro, A. L., Caodaglio, A. S., & Sichero, L. (2018). Regulation of HPV transcription. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 73(suppl 1), e486s. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e486s>.
20. Vande Pol SB, Klingelutz AJ. Papillomavirus E6 oncoproteins. *Virology*. 2013;445(1-2):115-137. doi:10.1016/j.virol.2013.04.026.
21. Kono T, Laimins L. Genomic Instability and DNA Damage Repair Pathways Induced by Human Papillomaviruses. *Viruses*. 2021 Sep 14;13(9):1821. doi: 10.3390/v13091821. PMID: 34578402; PMCID: PMC8472259.
22. Gupta S, Kumar P, Das BC. HPV: Molecular pathways and targets. *Curr Probl Cancer*. 2018 Mar-Apr;42(2):161-174. doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2018.03.003. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29706467.
23. Mouw JK, Ou G, Weaver VM. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014 Dec;15(12):771-85. doi: 10.1038/nrm3902. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25370693; PMCID: PMC4682873.
24. Esko JD, Lindahl U. Molecular diversity of heparan sulfate. *J Clin Invest*. 2001 Jul;108(2):169-73. doi: 10.1172/JCI13530. PMID: 11457867; PMCID: PMC203033.
25. DiGiuseppe S., Bienkowska-Haba M., Guion L.G., Sapp M. Cruising the cellular highways: how human papillomavirus travels from the surface to the nucleus. *Virus Res*. 2017 March 02; 231: 1–9. doi:10.1016/j.virusres.2016.10.015.
26. Richards KF, Bienkowska-Haba M, Dasgupta J, Chen XS, Sapp M. Multiple heparan sulfate binding site engagements are required for the infectious entry of human papillomavirus type 16. *J Virol*. 2013 Nov;87(21):11426-37. doi: 10.1128/JVI.01721-13. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23966387; PMCID: PMC3807331.

27. Scheffer KD, Berditchevski F, Florin L. The tetraspanin CD151 in papillomavirus infection. *Viruses*. 2014 Feb 18;6(2):893-908. doi: 10.3390/v6020893. PMID: 24553111; PMCID: PMC3939487.
28. Sapp M, Bienkowska-Haba M. Viral entry mechanisms: human papillomavirus and a long journey from extracellular matrix to the nucleus. *FEBS J*. 2009 Dec;276(24):7206-16. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07400.x. PMID: 19878308; PMCID: PMC2795018.
29. Raff AB, Woodham AW, Raff LM, Skeate JG, Yan L, Da Silva DM, Schelhaas M, Kast WM. The evolving field of human papillomavirus receptor research: a review of binding and entry. *J Virol*. 2013 Jun;87(11):6062-72. doi: 10.1128/JVI.00330-13. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23536685; PMCID: PMC3648114.
30. Ozbun MA. Extracellular events impacting human papillomavirus infections: Epithelial wounding to cell signaling involved in virus entry. *Papillomavirus Res*. 2019 Jun;7:188-192. doi: 10.1016/j.pvr.2019.04.009. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30981651; PMCID: PMC6514438.
31. Spoden G, Kühling L, Cordes N, Frenzel B, Sapp M, Boller K, Florin L, Schelhaas M. Human papillomavirus types 16, 18, and 31 share similar endocytic requirements for entry. *J Virol*. 2013 Jul;87(13):7765-73. doi: 10.1128/JVI.00370-13. Epub 2013 Apr 24. PMID: 23616662; PMCID: PMC3700296.
32. Bienkowska-Haba M, Williams C, Kim SM, Garcea RL, Sapp M. Cyclophilins facilitate dissociation of the human papillomavirus type 16 capsid protein L1 from the L2/DNA complex following virus entry. *J Virol*. 2012 Sep;86(18):9875-87. doi: 10.1128/JVI.00980-12. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22761365; PMCID: PMC3446629.
33. Day PM, Thompson CD, Schowalter RM, Lowy DR, Schiller JT. Identification of a role for the trans-Golgi network in human papillomavirus 16 pseudovirus infection. *J Virol*. 2013 Apr;87(7):3862-70. doi: 10.1128/JVI.03222-12. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23345514; PMCID: PMC3624235.
34. Aydin I, Weber S, Snijder B, Samperio Ventayol P, Kuhbacher A, Becker M, Day PM, Schiller JT, Kann M, Pelkmans L, Helenius A, Schelhaas M. Large scale RNAi reveals the requirement of nuclear envelope breakdown for nuclear import of human papillomaviruses. *PLoS Pathog*. 2014; 10(5):e1004162.
35. Jongmsa ML, Berlin I, Neefjes J. On the move: organelle dynamics during mitosis. *Trends Cell Biol*. 2015 Mar;25(3):112-24. doi: 10.1016/j.tcb.2014.10.005. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25466831.
36. Graham SV, Faizo AAA. Control of human papillomavirus gene expression by alternative splicing. *Virus Res*. 2017 Mar 2;231:83-95. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.016. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27867028; PMCID: PMC5335905.
37. Sano D, Oridate N. The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2016 Oct;21(5):819-826. doi: 10.1007/s10147-016-1005-x. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27339270.
38. Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res*. 2004 Jun 1;64(11):3878-84. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0009. PMID: 15172997.
39. Akagi K, Li J, Broutian TR, Padilla-Nash H, Xiao W, Jiang B, Rocco JW, Teknos TN, Kumar B, Wangsa D, He D, Ried T, Symer DE, Gillison ML. Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal genomic instability. *Genome Res*. 2014 Feb;24(2):185-99. doi: 10.1101/gr.164806.113. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24201445; PMCID: PMC3912410.
40. Hu Z, Zhu D, Wang W, Li W, Jia W, Zeng X, Ding W, Yu L, Wang X, Wang L, Shen H, Zhang C, Liu H, Liu X, Zhao Y, Fang X, Li S, Chen W, Tang T, Fu A, Wang Z, Chen G, Gao Q, Li S, Xi L, Wang C, Liao S, Ma X, Wu P, Li K, Wang S, Zhou J, Wang J, Xu X, Wang H, Ma D. Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism. *Nat Genet*. 2015 Feb;47(2):158-63. doi: 10.1038/ng.3178. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25581428.
41. McBride AA, Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLoS Pathog*. 2017 Apr 6;13(4):e1006211. doi: 10.1371/journal.ppat.1006211. PMID: 28384274; PMCID: PMC5383336.
42. Стукань А.И., Чухрай О.Ю., Порханов В.А., Мурашко Р.А., Бодня В.Н., Макарова Ю.М. Орофарингеальная карцинома, ассоциированная с вирусом папилломы человека: тенденции эпидемиологии и методы выявления вируса в опухолях. *Опухоли головы и шеи*. 2018;8(3):77-83. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2018-8-3-77-83>.
43. Walline HM, Goudsmit CM, McHugh JB, Tang AL, Owen JH, Teh BT, McKean E, Glover TW, Graham MP, Prince ME, Chepeha DB, Chinn SB, Ferris RL, Gollin SM, Hoffmann TK, Bier H, Brakenhoff R, Bradford CR, Carey TE; University of Michigan Head and Neck Specialized Program of Research Excellence (SPORE) Program. Integration of high-risk human papillomavirus into cellular cancer-related genes in head and neck cancer cell lines. *Head Neck*. 2017 May;39(5):840-852. doi: 10.1002/hed.24729. Epub 2017 Feb 25. PMID: 28236344; PMCID: PMC5392184.