

Том 12 № 2 • 2022

malignanttumours.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 5 Современный подход к лечению операбельного плоскоклеточного рака пищевода
- 14 Циркулирующая опухолевая ДНК как маркер минимальной резидуальной болезни при немелкоклеточном раке легкого

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ВОПРОСЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

- 21 Опыт применения стереотаксической лучевой терапии при олигометастазах колоректального рака в печени

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 29 Оценка риска метастазирования при проведении «прогностической» тонкоигольной аспирационной биопсии увеальной меланомы

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 36 Злокачественное новообразование молочной железы в составе синдрома Коудена
- 45 Клинический случай лечения метастатического почечноклеточного рака комбинацией ниволумаба с кабозантинибом в рутинной клинической практике



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 12 №2 • 2022

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Л. Ю. Владимирова, проф., ФГБУ «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., ФБУЗ 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., ФБУЗ «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., ФБУЗ 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. Тюляндин, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

А. С. Тюляндина, 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, ФБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. А. Аллахвердиев, д. м. н., ФБУЗ 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., ФБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

М. Б. Долгушин, проф., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

М. Г. Ефанов, д. м. н., ФБУЗ 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. Израилов, д. м. н., ФБУЗ 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., ФБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

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

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

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

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

С. Е. Мальгин, 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., ФБУЗ «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., ФБУЗ «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

В. И. Сеницын, д. м. н., проф., МНОЦ Университетская клиника МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

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

О. П. Трофимова, д. м. н., проф., 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., ФБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

Anna Moore, Ph. D., Медицинский колледж Мичиганского государственного университета, Мичиган, США

Jan B. Vermorken, MD, PhD, Университетская больница Антверпена, Эдегем, Бельгия

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

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 60 x 84/8
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2022

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно



Malignant Tumours

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

Vol. 12 #2 • 2022

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
Academic 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. Tsimafoyev, 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. B. Dolgushin, Prof., Russian Medical
Academy of Post-Graduate Education of
the Ministry of Health of Russia, 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

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

V. I. Sinityn, MD, PhD, DSc, Prof.,
Lomonosov Moscow State University,
Moscow, Russia

M.B. Stenina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

O. P. Trofimova, MD, PhD, DSc, Prof.,
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

Anna Moore, Ph.D., Professor of Radiology
and Physiology, Michigan State University
College of Human Medicine, Michigan,
USA

Jan B. Vermorken, MD, PhD Emeritus
Professor of Oncology, Department of
Medical Oncology, Antwerp University
Hospital, Edgem, Belgium

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 60 × 84 / 8
Circulation 4500 copies

© RUSSCO, 2022
Please refer to the journal when
quoting



СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и аналитика

- 5 СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОПЕРАБЕЛЬНОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПИЩЕВОДА
П.И. Ахмедов, П.В. Кононец, О.Б. Абу-Хайдар, И.З. Согов, И.А. Гладилина, О.А. Малихова, А.А. Трякин
- 14 ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ОПУХОЛЕВАЯ ДНК КАК МАРКЕР МИНИМАЛЬНОЙ РЕЗИДУАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ
ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО
А.М. Казаков, К.К. Лактионов, М.Г. Гордиев, Б.Б. Ахмедов, В.А. Кузьмина

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

- 21 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО
РАКА В ПЕЧЕНИ
А.Н. Москаленко, М.В. Черных, И.В. Сагайдак, Д.Г. Ищанов, М.Р. Гарипов, В.К. Лядов

Собственные исследования

- 29 ОЦЕНКА РИСКА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ «ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ» ТОНКОИГОЛЬНОЙ
АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ
И.А. Левашов, А.А. Яровой, В.А. Яровая, Е.С. Булгакова

Клинические случаи

- 36 ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОСТАВЕ СИНДРОМА КОУДЕНА
**М.М. Бяхова, А.Б. Семенова, В.Н. Галкин, Ч.В. Хомушку, А.Э. Зодьбинова, М.В. Макарова, Е.Е. Баранова, О.В. Сагайдак,
Д.К. Черневский, М.С. Беленикин, А.А. Криницына, М.В. Воронцова, Н.А. Бодунова, А.М. Данишевич, И.Е. Хатьков,
Д.А. Дегтерев, Т.И. Янова**
- 45 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОМБИНАЦИЕЙ
НИВОЛУМАБА С КАБОЗАНТИНИБОМ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
**К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, А.А. Измайлов, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова, В.С. Чалов, Н.И. Султанбаева,
Д.О. Липатов**

CONTENTS

Reviews & Analysis

- 5 CURRENT APPROACH IN THE TREATMENT FOR RESECTABLE ESOPHAGEAL SQUAMOUS-CELL CARCINOMA
Akhmedov P.I., Kononets P.V., Abou-Haidar O.B., Sogov I.Z., Gladilina I.A., Malilkhova O.A., Tryakin A.A.
- 14 CIRCULATING TUMOR DNA AS A MARKER OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER
A.M. Kazakov, K.K. Laktionov, M.G. Gordiev, B.B. Akhmedov, V.A. Kuzmina

Own Research. Radiotherapy Issues

- 21 EXPERIENCE WITH STEREOTACTIC RADIATION THERAPY FOR LIVER OLIGOMETASTASES OF COLORECTAL CANCER
A.N. Moskalenko, M.V. Chernykh, I.V. Sagaidak, D.G. Ishchanov, M.R. Garipov, V.K. Lyadov

Own Research

- 29 METASTATIC RISK OF PROGNOSTIC FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN UVEAL MELANOMA PATIENTS
I.A. Levashov, A.A. Yarovoi, V.A. Yarovaya, E.S. Bulgakova

Clinical Notes

- 36 BREAST CANCER AS PART OF COWDEN SYNDROME
M.M. Byakhova, A.B. Semenova, V.N. Galkin, C.V. Homushku, A.E. Zoda»binova, M.V. Makarova, E.E. Baranova, O.V. Sagaydak, D.K. Chernevskiy, M.S. Belenikin, A.A. Krinitsina, M.V. Vorontsova, N.A. Bodunova, A.M. Danishevich, I.E. Khatkov, D.A. Degterev, T.I. Yanova
- 45 CASE REPORT: TREATMENT OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH NIVOLUMAB PLUS CABOZANTINIB IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE
K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev, A.A. Izmailov, Sh.I. Musin, I.A. Menshikova, V.S. Chalov, N.I. Sultanbaeva, D. O. Lipatov

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-5-13

Цитирование: Ахмедов П. И., Кононец П. В., Абу-Хайдар О. Б., Согов И. З., Гладилина И. А. и соавт. Современный подход к лечению операбельного плоскоклеточного рака пищевода. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (2) : 5–13

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОПЕРАБЕЛЬНОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧОГО РАКА ПИЩЕВОДА

П. И. Ахмедов, П. В. Кононец, О. Б. Абу-Хайдар, И. З. Согов, И. А. Гладилина, О. А. Малихова, А. А. Трякин

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

Резюме: Рак пищевода является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, характеризующийся высоким потенциалом злокачественности и плохим прогнозом. Хирургическое лечение является стандартом при локализованной форме рака пищевода, однако результаты самостоятельного оперативного вмешательства при местнораспространенном опухолевом процессе остаются неудовлетворительными. Применение неоадъювантной химиотерапии, как и неоадъювантной химиолучевой терапии приводит к снижению стадии опухолевого процесса, улучшению резектабельности опухоли, а также увеличению показателей общей и безрецидивной выживаемости. Методом выбора при неоперабельном раке пищевода, а также в случае отказа или непереносимости хирургического лечения, является самостоятельная химиолучевая терапия. До недавнего времени адъювантная терапия после R0-резекции не проводилась, однако получены данные, что послеоперационное применение ниволумаба, ингибитора точки иммунного контроля, приводит к достоверному улучшению выживаемости без прогрессирования у пациентов с наличием жизнеспособной резидуальной опухоли.

В данной статье представлен обзор современной научной литературы, освещающей особенности лечения операбельного плоскоклеточного рака пищевода.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак пищевода, химиотерапия, химиолучевая терапия, резекция пищевода.

Введение

Рак пищевода (РП) является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и занимает шестую строку в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире. РП характеризуется высоким потенциалом злокачественности и плохим прогнозом. Так, пятилетняя выживаемость пациентов с данной патологией варьирует от 15 до 25% [1]. Двумя основными гистологическими подтипами РП являются плоскоклеточный рак и аденокарцинома. Хорошо известно, что заболеваемость обоими подтипами различна в зависимости от географического региона: плоскоклеточный рак имеет более высокую распространенность в Восточной Азии, Восточной и Южной Африке и Южной Европе, тогда как аденокарцинома гораздо чаще встречается в Северной Америке и других частях Европы [2].

Хирургическое лечение является стандартом при локализованной форме РП, однако результаты самостоятельного оперативного вмешательства при местнораспространенном опухолевом процессе остаются неудовлетворительными.

За последние годы подходы к лечению РП существенно изменились, и предпочтение отдается комбинированной и комплексной терапии, включающим сочетание нео-

адъювантной ХТ или ХЛТ с последующим хирургическим лечением [3,4].

Каждого пациента следует оценивать индивидуально, исходя из подтипа рака, характера поражения, стадии заболевания, а также функционального статуса, чтобы определить подходящую тактику лечения.

Эндоскопическое лечение ранних форм рака пищевода

Благодаря развитию современных методов обследования и диагностики, увеличивается количество выявленных ранних форм РП. Было продемонстрировано, что при этих формах РП риск метастатического поражения лимфатических узлов невелик [5–7].

Эндоскопическая резекция слизистой (ЭРС) ранних форм РП, а именно Tis и T1a, была разработана как альтернатива хирургическому лечению пациентов с отрицательным N статусом, и этот метод получил широкое распространение в последние годы в мире.

Противопоказанием к проведению ЭРС является протяженность опухоли более 2 сантиметров, так как в данном случае затруднительно удаление единым блоком опухоли и существует высокий риск местного рецидива [8–10].

Обзоры и аналитика

Чтобы избежать подобное, была разработана методика эндоскопической подслизистой диссекции (ЭПД). ЭПД позволяет выполнить резекцию единым блоком опухолей до 4,0 сантиметров, поскольку больший размер опухоли часто ассоциирован с более глубокой инвазией и более высокой частотой метастазирования [11].

В исследовании, проведенном К. Nakagawa с соавторами, приводятся данные о 5-летней выживаемости после эндоскопических резекций пищевода вне зависимости от гистологического типа опухоли, которые составили 80–93% [12].

Проведенный мета-анализ 8 исследований продемонстрировал, что ЭПД имела значительно более высокие показатели резекции опухоли единым блоком, чем ЭРС (97,1% против 49,3%). Более того, частота местных рецидивов в группе ЭПД (0,3%) была значительно ниже, чем в группе ЭРС (11,9%). Однако длительность операции и частота перфораций в группе ЭПД (2,1%) были статистически выше [13].

Хирургическое лечение

Согласно рекомендациям ассоциации онкологов России по лечению РП, основным методом лечения при cT1N0M0 и cT2N0M0 низкого риска, т. е. при отсутствии лимфоваскулярной инвазии и размере опухоли менее 3 см, 1–2 степени злокачественности) является хирургический. Лишь при невозможности хирургического лечения (локализация опухоли в шейном отделе пищевода, функциональные противопоказания) рекомендуется проведение химиолучевой терапии в самостоятельном варианте.

Хирургическое лечение РП складывается из двух компонентов: резекционного, который по сути является лечебным, и реконструктивного, направленного на коррекцию анатомо-физиологических нарушений после резекции [14].

Доступ при резекции пищевода зависит от локализации опухолевого процесса, выбора трансплантата и пути его проведения, а также от принятой в медицинском учреждении тактики хирургического вмешательства. Вне зависимости от выбранного доступа, должны соблюдаться важнейшие в онкологической хирургии принципы — радикальность и безопасность.

Общепризнанными трансторакальными хирургическими вмешательствами являются операция Льюиса и операция МакКена. При этом в обоих случаях выполняется двухзональная лимфодиссекция. Операция Льюиса подразумевает двухэтапную резекцию пищевода, состоящую из лапаротомии для мобилизации желудка, тонкой или ободочной кишок с последующей торакотомией справа для резекции пищевода и формирования пищеводно-желудочно/тонкокишечного/толстокишечного анастомоза. Операция МакКена представляет собой трехэтапную резекцию пищевода, которая состоит из мобилизации грудного отдела пищевода с лимфаденэктомией с последующей лапаротомией для мобилизации будущего резервуара и доступом на шею для наложения шейного анастомоза. При этом достигается максимально возможная проксимальная резекция пищевода.

В последние годы все большее распространение получают мини-инвазивные методы хирургического лечения. Та же операция, что и открытая, может выполняться с использованием комбинации торакоскопии и лапароскопии (тотальная минимально инвазивная резекция пищевода, MIE) или гибридных подходов, при которых один из этапов выполняется с помощью торакоскопии или лапароскопии, а другой этап — открытым доступом. Эти методы становятся предпочтительными во многих учреждениях из-за уменьшения частоты послеоперационных осложнений, способствуя более раннему функциональному восстановлению и лучшему качеству жизни.

Так, проведенное мультицентровое рандомизированное клиническое исследование по сравнению тотальной MIE пищевода с открытой хирургией продемонстрировало значительно меньший процент легочных осложнений в первые две недели послеоперационного периода в группе MIE (9%), чем в группе традиционного открытого доступа (29%). Длительность послеоперационного периода после MIE была 11 дней, в то время как после открытой операции — 14 дней [15].

Анализ опыта хирургического лечения РП показывает, что причиной частых локальных рецидивов в зоне оперативного вмешательства является высокий потенциал раннего лимфогенного метастазирования и неадекватный объем лимфодиссекции [14].

Адекватная расширенная лимфаденэктомия улучшает точность стадирования и влияет как на общую, так и безрецидивную выживаемость пациентов. Согласно рекомендациям Национальной Всеобщей Онкологической Сети (NCCN) по лечению РП, для адекватного стадирования заболевания необходимо удаление не менее 15 лимфатических узлов. В крупном рандомизированном исследовании Всемирной группы сотрудничества по раку пищевода (WECC) с включением 4627 пациентов, которым была выполнена резекция пищевода R0 (60% аденокарцинома, 40% плоскоклеточный рак), было показано, что большое общее количество удаленных лимфатических узлов является независимым прогностическим фактором улучшения общей выживаемости пациентов после резекции пищевода [16]. Более того, в исследовании Peure с соавторами было показано, что для достижения наилучших показателей пятилетней выживаемости требуется удаление не менее 23 узлов [17].

Несмотря на то, что хирургический метод является основным в лечении пациентов с РП, только 40% пациентов перешагивают порог двухлетней общей выживаемости после только лишь оперативного вмешательства [18]. При местнораспространенном РП требуется мультидисциплинарный подход с применением либо комплексного, либо комбинированного метода лечения.

Неoadъювантная химиолучевая терапия

Как неoadъювантная химиотерапия (ХТ), так и неoadъювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) могут использоваться перед операцией для снижения стадии опухоли

левого процесса, улучшения резектабельности опухоли, а также увеличения показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Одно из самых первых исследований по комплексному лечению плоскоклеточного РП было инициировано во Франции и включало в себя две группы пациентов: первой проводилась ХЛТ с хирургией, второй — только лишь оперативное вмешательство. Авторы отмечают, что проведение ХЛТ с режимом цисплатин + фторурацил характеризовалось высокой токсичностью и достоверно увеличило частоту послеоперационной летальности: 12,3% в группе комплексного лечения и 3,6% в группе только лишь хирургии [19].

Самые многообещающие результаты были получены в исследовании CROSS, в котором сравнивалась эффективность комплексного лечения больных РП с применением предоперационной химиолучевой терапии в режиме паклитаксел 50 мг/м² + карбоплатин AUC2 еженедельно и дистанционной лучевой терапии с суммарной очаговой дозой 41,4 Гр по сравнению с исключительно хирургическим лечением у больных аденокарциномой и плоскоклеточным раком пищевода [3]. Хирургическое вмешательство проводилось через 4–6 недель после завершения ХЛТ. Проведение ХЛТ значительно улучшило частоту R0-резекций в сравнении с только лишь хирургией (92%, 148/161 против 69%, 111/161; $p < 0.001$). Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости в группе комплексного лечения составили 58% и 47% против 44% и 33% в группе только лишь хирургии. Выше оказался и показатель 5-летней безрецидивной выживаемости: 44% против 35%. Что касается частоты токсичности, послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности, то она не различалась в двух группах.

Однако стоит отметить, что в исследовании CROSS был строгий подбор пациентов по стадиям cT1N1, T2–3N0M0, ограничение по протяженности опухолевого поражения не более 8,0 сантиметров и пациенты с потерей веса не более 10%. Также преобладающим гистологическим типом РП в исследовании была аденокарцинома (75%).

В исследовании NEOCRTEC5010, проведенное в Китае, были включены 451 пациент с плоскоклеточным РП T1–4N1M0/T4N0M0. Пациенты были рандомизированы в две группы: первой (224 пациента) проводилась предоперационная ХЛТ в режиме суммарной очаговой дозы в 40 Гр на фоне химиотерапии винорелбина с цисплатином с последующим хирургическим вмешательством, второй (227 пациентов) — только лишь хирургическое вмешательство. В сравнении с группой исключительно хирургии, частота R0-резекций была лучше в группе ХЛТ (98,4% против 91,2%, $p = 0.002$). Показатель 5-летней общей выживаемости в группе комплексного лечения составил 69,1% против 58,9% в группе хирургии. В данном исследовании также отмечается одинаковая частота послеоперационных осложнений в обеих группах [20].

В проведенном мета-анализе (NewEC study) анализировались и сравнивались результаты лечения пациентов

как с аденокарциномой пищевода, так и с плоскоклеточным РП, которым проводилась неoadъювантная ХЛТ и ХТ с последующим хирургическим вмешательством или исключительно хирургическое лечение. Получены данные о достоверном улучшении показателя общей выживаемости у пациентов с плоскоклеточным РП после проведенной ХЛТ в сравнении с только лишь хирургическим лечением. В то же время данное преимущество не наблюдалось у пациентов после ХТ. Однако показатель летальности у пациентов после проведения предоперационной ХТ значимо не повышался в сравнении с группой ХЛТ [21].

Неoadъювантная химиотерапия

До недавнего времени роль предоперационной ХТ в лечении рака пищевода оставалась неопределенной.

В крупном исследовании MRC участвовали 802 пациента с операбельным раком пищевода, которые были поделены на две группы: первой группе проводилась неoadъювантная ХТ (НАХТ) по схеме цисплатин + 5-фторурацил (CF) с последующим хирургическим вмешательством, второй — только лишь хирургическое лечение [22]. Результатом проведенного анализа послужил вывод, что проведение комбинированного лечения, а именно 2 курсов НАХТ по схеме CF с последующей хирургией, улучшает общую выживаемость пациентов в сравнении с только лишь хирургическим лечением (показатель двухлетней выживаемости составлял 43% против 34%) вне зависимости от морфологического варианта опухоли. При этом частота послеоперационных осложнений была сопоставима — 41% и 42% соответственно.

В другом схожем по дизайну многоцентровом клиническом исследовании, проведенном в США, сравнивались аналогичные группы пациентов. Авторами было отмечено, что проведение предоперационной ХТ по схеме CF не улучшает общую выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком или аденокарциномой пищевода в сравнении с пациентами, которым проводилось только лишь хирургическое лечение. Показатель двухлетней общей выживаемости составил 35% в группе CF и 37% в группе хирургического лечения [23].

Ряд проведенных в последующем мета-анализов показал, что неoadъювантная химиотерапия достоверно (хотя и достаточно скромно) улучшает показатели общей выживаемости только у больных аденокарциномой пищевода, тогда как пользы от ее применения при плоскоклеточном раке выявлено не было [24]. В отсутствие хорошо проведенных исследований стоял открытым вопрос и о сопоставимости ХТ и ХЛТ при обоих гистологических подтипах опухоли [25,26].

В ретроспективном исследовании, которое было проведено в Японии, с целью сравнения результатов предоперационной ХЛТ и ХТ изучались 2 группы пациентов с плоскоклеточным раком пищевода: 236 пациентам была проведена предоперационная ХЛТ, 62 — предопераци-

Обзоры и аналитика

онная ХТ. Разницы в результатах общей выживаемости в 2-х группах не отмечено. ХЛТ оказалась более эффективной исключительно в группе больных с пограничной резектабельностью (сТ4) [26].

Проведенное в Японии исследование JCOG 9907, целью которого было определение оптимального времени проведения ХТ по схеме CF — до или после операции — у пациентов с плоскоклеточным местнораспространенным РП, были рандомизированы 330 пациентов в две группы: адъювантной и неoadъювантной ХТ. Проведенный анализ показал, что проведение неoadъювантной ХТ достоверно улучшает показатель пятилетней выживаемости с 43% до 55% и данным режим ХТ был признан в Японии за стандарт лечения операбельного плоскоклеточного РП II–III стадий [4].

В своем исследовании Watanabe с коллегами пришли к выводу, что НАХТ в режиме DCF обладает сильной противоопухолевой активностью при РП и может способствовать увеличению общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с резектабельным РП [27]. Более того, Ojima с соавторами сообщили, что НАХТ с разделенными дозами DCF приводили к более высокой частоте патологических ответов у пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным РП в сравнении со стандартным режимом CF [28].

Исследование JCOG 1109 (NEXT Study), инициированное в Японии, представляет собой многоцентровое рандомизированное исследование с включением 601 пациента, в котором сравнивается три режима предоперационной терапии: неoadъювантная ХТ на основании дуплета CF (2 курса) или неoadъювантная ХТ с применением триплета DCF (доцетаксел+цисплатин+5-фторурацил, 3 курса) с последующей хирургией или ХЛТ (CF + 41,4Гр) с последующим хирургическим вмешательством [29]. Частота R0-резекций была свыше 90% во всех группах, частота pCR в группе ХЛТ составила 37% против 19% и 2,2% в группах DCF и CF. Отмечено, что 3-летняя общая выживаемость в группах составила 62,6%, 72,1% и 68,3%, а 3-летняя выживаемость без прогрессирования была 47,7%, 61,8% и 58,5% соответственно. При этом относительный риск смерти (HR) был 0,68 ($p=0,006$) в пользу DCF при сравнении с CF и 0,84 ($p=0,12$) для CF против ХЛТ. При этом режим с DCF характеризовался значительно большей токсичностью: от осложнений, связанных с лечением, умерло 5,5% больных по сравнению с вдвое меньшим значением в остальных группах.

Таким образом, 3 курса терапии комбинацией DCF обладают схожей с ХЛТ эффективностью в отношении показателей выживаемости и становятся альтернативой ХЛТ в лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака пищевода.

Согласно данным исследования Neo-AEGIS, в котором сравнивались предоперационная ХЛТ в режиме CROSS (карбоплатин/цисплатин и 41,4 Гр лучевой терапии) и предоперационная ХТ как при раке желудка в режиме FLOT (доцетаксел, 5-фторурацил, лейковорин и оксалиплатин) или в режиме ECF (эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил), трёхлетняя общая выживаемость была практически идентична в обеих группах: 56% против 57%. Однако по пока-

зателям R0-резекций полному лечебному патоморфозу опухоли и лимфоузлов, группа ХТ заметно уступила ХЛТ: 82% против 95%, 5% против 16%, 44,5% против 60,1%, соответственно. При этом частота развития токсичности, а именно нейтропении 3–4 степени, была значительно выше в группе ХТ: 14,1% против 2,8% [30].

Остается не отвеченным вопрос о необходимости сочетания ХТ и ХЛТ при аденокарциномах пищевода. В 2017 году были опубликованы результаты немецкого рандомизированного исследования, в котором проводилось сравнение НАХТ по схеме CF с последующей хирургией и ХТ+ХЛТ (индукционная ХТ по схеме CF, лучевая терапия 30 Гр на фоне цисплатина и этопозида) с дальнейшим оперативным вмешательством. К сожалению, исследование было досрочно прекращено из-за медленного набора пациентов, в связи с чем невозможно сделать убедительных выводов. Несмотря на более высокую частоту послеоперационной летальности в группе ХТ+ХЛТ (10,2% против 3,8%, $p = 0,26$), показатели общей 3- и 5-летней выживаемости были также выше после ХТ+ХЛТ (46,7% и 39,5%) по сравнению с НАХТ (26,1% и 24,4%). В то же время у достоверно меньшего количества пациентов возник локорегионарный рецидив после ХТ+ХЛТ (38% против 21% через 5 лет). Стоит отметить, что в данное исследование были включены пациенты с аденокарциномой кардиоэзофагельного перехода (Siewert 1 и Siewert 2) [31].

Самостоятельная химиолучевая терапия

Самостоятельная химиолучевая терапия (СХЛТ) является методом выбора при неоперабельном РП. СХЛТ также может быть проведена пациентам с резектабельным местнораспространенным РП, которые либо отказываются от хирургического лечения, либо не переносят его по функциональным противопоказаниям. При этом удается достичь сопоставимой с хирургическим лечением 5-летней общей выживаемости в 25–27%.

Так, в исследовании RTOG 85–01, определившем на многие годы стандарт СХЛТ, были получены данные о преимуществе в показателе общей выживаемости при добавлении ХТ к лучевой терапии. Сравнение одной лучевой терапии в дозе 64 Гр с СХЛТ в дозе 50 Гр (на фоне 2 курсов НАХТ и 2 курсов адъювантной ХТ по схеме цисплатина и 5-фторурацила) показало безоговорочное преимущество комбинированного подхода: 5-летняя общая выживаемость составила 0% и 27% [32].

Исследование III фазы SCOPE 1 продемонстрировало, что добавление цетуксимаба к СХЛТ в сравнении с только лишь СХЛТ не показало улучшение общей выживаемости у пациентов. Так, 5-летняя общая выживаемость в группе пациентов, не получавших цетуксимаб, составила 25% [33].

Во французское исследование FFCD 9102 были включены 444 пациента с резектабельным РП сТ3N0–1M0 стадией, которым на первом этапе проводилась предоперационная ХЛТ 46 Гр и два курса ХТ по схеме CF. Далее пациенты с объективным ответом на лечение и отсутствием противопоказаний к дальнейшей терапии рандомизировались на две группы: либо на хирургическое лечение

($n = 129$), либо на продолжение ХЛТ до радикальных доз в 66 Гр ($n = 130$). Стоит отметить, что 185 пациентов были исключены из рандомизации ввиду отсутствия объективного ответа. Получены данные об абсолютно идентичных кривых выживаемости в обеих группах рандомизированных пациентов. Однако 3-месячная летальность в группе ХЛТ+хирургии составила 9,3%, в то время как в группе только лишь ХЛТ 0,8%, а безрецидивная выживаемость составила 66,4% против 57,0%, соответственно. Таким образом, авторы сделали вывод, что у пациентов с объективным ответом после ХЛТ нет необходимости в проведении хирургического лечения [34].

Похожее исследование, проведенное в Германии, включало в себя 172 пациента с РП, которые были рандомизированы на две группы. В обеих группах лечение начиналось с 3 курсов ХТ по схеме FLEP (5-фторурацил, лейковорин, эпопозид, цисплатин), далее ХЛТ в режиме цисплатин + эпопозид + 40 Гр, и в дальнейшем первой группе пациентов проводилось хирургическое лечение, второй — ХЛТ до радикальных доз в 65 Гр. Трёхмесячная летальность в данном исследовании составила 12,8% в группе с хирургией против 3,5% в группе только лишь ХЛТ, а 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 64,3% против 40,7%, соответственно. Проведенный авторами анализ показал, что клинический ответ опухоли на проведенную индукционную химиотерапию является благоприятным прогностическим фактором общей выживаемости. Так, показатель 3-летней общей выживаемости у пациентов с опухолевым ответом был более 50% независимо от группы лечения, в то время как исход пациентов, не ответивших на химиотерапию, в целом был плохим: в группе хирургии 3-летняя общая выживаемость составила 17,9%, а в группе только лишь ХЛТ — 9,4%. У пациентов после комплексного лечения, которые были радикально оперированы (R0), удалось достичь показателя 3-летней выживаемости 32%. Таким образом, добавление хирургического вмешательства к химиолучевой терапии улучшает местный контроль опухоли, но не увеличивает выживаемость пациентов с местнораспространенным РП [35].

Исходя из двух вышеупомянутых исследований, был сделан вывод, что от оперативного вмешательства при комплексном лечении выигрывают лишь пациенты, плохо ответившие на ХЛТ. Однако стоит обратить внимание на неприемлемо высокую (по нынешним меркам) послеоперационную летальность после ХЛТ на основе цисплатина, которая могла нивелировать потенциальный выигрыш от операции, а также на крайне неудовлетворительный локорегионарный контроль в группе самостоятельной ХЛТ.

Адьювантная терапия

До недавнего времени в мире, за исключением, пожалуй, Японии, адьювантная химиотерапия при плоскоклеточном раке пищевода после выполнения R0-резекции не проводилась.

Однако в 2020 году были представлены данные исследования CheckMate 577, в которое были включены 794 пациента с РП II–III стадий после комплексного лечения (ХЛТ + хирургическое лечение), у которых не был достигнут полный патоморфологический ответ на лечение (наличие живой резидуальной опухоли). Пациенты были рандомизированы на 2 группы: первая получала ниволумаб в течение 1 года, вторая — плацебо [36]. По данным проведенного анализа получены данные о достоверном улучшении выживаемости без прогрессирования в группе ниволумаба (22,4 месяца против 11,0). При этом больший выигрыш проведенной терапии отмечается у пациентов с экспрессией PD-L1.

Полученные результаты способствовали внесению изменений в клинические рекомендации, и теперь адьювантная терапия ниволумабом является стандартом терапии у пациентов после комбинированного лечения с наличием жизнеспособной резидуальной опухоли.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накоплен опыт проведения комбинированного лечения больных плоскоклеточным РП с применением предоперационной ХТ в режиме DCF с последующим хирургическим вмешательством. В настоящее время полный объем лечения проведен 20 пациентам. На первом этапе комплексного лечения больным проводилось 4 курса ХТ по схеме доцетаксел 75 мг/м² внутривенно в 1-й день, цисплатин 75 мг/м² внутривенно на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1-й день и 5-фторурацил по 750 мг/м² в течение 120 часов в 1–5 дни. Пациентам с дисфагией >3 и/или потерей массы свыше 10% проводилась ХТ в редуцированных дозах (mDCF): доцетаксел 60 мг/м² внутривенно в 1-й день, цисплатин 60 мг/м² внутривенно на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1-й день и 5-фторурацил по 500 мг/м² в течение 120 часов в 1–5 дни. Интервал между курсами ХТ составлял 3 недели. Хирургическое лечение было проведено всем пациентам спустя 6–8 недель после окончания последнего курса ХТ. В подавляющем большинстве случаев была выполнена расширенная субтотальная резекция пищевода с 2-зональной (2F) лимфодиссекцией с одномоментной эзофагопластикой из комбинированного лапаротомного и правостороннего торакотомного доступа ($n=17$). Трём пациентам была выполнена расширенная субтотальная резекция пищевода с одномоментной эзофагопластикой из комбинированного правостороннего торакоскопического, лапаротомного и цервикального доступа слева.

Полный курс запланированной ХТ был проведен 18 пациентам (90%). В двух случаях потребовалось прерывание ХТ после 3 курсов в связи с выраженной токсичностью: фебрильная нейтропения grade 3 ($n=1$) и диарея grade 3 ($n=1$). Режим mDCF (каждые 2 недели) проводился 4 пациентам (20%).

В 19 случаях была выполнена радикальная хирургическая операция (R0), в одном случае — R1.

Лечебный патоморфоз после проведенного неоадьювантного лечения оценивался по шкале оценки регрессии опухоли по Mandard (TRG). Полный лечебный патоморфоз, а именно

Обзоры и аналитика

TRG1, наблюдался у 7 пациентов (35%), частичный (TRG2, TRG3, TRG4) у 12 (60%), без признаков лечебного патоморфоза (TRG5) — 1 пациент (5%). Стоит отметить, что несмотря на проведение комплексного лечения, интраоперационные и послеоперационные осложнения, связанные с неoadъювантной ХТ, в нашем исследовании не наблюдались.

Таким образом, режим ХТ по схеме DCF, обладая высокой противоопухолевой активностью, приводит к высокой чистоте патологических ответов и, судя по всему, может дать преимущество в показателях выживаемости при использовании в качестве предоперационного режима. Планируется продолжить набор клинического материала с последующей оценкой отдаленных результатов.

Заключение

Рак пищевода остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. РП сложен в лечении и требует мультидисциплинарного подхода. Хирургия остается основным методом лечения неметастатического РП. В настоящее время ясно известно, что добавление неoadъювантной терапии, как химиотерапии, так и химиолучевой терапии, улучшает результаты по сравнению с только лишь хирургическим вмешательством. Будущие клинические исследования, связанные с применением иммунотерапии, могут существенно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Парвин И. Ахмедов, аспирант хирургического отделения №11 (торакальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: akhmedovparvin@gmail.com

Павел В. Кононец, к. м. н., директор НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, заведующий хирургическим отделением № 11 (торакальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: pvkononets@bk.ru

Омар Б. Абу-Хайдар, к. м. н., старший научный сотрудник хирургического отделения №11 (торакальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: abouhaidar@yandex.ru

Ислам З. Согов, ординатор хирургического отделения №11 (торакальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: is489412@gmail.com

Ирина А. Гладилина, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: 0152@mail.ru

Ольга А. Малихова, д. м. н., профессор, заведующая эндоскопическим отделением, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: malikhova@inbox.ru

Алексей А. Трякин, д. м. н., профессор, заместитель директора (НИИ КО) по научной работе, заведующий химиотерапевтическим отделением № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: atryakin@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-5-13

For citation: Akhmedov P. I., Kononets P. V., Abou-Haidar O. B., Sogov I. Z., Gladilina I. A. et al. Current approach in the treatment for resectable esophageal squamous-cell carcinoma. Malignant Tumors. 2022 ; 12 (2) : 5–13 (In Russ.)

CURRENT APPROACH IN THE TREATMENT FOR RESECTABLE ESOPHAGEAL SQUAMOUS-CELL CARCINOMA

Akhmedov P. I., Kononets P. V., Abou-Haidar O. B., Sogov I. Z., Gladilina I. A., Malikhova O. A., Tryakin A. A.

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Abstract: Esophageal cancer is one of the most aggressive malignancies of the gastrointestinal tract, characterized by high malignancy potential and poor prognosis. Surgical treatment is the standard for localized esophageal cancer, but the results of only surgery for locally advanced tumors remain unsatisfactory. The use of neoadjuvant chemotherapy, as well as neoadjuvant chemoradiation therapy, leads to a downstaging of the tumor, improves its resectability and increases an overall and disease-free survival rates. The method of choice for unresectable esophageal cancer, as in case of refusal or

intolerance to surgical treatment, is definitive chemoradiotherapy. Until recently, adjuvant therapy after R0 resection was not carried out, however, there is evidence that the postoperative use of nivolumab, an immune checkpoint inhibitor, significantly improves progression-free survival in patients with evidence of residual tumor.

This article presents a current review of the treatment for resectable squamous-cell carcinoma of the esophagus.

Key words: squamous-cell cancer of esophagus, chemotherapy, chemoradiotherapy, esophageal resection.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Parvin I. Akhmedov, MD, oncologist, Surgical Oncology Department No. 11 (Thoracic Oncology), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: akhmedovparvin@gmail.com

Pavel V. Kononets, MD, PhD, Director of the Research Institute of Clinical Oncology, Head of Surgical Oncology Department No. 11 (Thoracic Oncology), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: pvkononets@bk.ru

Omar B. Abou-Haidar, MD, PhD, Senior Researcher, Surgical Oncology Department No. 11 (Thoracic Oncology), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: abouhaidar@yandex.ru

Islam Z. Sogov, MD, oncologist, Surgical Oncology Department No. 11 (Thoracic Oncology), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: is489412@gmail.com

Irina A. Gladilina, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Radiotherapy, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: 0152@mail.ru

Olga A. Malikhova, MD, PhD, DSc, Head of Endoscopy Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: malikhova@inbox.ru

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Research, Head of Chemotherapy Department No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: atryakin@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013;381:400–12.
2. Huang F-L, Yu S-J. Esophageal cancer: risk factors, genetic association and treatment. *Asian J Surg*. 2018;41:210–5.
3. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. CROSS study group (2015) Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 16:1090–1098.
4. Ando N, Kato H, Igaki H, et al. (2012) A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 19:68–74.
5. Eguchi T, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases. *Mod Pathol* 200619475–480.
6. Nakajima Y, Nagai K, Miyake S, et al. Evaluation of an indicator for lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma invading the submucosal layer. *Jpn J Cancer Res* 200293305–312.
7. Araki K, Ohno S, Egashira A, et al. Pathologic features of superficial esophageal squamous cell carcinoma with lymph node and distal metastasis. *Cancer* 200294570–575.
8. Ishihara R, Iishi H, Uedo N, et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc* 2008;68:1066–72.
9. Esaki M, Matsumoto T, Hirakawa K, et al. Risk factors for local recurrence of superficial esophageal cancer after treatment by endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2007;39:41–5.
10. Ishihara R, Iishi H, Takeuchi Y, et al. Local recurrence of large squamous cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008;67:799–804.
11. Ancona E., Rampado S., Cassaro M. et al. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 3278–3288.
12. Nakagawa K, Koike T, Iijima K, et al. Comparison of the long-term outcomes of endoscopic resection for superficial squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus in Japan. *Am J Gastroenterol*. 2014 Mar;109 (3):348–56. Doi: 10.1038/ajg. 2013.450. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24394751.

Обзоры и аналитика

13. Guo HM, Zhang XQ, Chen M, et al. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20 (18):5540-5547. Doi:10.3748/wjg.v20.i18.5540.
14. Давыдов М. И., Стилиди И. С. Рак пищевода. – 3-е изд., испр. И доп. – М., Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2007. – 392 с.
15. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2012 May 19;379 (9829):1887-92. Doi: 10.1016/S0140-6736 (12) 60516-9. Epub 2012 May 1. PMID: 22552194.
16. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum 24. Lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2010;251:46-50.
17. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal 25. Cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg* 2008;248:549-56.
18. Wouters MW, Gooiker GA, van Sandick JW, et al. The volume-outcome relation in the surgical treatment of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2012, 118:1754–1763.
19. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337: 161–67.
20. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. AME Thoracic Surgery Collaborative Group (2018) Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRETEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. *J Clin Oncol* 36:2796–2803.
21. Zhou HY, Zheng SP, Li AL, et al. Clinical evidence for association of neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy with efficacy and safety in patients with resectable esophageal carcinoma (NewEC study). *EclinicalMedicine*. 2020 Jun 27;24:100422. Doi: 10.1016/j. eclinm. 2020.100422. PMID: 32637899; PMCID: PMC7327891.
22. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002 May 18;359 (9319):1727-33. Doi: 10.1016/S0140-6736 (02) 08651-8. PMID: 12049861.
23. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*. 1998 Dec 31;339 (27):1979-84. Doi: 10.1056/NEJM199812313392704. PMID: 9869669.
24. Matthieu Faron, Armel Maurice Cheugoua-Zanetsie, et al. Individual patient data meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus upfront surgery in esophageal or gastro-esophageal carcinoma *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 4067-4067
25. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011 Jul;12 (7):681-92. Doi: 10.1016/S1470-2045 (11) 70142-5. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21684205.
26. Nakashima Y, Saeki H, Hu Q, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Versus Chemoradiotherapy for Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res*. 2018 Dec;38 (12):6809-6814. doi: 10.21873/anticancer. 13053. PMID: 30504394.
27. Watanabe M, Baba Y, Yoshida N, et al. Outcomes of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil followed by esophagectomy in patients with resectable node-positive esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2838-44.
28. Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, et al. Neoadjuvant Chemotherapy with Divided-dose Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil for Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Anticancer Res* 2016; 36: 829-34.
29. Kato K, Igaki H, Ito Y et al (2013) Next study (JCOG1109): a three-arm randomized phase III study comparing preoperative CDDP + 5- FU (CF) versus docetaxel+ CF versus CF-radiation followed by esophagectomy with D2-3 lymphadenectomy for locally advanced esophageal squamous cell cancer. *J Clin Oncol* 31 (15_suppl): TPS4152-TPS4152.
30. John V. Reynolds, Shaun R. Preston, Brian O'Neill, et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 4004-4004.
31. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer*. 2017 Aug;81:183-190. doi: 10.1016/j. ejca. 2017.04.027. PMID: 28628843.
32. Cooper J, Guo M, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999;17 (281):1623e1627.
33. Crosby T, Hurt CN, Falk S, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCOPE-1: a phase II/III randomised trial of definitive chemoradiotherapy +/- cetuximab in oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2017;116 (6):709-716. doi:10.1038/bjc. 2017.21

34. Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 1;25 (10):1160-8. doi: 10.1200/JCO. 2005.04.7118. PMID: 17401004.
35. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23 (10):2310-7. doi: 10.1200/JCO. 2005.00.034. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2006 Jan 20;24 (3):531. PMID: 15800321.
36. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Apr 1;384 (13):1191-1203. Doi: 10.1056/NEJMoa2032125. PMID: 33789008.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-14-20

Цитирование: Казаков А.М., Лактионов К.К., Гордиев М.Г., Ахмедов Б.Б., Кузьмина В.А. Циркулирующая опухолевая ДНК как маркер минимальной резидуальной болезни при немелкоклеточном раке легкого. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (2) : 14–20

ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ОПУХОЛЕВАЯ ДНК КАК МАРКЕР МИНИМАЛЬНОЙ РЕЗИДУАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

А.М. Казаков¹, К.К. Лактионов^{1,3}, М.Г. Гордиев², Б.Б. Ахмедов¹, В.А. Кузьмина¹

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

² Медицинский институт имени Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме: Циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК) — это небольшие фрагменты нуклеиновой кислоты (около 166 пар нуклеотидов), которые не связаны с клетками или клеточными фрагментами и свободно циркулируют в кровяном русле. Доказано, что цоДНК является маркером так называемой минимальной резидуальной болезни (МРБ) — опухолевого процесса, который не может быть зафиксирован при помощи рутинных методов исследования. Использование цоДНК в качестве маркера МРБ объясняется тем, что опухолевые клетки при некрозе, апоптозе, а также целенаправленно (внеклеточные везикулы и др), выделяют свою ДНК в кровь, тем самым делая возможным её детекцию и позволяя выявить МРБ. Доля цоДНК от всей циркулирующей внеклеточной ДНК может составлять от 0,01% до нескольких процентов в зависимости от размера опухоли, её васкуляризации, биологических свойств. В настоящее время большое внимание уделяется выявлению минимальной резидуальной болезни после радикально проведенной операции по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), поскольку в ряде крупных исследований было показано, что наличие цоДНК в плазме пациентов после операции является негативным прогностическим признаком. В качестве примера можно привести исследование Chaudhuri et al, в котором при наличии цоДНК в послеоперационной плазме 36-месячная безрецидивная выживаемость (БРВ) приближалась к 0%, в то время как отсутствие цоДНК в послеоперационной плазме ассоциировалось с 90–99% 36-месячной БРВ. Интерес к определению статуса МРБ посредством обнаружения цоДНК в послеоперационной плазме также обусловлен и тем, что это в перспективе может быть критерием назначения или не назначения адъювантного лечения в послеоперационном периоде. По данным исследования DYNAMIC, пациенты с позитивным статусом МРБ (наличие цоДНК в плазме после операции), которые получили адъювантную терапию, имели БРВ 22,4 vs 9,25 месяца — для пациентов с положительным МРБ статусом и не получивших адъювантное лечение.

Таким образом, определение статуса МРБ на основе обнаружения цоДНК в плазме после радикальной операции может позволить выработать персонализированную тактику ведения пациентов, радикально прооперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Ключевые слова: циркулирующая опухолевая ДНК, минимальная резидуальная болезнь, немелкоклеточный рак легкого.

ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ

В настоящее время большое внимание уделяется выявлению минимальной резидуальной болезни при помощи жидкостной биопсии (выявлении цоДНК в кровотоке после радикально проведенной операции). Минимальная резидуальная болезнь (МРБ) определяется как наличие остаточной опухолевой массы у пациента после радикального удаления

опухоли, которые не могут быть обнаружены при помощи применяемых сегодня рутинных диагностических методов [1]. Концепция метода заключается в том, что у правильно простадированного и радикально прооперированного пациента с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–IIIa стадий, после радикально проведенного оперативного лечения в организме, не должно остаться опухолевых клеток, которые могли бы быть источником поступления цоДНК в кровоток или их количество должно быть настолько незначительным, что суммарная концентрация каждого мутантного аллеля опухоли в плазме (Maximum somatic allele frequency (MSAF))

должна стремиться к нулю или быть ниже порога чувствительности тест-систем [2]. Кроме того, помимо суммарного определения доли цоДНК от всей циркулирующей ДНК, возможно определение изменения концентрации каждого отдельного мутантного аллеля опухоли (Variant allele frequency — VAF), в плазме до и после оперативного лечения, что также является признаком отсутствия или наличия МРБ [3]. Несколько исследований подтвердили роль обнаружения МРБ на основе цоДНК при раке легкого путем определения различий в дооперационных и послеоперационных уровнях цоДНК [4]. Эти изменения были продемонстрированы в исследовании с участием 41 пациента с НМРЛ, у которых концентрацию конкретных мутантных аллелей (VAF) шести генов-драйверов опухоли (EGFR, KRAS, TP53, BRAF, PIK3CA и ERBB2) в цоДНК измеряли до оперативного лечения и в сроки со 2 по 10 день после его проведения (данные о наличии мутаций были получены в результате генетического исследования операционного материала) [4]. В каждом конкретном случае проводилось определение концентрации одного или двух мутантных аллелей из шести перечисленных. Частота мутантного аллеля снизилась со среднего значения 8,88% до 0,28%, причем наиболее резкое снижение произошло у пациентов с I стадией заболевания, в том числе у одного пациента цоДНК в плазме перестала определяться. Эти данные подтверждают, что уровень цоДНК отражает объем опухолевой ткани в организме. В более позднем исследовании сообщалось об аналогичных результатах у 76 пациентов с I–III стадией НМРЛ, перенесших хирургическое вмешательство, при этом изначальная концентрация мутантных аллелей (VAF) снизилась с 1,2% до 0,28% ($p < 0,001$) после радикальной операции [5].

Поскольку обнаружение цоДНК в плазме указывает на наличие МРБ, было предложено использовать этот биомаркер для прогнозирования рецидива после хирургического лечения НМРЛ. Chaudhuri et al, показали, что послеоперационное обнаружение цоДНК (в течении 4-х месяцев после операции — MRD landmark) у радиально прооперированных пациентов (N=40) IB–IIIA стадии было связано с 0% 36-месячной безрецидивной выживаемостью (БРВ), тогда как в случае отсутствия цоДНК 36-месячная БРВ составила 93%. Анализ общей выживаемости показал схожие результаты (рис. 1).

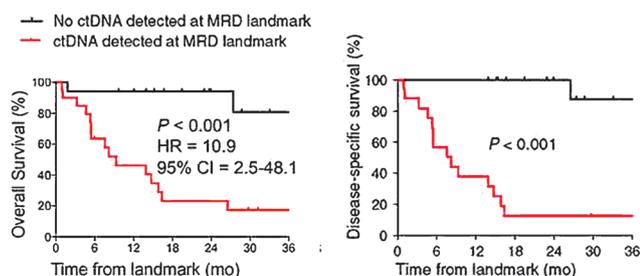


Рисунок 1. Зависимость БРВ и ОВ от наличия цоДНК в плазме взятой в течении 4-х месяцев после радикального оперативного лечения

Кроме того, обнаружение цоДНК предшествовало рентгенологическому обнаружению прогрессирования у 72% пациентов в среднем на 5,2 месяца. Наличие цоДНК в этом исследовании было признано независимым прогностическим фактором рецидива заболевания [6]. Исследование DYNAMIC продемонстрировало, что БРВ в группе пациентов с НМРЛ IB–IIIA стадий, перенесших R0 оперативное лечение, также сильно различалась в зависимости от послеоперационного статуса цоДНК. Медиана безрецидивной выживаемости на период наблюдения 26 месяцев составила, соответственно, 9,8 месяцев в группе МРБ положительных пациентов, тогда как в группе МРБ отрицательных пациентов медиана не была достигнута. Медиана ОВ также значительно отличалась между группами МРБ положительных и отрицательных пациентов, составив 15,6 месяцев против недостигнутых значений, соответственно ([7], рис. 2).

Кроме того, DYNAMIC показало, что наиболее корректным для оценки риска прогрессирования является определение уровня цоДНК в период времени от 3 дней до 1 месяца после операции, в то время как определение уровня цоДНК сразу после операции и на следующий день даёт минимальные различия в БРВ и ОВ. В исследовании TRACERx было проведено филогенетическое отслеживание и обнаружение минимальной остаточной болезни с использованием профилей цоДНК после R0 резекции у пациентов с I–III стадией НМРЛ. Было обнаружено, что из 45 пациентов, у которых был диагностирован рецидив, у 37 (82%) человек цоДНК была обнаружена в период клинического рецидива или до него. У этих 37 пациентов среднее время от обнаружения цоДНК до клинического рецидива составляло 151 день (диапазон 0–984 дня). У 10 из 10 пациентов, у которых во время наблюдения развился второй первичный рак, цоДНК не была обнаружена, что отражает специфичность анализа МРБ в отношении первичной опухоли. У 23 пациентов, у которых не было рецидива в течение 3,2 лет наблюдения в среднем, цоДНК была обнаружена в 1 из 199 проанализированных точек забора плазмы после операции, что также говорит о высокой специфичности анализа статуса МРБ при помощи цоДНК [8].

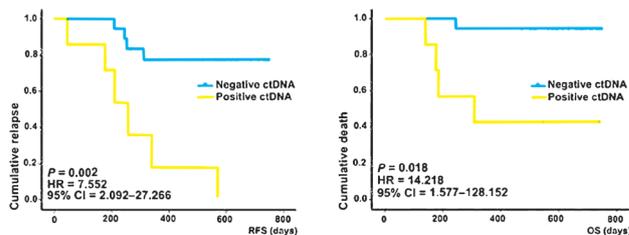


Рисунок 2. Зависимость БРВ и ОВ от цоДНК статуса после радикальной операции.

Обзоры и аналитика

ВЛИЯНИЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ОПУХОЛИ НА ЧАСТОТУ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК

Для того чтобы эффективно использовать цоДНК в качестве маркера МРБ, необходимо в первую очередь определить предоперационный статус цоДНК — положительный или отрицательный. Это важно, поскольку по данным исследования TRACERx, цоДНК при рецидиве заболевания была выявлена у 91% пациентов из тех, у которых она определялась в плазме крови до операции, и только у 64% больных у которых она не определялась в плазме до оперативного лечения. Существует ряд клинико-морфологических параметров, знание которых может быть полезным для интерпретации полученных результатов, а также мониторинга ложноотрицательных результатов предоперационной жидкостной биопсии.

Одним из таких параметров является стадия заболевания, отражающая распространенность опухолевого процесса. Чем выше стадия, тем больше опухолевая нагрузка и тем больше должна быть MSAF цоДНК в плазме, а также концентрация цоДНК в плазме (нг/мл) [9]. По данным подавляющего большинства исследований, с увеличением стадии увеличивалась и частота выявления цоДНК на дооперационном этапе [7,8,10,11].

Кроме того, увеличение опухолевой массы коррелирует с увеличением концентрации молекул внеклеточной ДНК (пг/мл), что положительно сказывается на вероятности обнаружения цоДНК в плазме [5].

Таблица 1. Частота выявления цоДНК до операции в зависимости от стадии в исследовании DYNAMIC

| Стадия заболевания | Частота выявления цоДНК до операции |
|--------------------|-------------------------------------|
| I | 9,4% |
| II | 25,0% |
| III | 65,6% |

Таблица 2. Частота выявления цоДНК до операции в зависимости от стадии в исследовании TRACERx

| Стадия заболевания | Частота выявления цоДНК до операции |
|--------------------|-------------------------------------|
| I | 37,0% |
| II | 69,0% |
| III | 57,1% |

Таблица 3. Частота выявления цоДНК до операции в зависимости от стадии в исследовании Katrin Heider et al.

| Стадия заболевания | Частота выявления цоДНК до операции |
|--------------------|-------------------------------------|
| I | 52,0% |
| II–III | 88,0% |

По данным исследования DYNAMIC, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах являлось независимым фактором, увеличивающим частоту выявления цоДНК.

Другим параметром, влияющим на частоту выявления цоДНК, оказался морфологический тип опухоли. По данным ряда крупных исследований, цоДНК при локализованном НМРЛ до оперативного лечения намного чаще выявляется при плоскоклеточном раке (предположительно из-за более высокой частоты некрозов в опухоли), нежели при аденокарциноме [7,8,12].

Высокий индекс пролиферации (Ki-67) и наличие лимфоваскулярной инвазии также ассоциируются с повышением частоты выявления цоДНК [13,14].

Суммируя все вышеперечисленное, можно составить портрет пациента с наиболее высоким шансом выявления цоДНК: низкодифференцированный плоскоклеточный рак с наличием лимфоваскулярной инвазии, высоким индексом Ki67, II–III стадией заболевания с поражением регионарных лимфатических лимфоузлов. Наоборот, пациент с низким шансом выявления цоДНК будет иметь высокодифференцированную аденокарциному, отсутствие лимфоваскулярной инвазии, низкий индекс Ki67, I стадию заболевания или IIA стадию (без вовлечения регионарных лимфатических лимфоузлов).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИНАМИЧЕСКОГО ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Динамическое изменение уровня цоДНК после оперативного лечения является современным, активно развивающимся методом определения МРБ при большом количестве онкологических заболеваний, в том числе при НМРЛ. Качественный и количественный анализ цоДНК в послеоперационной плазме позволяет судить о радикальности

Таблица 4. Частота выявления цоДНК до операции в зависимости от стадии в исследовании Shuta Ohara et al.

| Стадия заболевания | Частота выявления цоДНК до операции |
|--------------------|-------------------------------------|
| I | 23,0% |
| II–III | 71,0% |

Таблица 5. Частота выявления цоДНК на дооперационном этапе в зависимости от гистологического типа опухоли

| Исследование | Частота выявления цоДНК до операции | |
|------------------|-------------------------------------|----------------|
| | Плоскоклеточный рак | Аденокарцинома |
| Abbosh C. et al. | 97,0% | 19,0% |
| Chabon JJ et al. | 95,0% | 43,0% |
| Chen K. et al. | 35,0% | 12,8% |

проведенного лечения, вероятности и сроках рецидива заболевания [15]. Помимо выявления цоДНК непосредственно после операции, активно используется и изучается динамическое определение цоДНК через каждый определенный промежуток времени после операции. Показательным примером, демонстрирующим эффективность данной опции является работа Aadel A. Chaudhuri et al. [6], в которую было включено 40 пациентов с I–III стадией НМРЛ после радикального хирургического лечения. В этом исследовании у пациентов после операции каждые 2–6 недель брался анализ крови для определения цоДНК, а также параллельно с этим пациенты проходили стандартное обследование (КТ органов грудной и брюшной полости). Результаты показали, что обнаружение цоДНК предшествовало рентгенологическому прогрессированию (критерии RECIST 1.1) у 72% пациентов и в среднем на 5,2 месяца (рис 3).

Помимо выявления самого факта рецидива заболевания, цоДНК также может дать информацию от том, за счет какого именно клона опухолевых клеток произошел рецидив, и какие мутации представлены в циркулирующей опухолевой ДНК. В случае обнаружения в цоДНК какой-либо драйверной мутации появляется возможность назначения соответствующей таргетной терапии, а в случае выявления мутаций пассажиров — других опций лечения НМРЛ.

ВЛИЯНИЕ НАЛИЧИЯ ЦОДНК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

На данный момент нет никаких предикторов эффективности проводимой адъювантной ПХТ (аПХТ) или таргетной терапии ингибиторами EGFR (при наличии мутации в гене EGFR), за исключением косвенного влияния стадии заболевания. Определяя уровень цоДНК после радикального оперативного лечения, можно высказываться о наличии или отсутствии МРБ и, соответственно, в перспективе выделить на основании этого группы больных, которые получают преимущество от проведения адъювантной терапии (химиотерапии или таргетной терапии) [16]. Исследования, подтверждающие данную теорию, касались изучения уровня цоДНК при раке молочной железы, раке яичников, но наиболее показательные из них касались назначения адъювантной терапии после радикально пролеченного колоректального рака. Безрецидивная выживаемость (период наблюдения

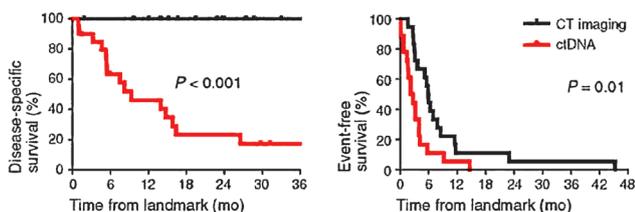


Рисунок 3. Зависимость бессобытийной выживаемости и времени до выявления прогрессирования от детекции цоДНК после радикальной операции [6].

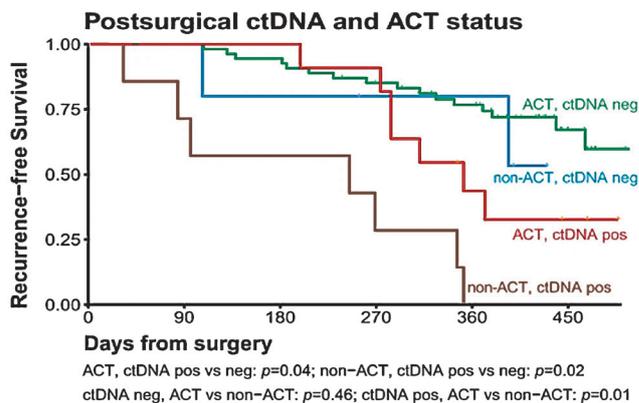


Рисунок 4. Зависимость безрецидивной выживаемости от статуса цоДНК и проведения или не проведения адъювантной полихимиотерапии

27 месяцев) у пациентов, радикально прооперированных по поводу колоректального рака II стадии, не получавших адъювантную ПХТ, у которых отсутствовала цоДНК после операции составила 90,2%, а для точно такой же группы пациентов, но с определяемой цоДНК после операции — 21% [17]. Результаты данного исследования показывают, что различный статус по цоДНК после радикального лечения оказывает сильное влияние на вероятность рецидивирования и может влиять на решение о назначении или отказе от адъювантного лечения. Что же касается рака легкого, работа, проведенная Bin Qiu, Wei Guo, Fan Zhang et al, показала значительное влияние послеоперационного статуса цоДНК на преимущество, полученное от проведения аПХТ. В исследовании участвовало 103 пациента с II–IIIA стадией НМРЛ. Они были разделены на группы в зависимости от послеоперационного статуса цоДНК и проведения или не проведения адъювантного лечения. Пациенты с положительным послеоперационным статусом цоДНК имели значительно более высокий риск рецидива по сравнению с цоДНК-негативными пациентами, как в группе аПХТ ($p < 0,05$), так и в группе без аПХТ ($p < 0,05$). Пациенты с отрицательным послеоперационным статусом цоДНК имели низкий риск рецидива, независимо от того, применялась ли аПХТ или нет ($p = 0,46$) ([18], рис. 4).

Таким образом, послеоперационный статус цоДНК потенциально может разделить пациентов с НМРЛ на две группы: цоДНК-положительные пациенты, которые с большей вероятностью получают значимый выигрыш от проведения аПХТ, и цоДНК-отрицательные, для которых проведение аПХТ будет ассоциироваться с минимальным снижением риска прогрессирования заболевания.

ТЕКУЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦОДНК В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

В подтверждение перспективности использования цоДНК в качестве предиктора эффективности адъювантной терапии и стратификации пациентов по преимуществу, полученному

Обзоры и аналитика

от её проведения, можно привести в качестве примера 2 клинических исследования, идущих в настоящий момент.

Одно из них, ctDNA Lung — это открытое рандомизированное исследование фазы II с участием пациентов (≥ 18 лет), радикально прооперированных по поводу НМРЛ T1–3N0M0 с определяемым уровнем цоДНК после операции. Пациентам с детектируемым уровнем цоДНК до операции будет проведено тестирование на цоДНК через 3–6 недель после операции. Те, у кого в послеоперационном периоде будет обнаружена цоДНК, будут рандомизированы (1:1) для проведения адъювантного лечения или стандартного наблюдения. В когорте пациентов, получающих адъювантное лечение будет использоваться химиоиммунотерапия (платиновый дублет + ниволумаб). Основная цель — оценить влияние адъювантной терапии на безрецидивную выживаемость пациентов с НМРЛ T1–3N0M0 стадии с послеоперационным обнаружением МРБ. Дополнительные цели включают безопасность и переносимость адъювантной химиоиммунотерапии, общую выживаемость и изучение клиренса цоДНК на фоне проводимой терапии. Набор для скринингового исследования ctDNA начался в январе 2021 года [19].

Вторым исследованием является MErMAID-1; оно будет исследовать эффективность и безопасность адъювантной химиотерапии + дурвалумаб по сравнению с химиотерапией + плацебо у пациентов с радикально прооперированным НМРЛ II/III стадии, чтобы оценить преимущества адъювантной терапии у пациентов с положительным статусом МРБ по данным послеоперационного анализа плазмы. Первичной конечной точкой является БРВ в когорте пациентов с положительным статусом МРБ [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение статуса МРБ при помощи выявления цоДНК после радикального лечения пациентов с НМРЛ является актуальным и активно исследующимся направлением в онкологии. Данная методика может позволить более точно прогнозировать риск рецидива после радикального оперативного лечения и, тем самым, персонализировать послеоперационную тактику ведения больных с НМРЛ, основываясь, в том числе, на наличие или отсутствие признаков минимальной резидуальной болезни.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексей М. Казаков, врач-онколог отделения лекарственных методов лечения №17, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: kazakovich873@gmail.com

Константин К. Лактионов, д. м. н., заведующий отделением лекарственных методов лечения №17, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: lkoskos@mail.ru

Марат Г. Гордиев, заведующий молекулярно-генетической лабораторией Медицинского института имени Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: marat7925@gmail.com

Бахром Б. Ахмедов, к. м. н., старший научный сотрудник хирургического отделения №11 (торакальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: info@gonc.ru

Валерия А. Кузьмина, ординатор отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: emerallld@yandex.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-14-20

For citation: Kazakov A. M., Laktionov K. K., Gordiev M. G., Akhmedov B. B., Kuzmina V. A. Circulating tumor dna as a marker of minimal residual disease in non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors*. 2022 ; 12 (2) : 14–20 (In Russ.)

CIRCULATING TUMOR DNA AS A MARKER OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

A. M. Kazakov¹, K. K. Laktionov^{1,3}, M. G. Gordiev², B. B. Akhmedov¹, V. A. Kuzmina¹

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

² Medical Institute named after Berezin Sergey, Saint Petersburg, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract: Circulating tumor DNA (ctDNA) refers to small fragments of nucleic acid (approximately 166 base pairs) that are not associated with cells or cell fragments and circulate in the bloodstream. Circulating tumor DNA has been proven to be a marker of minimal residual disease (MRD), a tumor process that cannot be detected using routine investigations. Circulating tumor DNA can be used as a marker of MRD because tumor cells secrete their DNA into the blood during necrosis, apoptosis, and functioning (with extracellular vesicles, etc.); therefore, it is possible to detect it and identify MRD. Circulating tumor DNA accounts for 0,01% to several percent of all circulating extracellular DNA depending on the size of the tumor, its vascularization and biological properties. Currently, much attention is paid to the detection of minimal residual disease after radical surgery for non-small cell lung cancer (NSCLC), since a number of large studies have shown postoperative plasma ctDNA to be a negative prognostic sign. For example, Chaudhuri et al. showed that 36-month relapse-free survival (RFS) in patients with and without postoperative plasma ctDNA was nearly 0% and 90–99%, respectively. The status of MRD determined by postoperative plasma ctDNA levels may be potentially used for adjuvant treatment selection in the postoperative period. In the DYNAMIC study, MRD-positive patients (with postoperative plasma ctDNA) who received adjuvant therapy had an RFS of 22,4 months while those who did not receive adjuvant treatment had an RFS of 9,3 months.

Thus, the status of MRD based on the plasma ctDNA level after radical surgery may allow a personalized treatment approach for patients undergoing radical surgery for non-small cell lung cancer (NSCLC).

Keywords: circulating tumor DNA, minimal residual disease, non-small cell lung cancer.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Alexey M. Kazakov, Oncologist, Chemotherapy Department No. 17, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: kazakovich873@gmail.com

Konstantin K. Laktionov, MD, PhD, DSc, Head of Chemotherapy Department No. 17, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: lkoskos@mail.ru

Marat G. Gordiev, Head of the Molecular Genetic Laboratory, Medical Institute named after Berezin Sergey, Saint Petersburg, Russia

Bakhrom B. Akhmedov, MD, PhD, Senior Research Associate, Surgery Department No. 11 (Thoracic Oncology), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, e-mail: info@ronc.ru

Valeriya A. Kuzmina, Resident, Chemotherapy Department No. 17, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: emerallld@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chudacek J, Bohanes T, Klein J et al. Detection of minimal residual disease in lung cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014 Jun;158 (2):189-93. doi: 10.5507/bp. 2013.019.
2. Yu-tong Chen, Sharvesh Raj Seeruttun, Xiang-yuan Wu et al. Maximum Somatic Allele Frequency in Combination With Blood-Based Tumor Mutational Burden to Predict the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis of the Randomized POPLAR and OAK Studies. *Front. Oncol.*, 17 December 2019 <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01432>
3. Лактионов К. К., Казаков А. М., Гордиев М. Г. Роль использования циркулирующей опухолевой ДНК в лечении диссеминированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого. *Практическая онкология.* 2021. Т. 22. № 2. С. 165-171. DOI 10.31917/2202165
4. Guo N, Lou F, Ma Y. et al. Circulating tumor DNA detection in lung cancer patients before and after surgery. *Sci Rep.* 2016; 6: 33519 DOI: 10.1038/srep33519
5. Kezhong Chen, Jingbo Zhang, Tian Guan et al. Comparison of plasma to tissue DNA mutations in surgical patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017 Sep;154 (3):1123-1131. e2. doi: 10.1016/j.jtcvs. 2017.04.073.
6. Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, et al. Early Detection of Molecular Residual Disease in Localized Lung Cancer by Circulating Tumor DNA Profiling. *Cancer Discov* 2017;7:1394-403. DOI: 10.1158/2159-8290. CD-17-0716
7. Chen K, Zhao H, Shi Y, Yang F, Wang LT, Kang G, Nie Y, Wang J. Perioperative Dynamic Changes in Circulating Tumor DNA in Patients with Lung Cancer (DYNAMIC). *Clin Cancer Res.* 2019 Dec 1;25 (23):7058-7067. doi: 10.1158/1078-0432. CCR-19-1213.

Обзоры и аналитика

8. Chris Abbosh, Alexander Frankell, Aaron Garnett et al. Phylogenetic tracking and minimal residual disease detection using ctDNA in early-stage NSCLC: A lung TRACERx study. DOI:10.1158/1538-7445. AM2020-CT023 Conference: Proceedings: AACR Annual Meeting 2020; April 27-28, 2020 and June 22-24, 2020; Philadelphia, PA
9. Feifei Cheng, Li Su, and Cheng Qian. Circulating tumor DNA: a promising biomarker in the liquid biopsy of cancer. *Oncotarget*. 2016 Jul 26; 7 (30): 48832–48841. doi: 10.18632/oncotarget. 9453
10. Katrin Heider, Jonathan C. Wan, Davina Gale et al. Abstract 736: ctDNA detection in early stage non-small cell lung cancer. Proceedings: AACR Annual Meeting 2020; April 27-28, 2020 and June 22-24, 2020; Philadelphia, PA. DOI: 10.1158/1538-7445. AM2020-736
11. Shuta Ohara, Kenichi Suda, Kazuko Sakai et al. Prognostic implications of preoperative versus postoperative circulating tumor DNA in surgically resected lung cancer patients: a pilot study. *Transl Lung Cancer Res*. 2020 Oct; 9 (5): 1915–1923. doi: 10.21037/tlcr-20-505
12. Chabon JJ, Hamilton EG, Kurtz DM, et al. Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection. *Nature*. 2020;580 (7802):245-251. doi:10.1038/s41586-020-2140-0
13. Christopher Abbosh, Nicolai J. Birkbak et al. Early stage NSCLC — challenges to implementing ctDNA-based screening and MRD detection. *Nature Reviews Clinical Oncology* volume 15, pages577–586 (2018) DOI: 10.1038/s41571-018-0058-3
14. Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature* 2017;545:446-51. 10.1038/nature22364
15. Young KwangChae, MBA, Michael S. Oh, MD. Detection of Minimal Residual Disease Using ctDNA in Lung Cancer: Current Evidence and Future Directions. *Journal of Thoracic Oncology*. Volume 14, Issue 1, January 2019, Pages 16-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.09.022>
16. Young Kwang Chae, MBA, Michael S. Oh. Detection of Minimal Residual Disease Using ctDNA in Lung Cancer: Current Evidence and Future Directions. *J Thorac Oncol*. 2019 Jan;14 (1):16-24. doi: 10.1016/j.jtho.2018.09.022.
17. Jeanne Tie, Yuxuan Wang, Cristian Tomasetti, Lu Li, Simeon Springer, Isaac Kinde, Natalie Silliman, Mark Tacey, Hui-Li Wong, Michael Christie, Suzanne Kosmider, Iain Skinner, Rachel Wong, Malcolm Steel, Ben Tran, Jayesh Desai, Ian Jones, Andrew Haydon, Theresa Hayes, Tim J. Price, Robert L. Strausberg, Luis A. Diaz, Jr., Nickolas Papadopoulos, Kenneth W. Kinzler, Bert Vogelstein, and Peter Gibbs. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016 Jul 6; 8 (346): 346ra92. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6219
18. Qiu, B., Guo, W., Zhang, F. et al. Dynamic recurrence risk and adjuvant chemotherapy benefit prediction by ctDNA in resected NSCLC. *Nat Commun* 12, 6770 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27022-z>
19. D. C. Kelly, L. W. le, J. Law et al. 77TiP From liquid biopsy to cure: Using CtDNA detection of minimal residual disease to identify patients for curative therapy after non-small cell lung cancer (NSCLC) resection. EARLY STAGE NSCLC | VOLUME 16, ISSUE 4, SUPPLEMENT, S736, APRIL 01, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(21\)01919-5](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(21)01919-5)
20. S. Peters, D. Spigel, M. Ahn et al. P03.03 MERMAID-1: A Phase III Study of Adjuvant Durvalumab plus Chemotherapy in Resected NSCLC Patients with MRD + Post-Surgery. VOLUME 16, ISSUE 3, SUPPLEMENT, S258-S259, MARCH 01, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.376>

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-21-28

Цитирование: Москаленко А.Н., Черных М.В., Сагайдак И.В., Ищанов Д.Г., Гарипов М.Р., Лядов В.К. Опыт применения стереотаксической лучевой терапии при олигометастазах колоректального рака в печени. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (2) : 21–28

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

А.Н. Москаленко¹, М.В. Черных^{2,3}, И.В. Сагайдак^{2,4}, Д.Г. Ищанов⁵, М.Р. Гарипов¹, В.К. Лядов^{1,4,6}

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

² ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ООО «ПЭТ Технолоджи», Подольск, Россия

⁶ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал РМАНПО, Новокузнецк, Россия

Обоснование: Проблема лечения больных с нерезектабельными метастазами рака толстой кишки в печени в настоящее время далека от решения. Один из возможных подходов — применение стереотаксической лучевой терапии.

Цель исследования: Оценка непосредственных и отдаленных результатов стереотаксической лучевой терапии в рамках комбинированного лечения рака толстой кишки с олигометастатическим поражением печени.

Методы: Данное исследование проведено как ретроспективное открытое контролируемое нерандомизированное клиническое исследование. Одногодичный локальный контроль, одногодичная общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и токсичность были оценены у 60 больных с олигометастатическим поражением печени на фоне колоректального рака, которым проводилась стереотаксическая лучевая терапия, медиана суммарной очаговой дозы 54 Гр.

Результаты: Медиана наблюдения составила 20,1 мес. Одногодичный локальный контроль (ЛК) достиг 73,7% (95%ДИ=62,7–86,6%). Одногодичная общая выживаемость (ОВ) составила 92,8% (95% ДИ=86,3–99,9%), одногодичная выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 31,3% (95%ДИ=21,1–46,4%) с медианой 8,1 мес. Токсичности 3 степени и выше не отмечено. Случаев радиационно индуцированной печеночной недостаточности не наблюдалось. Было установлено, что доза облучения (HR=0,88, 95% ДИ=0,81–0,95, p=0,00087), размер метастазов (HR=1,51, 95% ДИ=1,07–2,12, p=0,01858) и их число (HR=1,895% ДИ=1,01–3,22, p=0,04669) являются значимыми факторами риска для ЛК. Размер метастазов >3 см является значимым фактором риска по снижению показателя локального контроля (HR=5.5, 95% ДИ=1.7–17.9, p=0.005) и ОВ (HR=3.8, 95% ДИ=1.3–11.7, p=0.02).

Заключение: Стереотаксическая лучевая терапия — эффективный и безопасный метод обеспечения локального контроля над олигометастатическим поражением печени при колоректальном раке в рамках комбинированного подхода к лечению. Требуется проведение дальнейших исследований для индивидуализации показаний к проведению данного метода лечения и оптимизации его методологии.

Ключевые слова: Стереотаксическая лучевая терапия, колоректальный рак, олигометастатическое поражение печени.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак занимает одну из лидирующих позиций: в 2020 г. заболело более 1,8 млн. человек, было отмечено более 800 тысяч летальных исходов [1]. В России рак толстой кишки занимает 3 место в структуре заболеваемости при среднегодовом темпе прироста около 1,5% [2].

От 20 до 50% больных колоректальным раком при постановке диагноза имеют синхронные отдаленные метастазы [3,4], более чем у половины пациентов метастазы локализируются в печени, реже наблюдается поражение легких и карциноматоз брюшины [5,6].

В соответствии с предложенной в 2020 г. классификацией олигометастазов Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO) и Европейской организа-

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

ции по исследованию и лечению рака (EORTC) [7], больные с единичными метастатическими очагами в печени (олигометастазами) выделяются в отдельную с точки зрения биологии опухолевого процесса подгруппу. У таких пациентов рекомендованным лечебным подходом является комбинированная терапия: сочетание локального воздействия на метастазы и системной лекарственной терапии, что позволяет как обеспечить эффективный местный контроль за опухолью, так и увеличить общую выживаемость больных [8].

Комбинированное лечение — радикальная резекция печени в сочетании с системным противоопухолевым лечением — позволяет достичь 5-летней общей выживаемости более чем у 40% пациентов, однако операбельное состояние отмечается лишь у 10–25% пациентов на момент установления диагноза [5,8]. В связи с этим в последние годы наряду с традиционными хирургическими подходами активно развиваются различные варианты локального воздействия на метастатические очаги, одним из которых является стереотаксическая лучевая терапия (stereotactic body radiotherapy — SBRT).

Целью нашего исследования является анализ эффективности и безопасности SBRT у пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 пациентов с олигометастазами колоректального рака в печени, которым проводилась стереотаксическая лучевая терапия на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (n=39) и клиники ПЭТ-Технолоджи в Подольске (n=21) в 2018–2020 гг.

Критериями включения в исследование были: олигометастазы рака толстой кишки в печень с общим числом метастазов не более 5, отсутствие неконтролируемых внепеченочных проявлений болезни, функциональный статус 0–2 по шкале ECOG, возраст пациентов не менее 18 лет и письменно оформленное информированное согласие.

Все больные были обсуждены на междисциплинарном консилиуме и признаны неоперабельными в силу общесоматического статуса (n=6), малого объема остатка печени после проведенного ранее оперативного лечения (n=47) или особенностей расположения метастатических очагов (n=7). В качестве методики обеспечения локального контроля опухоли пациентам было предложено проведение SBRT. Характеристика группы больных приведена в табл. 1.

Среди отобранных больных у 27 (45%) метастатическое поражение было солитарным, остальные больные имели от 2 до 4 метастазов в печени. Внепеченочные контролируемые очаги наблюдались у 17 (28,8%) пациентов: у 13 — единичные метастатические очаги в легких, резецированные либо в состоянии стабилизации на фоне проведения полихимиотерапии (ПХТ) и/или SBRT; у 3 — поражение солитарного забрюшинного лимфатического

узла, контролируемое с помощью SBRT; у 1 — солитарный метастаз в теле 5 поясничного позвонка, по поводу которого проведена SBRT. У всех пациентов с синхронными метастазами первичная опухоль была удалена до начала лечения метастазов.

Все больные в данном исследовании получили как минимум 1 линию ПХТ, при этом 2 и более линий ПХТ получили 70% пациентов. Лишь у 9 пациентов проведению SBRT не предшествовало хирургическое или интервенционное вмешательство на печени.

Методика проведения стереотаксической лучевой терапии

Лучевое воздействие проводилось на все очаги в печени. Стереотаксическая лучевая терапия проводилась в режиме гипофракционирования с достижением суммарной очаговой дозы (СОД) от 20 до 60 Гр на очаг в 1–5 фракций с медианой 54 Гр за 3 фракции. Режим проведения лучевой терапии зависел от лечебного учреждения, где проводилось лечение больных.

В условиях отделения лучевой терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, SBRT проводилась под контролем визуализации (IGRT) на ускорителе электронов Varian Clinac 2300 iX с применением трёхмерного планирования (3DCRT), многолепесткового коллиматора Millennium 120 и динамических клиновидных фильтров энергией

Таблица 1. Характеристика группы пациентов.

| Критерий | n = 60 |
|--|---------------------|
| Пол: м/ж (%) | 29/31 (48,3/51,7%) |
| Средний возраст, лет ± ст. откл. (мин-макс) | 61,2 ± 12,4 (27-83) |
| ECOG, n (%) | |
| 0–1 | 52 (86,7%) |
| 2 | 8 (13,3%) |
| Число линий ПХТ, n (%) | |
| 1 | 18 (30%) |
| 2 | 20 (33,3%) |
| 3 | 18 (30%) |
| 4 | 4 (6,7%) |
| Предшествовавшие вмешательства на печени, n (%) | |
| Резекция печени | 45 (75%) |
| Радиочастотная абляция | 4 (6,7%) |
| Химиоэмболизация | 2 (3,3%) |
| Число метастазов, n (%) | |
| 1 | 27 (45%) |
| 2 | 22 (36,6%) |
| 3 | 10 (16,7%) |
| 4 | 1 (1,7%) |
| Наличие внепеченочных очагов, n (%) | 17 (28,3) |
| Синхронные метастазы, n (%) | 37 (61,7) |
| Средний размер метастазов, см ± ст. откл. (мин-макс) | 2,4 ± 1,2 (0,8–6,5) |

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

фотонов 6 МэВ. Для исключения влияния дыхательных движений применялась технология проведения лучевой терапии с задержкой дыхания на вдохе под контролем системы RPM (Real-time Position Management). Предлучевая подготовка проводилась на спиральном компьютерном томографе GE LightSpeed с последующим совмещением данных топометрической компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии с применением технологии Fusion для выбора объемов облучения. Верификация плана дистанционной лучевой терапии проводилась с использованием технологии компьютерной томографии в коническом пучке (Cone-Beam CT) и рентгеновских снимков в киловольтном пучке на ускорителе Clinac 2300iX. Укладка пациента производилась с помощью индивидуального фиксирующего средства — позиборда. Во время сеансов дистанционной лучевой терапии применялась технология защиты пациента Laser Guard. В условиях клиники ПЭТ Технологджи в г. Подольск, в отличие от вышеозначенной методики, применялись линейный ускоритель Clinac 6280 iX и брюшной пресс, нивелировавший дыхательные движения. Разовая и суммарная очаговая доза определялись лечащим врачом.

Конечные точки и методики оценки

Конечные точки исследования: частота осложнений, постлучевая токсичность, одногодичный локальный контроль (ЛК), одногодичная общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП). После проведения SBRT, пациентам проводилось динамическое наблюдение: МСКТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием 1 раз в 3 мес. Локальный контроль оценивался согласно критериям EORTC- RECIST 1.1 [9]. Токсичность оценивалась согласно общим терминологическим критериям для нежелательных явлений (СТСАЕ) 5.0 [10]. При отсутствии прогрессирования пациентам продолжалось динамическое наблюдение, при прогрессировании — проведение ПХТ. Статистическая гипотеза не формулировалась.

Оценка ЛК, ОВ и ВБП в группе пациентов проведена методом Каплана–Майера. Для анализа влияния клинических факторов на ЛК, ОВ и ВБП использована модель пропорциональных рисков Кокса.

Статистическая обработка результатов проведена в программной среде R (версия 4.1.1) с использованием пакетов survival, survminer и ggplot².

РЕЗУЛЬТАТЫ

Впредставленной группе наблюдалась токсичность 1–2 степеней по СТСАЕ 5.0, проявлявшаяся в виде тошноты, диареи, лихорадки и общего недомогания у 18 (30%) больных. Токсичности 3 степени и выше, в том числе случаев радиоиндуцированной гепатотоксичности, отмечено не было.

Медиана наблюдения в нашей группе больных составила 20,1 мес. Одногодичный локальный контроль (ЛК) составил 73,7% (95%ДИ=62,7–86,6%). Одногодичная общая выживаемость (ОВ) составила 92,8% (95%ДИ=86,3–99,9%), одногодичная выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 31,3% (95%ДИ=21,1–46,4%) с медианой 8,1 мес.

В однофакторном регрессионном анализе с использованием модели пропорциональных рисков Кокса (табл. 2) из включенных в исследование клинических параметров статистически значимое влияние на ЛК показали доза и максимальный размера метастаза (ов). Увеличение дозы приводило к снижению риска, а при увеличении максимального размера метастаза (ов) риск возрастал. В однофакторном анализе для ОВ только максимальный размер метастаза (ов) оказался значимым предиктором, для ВБП ни один из включенных факторов не показал значимого влияния.

Многофакторный регрессионный анализ с пошаговым отбором предикторов показал, что помимо выявленных в ходе однофакторного анализа предикторов число метастазов также оказывает статистически значимое влияние на ЛК (табл. 3). Для ОВ и ВБП новых предикторов выявлено не было.

В исследуемой группе 21 (35%) пациент получил СОД ≤50 Гр (соответствует биологической эквивалентной дозе ≤100 Гр) за 5 фракций с разовой очаговой дозой ≤10 Гр, в то время как 39 (65%) получили СОД ≥51 Гр (соответствует биологической эквивалентной дозе ≥100 Гр) за 3 фракции с разовой очаговой дозой ≥17 Гр, в связи с чем для анализа выделено 2 подгруппы. Выявлено статистически значимое улучшение ЛК при увеличении дозы облучения на фоне

Таблица 2. Результат однофакторного регрессионного анализа Кокса для ЛК, ОВ и ВБП.

| Параметр | ЛК | | ОВ | | ВБП | |
|------------------------------------|------------------|----------|------------------|--------|------------------|--------|
| | HR (95% ДИ) | p | HR (95% ДИ) | p | HR (95% ДИ) | p |
| СОД | 0,88 (0,82–0,94) | 0,000168 | 0,91 (0,83–1,01) | 0,07 | 0,96 (0,91–1,01) | 0,0871 |
| Наличие внепеченочных очагов | 0,81 (0,27–2,46) | 0,7033 | 0,92 (0,31–2,72) | 0,882 | 1 (0,55–1,84) | 0,996 |
| Число линий ПХТ | 1,28 (0,79–2,09) | 0,319 | 1,2 (0,69–2,08) | 0,527 | 1,17 (0,88–1,55) | 0,278 |
| Предшествовавшее локальное лечение | 0,84 (0,28–2,57) | 0,762 | 0,93 (0,29–2,92) | 0,895 | 1,4 (0,71–2,77) | 0,337 |
| Число метастазов | 1,54 (0,85–2,78) | 0,157 | 1,16 (0,63–2,11) | 0,632 | 1,2 (0,83–1,72) | 0,333 |
| Размер метастазов | 1,41 (1,06–1,87) | 0,0166 | 1,49 (1,05–2,13) | 0,0273 | 1,14 (0,91–1,42) | 0,259 |

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

Таблица 3. Результат однофакторного регрессионного анализа Кокса для ЛК.

| Параметр | HR (95% ДИ) | p |
|-------------------|------------------|---------|
| СОД | 0,88 (0,81–0,95) | 0,00087 |
| Число линий ПХТ | 1,52 (0,89–2,6) | 0,12877 |
| Число метастазов | 1,8 (1,01–3,22) | 0,04669 |
| Размер метастазов | 1,51 (1,07–2,12) | 0,01858 |

уменьшения числа фракций (рис. 1), однако влияния данного показателя на одногодичные показатели ОВ и ВБП отмечено не было.

Далее мы провели анализ между группами по размеру метастаза (ов): <2 см, 2–3 см и >3 см. Было установлено, что размер метастаза (ов) >3 см является значимым фактором риска для ЛК (HR=5.5, 95%ДИ=1.7–17.9, p=0.005) и ОВ (HR=3.8, 95%ДИ=1.3–11.7, p=0.02). Различия группы 2–3 см по сравнению с группой <2 см не были статистически значимыми. На рис. 2–3 представлены кривые Каплана–Майера для ЛК и ОВ в этих группах.

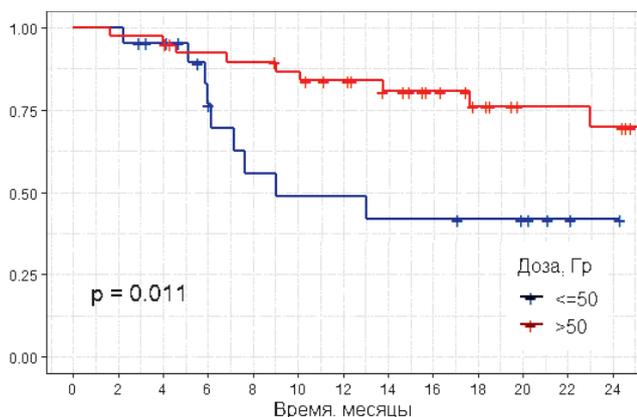


Рисунок 1. Зависимость локального контроля от СОД.

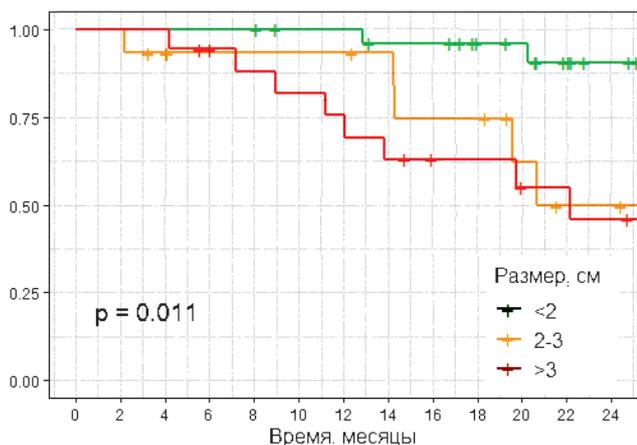


Рисунок 2. Зависимость общей выживаемости от размера метастазов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинированное лечение, включающее резекцию печени и лекарственное воздействие, является наиболее эффективным подходом для больных с резектабельными и потенциально резектабельными метастазами рака толстой кишки в печени. Другие виды локального лечения могут быть рекомендованы при наличии олигометастатического поражения печени с нерезектабельными метастазами или неоперабельности больного. Одним из таких методов является SBRT.

По данным проведенного нами ранее литературного поиска [11], в мире за последние 15 лет проведено не менее 20 когортных исследований, посвященных применению SBRT при олигометастазах рака толстой кишки в печень. Критерии включения для больных в большинстве исследований были схожи с применявшимися нами (до 5 очагов), что согласовывается с представлением о олигометастатической болезни [3]. Тем не менее, в исследовании Lee [12] и D'Avila Leite [13] были включены пациенты с 1–8 очагами.

В подавляющем большинстве исследований пациенты до проведения SBRT получали несколько линий ПХТ. В то же время, по данным крупного британского исследования Clerici и соавт. [14], ПХТ получили лишь 75% пациентов, а 2 и более линий ПХТ получили 55% больных, что существенно ниже показателей нашего исследования. В то же время изученная нами группа пациентов отличалась от представленной в литературе по частоте применения других методов локального контроля — 85% против 10–60% пациентов в зарубежных исследованиях. В ряде исследований [14,15] проводился анализ результатов лечения пациентов с контролируемыми внепеченочными очагами в легких, забрюшинных лимфоузлах или loco-регионарным рецидивом рака (от 20,8 до 53%).

Всем больным, включенным в исследования, проводили КТ-разметку и волюметрию печени, однако рекомендованная некоторыми исследователями [16] маркировка опухолей золотыми метками нами не использовалась. Лучевая

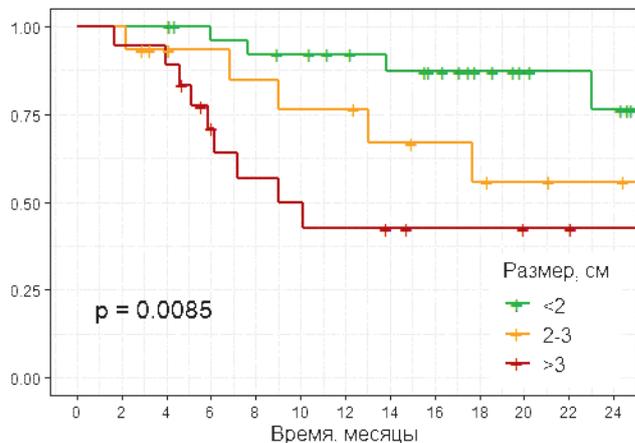


Рисунок 3. Зависимость локального контроля от размера метастазов.

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

терапия проводилась в соответствии с общими принципами проведения SBRT, различия методологического свойства не являлись определяющими. В нашей группе пациентов брюшная компрессия применялась у 24 (40%) больных, у остальных 36 (60%) пациентов процедура выполнялась с задержкой дыхания на вдохе под контролем системы RPM.

В большинстве проведенных исследований доза на очаг подводилась в 3 фракции с РОД 15–25 Гр, что согласовывалось с нашими данными, однако некоторые авторы, например, Ноуег и соавт. [17], применяли однократное лучевое воздействие 45 Гр за 1 фракцию.

В наиболее крупных исследованиях D'Avila Leite и соавт. [13] и Clerici и соавт. [14], включавших 217 и 104 больных, соответственно, не было отмечено токсичности 3 степени по CTCAE 5.0 и более. Наиболее часто после проведения SBRT отмечалась гастроинтестинальная токсичность, частота её развития составляла от 3 до 10%. Развитие специфической для лучевой терапии радиоиндуцированной печеночной недостаточности (RILD) отмечено тремя авторами: Mendez-Romero [18], Hoyer [17] и van der Pool [19] с частотой 2,7–10%. В нашем исследовании токсичности 3 ст. и выше отмечено не было, индуцированной лучевой терапией печеночной недостаточности также не выявлено. Летальности на фоне проведения лучевой терапии не было.

Исследователями достигнуты высокие показатели одностороннего локального контроля и односторонней общей выживаемости. Так, van der Pool и соавт. [19] в исследовании, включавшем 26 больных, сообщили о 100% одностороннем локальном контроле и 100% односторонней выживаемости, в то время как Ноуег и соавт. [18] достигли лишь 78% и 67%, соответственно, в исследовании из 52 больных. D'Avila Leite и соавт. [13] в 2019 г. представили результаты лечения 217 больных с 233 метастазами в печени. Следует отметить, что исследование характеризуется выраженной неоднородностью ввиду большого разброса по количеству

метастатических очагов в печени (1–8 очагов с медианой 1) и интенсивности лучевой терапии (СОД 16–60 Гр с медианой 45 Гр в 1–5 фракций с медианой 3 фракции). Были достигнуты показатели 75% локальный контроль и 75% односторонняя выживаемость при медиане общей выживаемости 27 мес., с чем согласуются результаты нашего исследования.

Также они в значительной мере схожи с результатами мета-анализа Petrelli и соавт. [20], которые в 2018 г. проанализировали результаты 118 исследований, включавших 656 больных. Однолетняя ОБ составила 67% (95% CI, 42,1–92,2), медиана ОБ — 31,5 месяца. Показатель одностороннего локального контроля составил 67% (95% CI, 43,8–90,2). Частота осложнений 3 степени и выше — 8,5%.

Большинством исследователей сделан вывод о достаточной эффективности и безопасности SBRT с тенденцией к повышению ее эффективности при эскалации дозы облучения и уменьшении размеров очагов. Тем не менее, по данной проблеме отсутствуют крупные рандомизированные исследования, что требует дальнейшего изучения методики SBRT для выработки оптимальных показаний и противопоказаний. Очевидным недостатком нашего исследования является его ретроспективный характер и малый объем выборки, однако мы считаем, что на основании уже полученных данных можно сделать выводы о безопасности методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стереотаксическая лучевая терапия — это эффективный и безопасный метод обеспечения локального контроля при олигометастатическом поражении печени при колоректальном раке в рамках комбинированного подхода к лечению. Необходимо проведение дальнейших контролируемых исследований для индивидуализации показаний к её применению и оптимизации методологии SBRT.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Марина В. Черных, к. м. н., заместитель директора по лечебной работе НИИ КиЭР 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

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: Igor_sagaidak@mail.ru

Дамир Г. Ищанов, врач-онколог ООО «ПЭТ-Технолоджи», Подольск, Россия, e-mail: kantoku89@gmail.com

Марат Р. Гарипов, врач-онколог ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: mar.gari2010@mail.ru

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-21-28

For citation: Moskalenko A. N., Chernykh M. V., Sagaidak I. V., Ishchanov D. G., Garipov M. R., Lyadov V. K. Experience with stereotactic radiation therapy for liver oligometastases of colorectal cancer. *Malignant Tumours*. 2022 ; 12 (2) : 21–28 (In Russ.)

EXPERIENCE WITH STEREOTACTIC RADIATION THERAPY FOR LIVER OLIGOMETASTASES OF COLORECTAL CANCER

A. N. Moskalenko¹, M. V. Chernykh^{2,3}, I. V. Sagaidak^{2,4}, D. G. Ishchanov⁵, M. R. Garipov¹, V. K. Lyadov^{1,4,6}¹ City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia⁴ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia⁵ PET-Technology LLC, Podolsk, Russia⁶ Novokuznetsk State Institute for the Advanced Medical Training, a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

Introduction: The problem of treating patients with unresectable liver metastases of colon cancer is currently far from being solved. One possible approach is the use of stereotactic body radiotherapy.

The purpose of this study was to evaluate the immediate and long-term results of stereotactic radiotherapy in patients with colorectal cancer and oligometastatic liver metastases.

Methods: This study was designed as a retro-prospective, open-label, controlled, non-randomized clinical trial. We assessed one-year local control, one-year overall survival, progression-free survival, and toxicity in 60 patients with oligometastatic liver disease from colorectal cancer who underwent stereotactic body radiotherapy, with median dose of 54 Gy.

Results: The median follow-up was 20,1 months. One-year local control (LC) was 73,7% (95% CI = 62,7–86,6%). One-year overall survival (OS) was 92,8% (95% CI = 86,3–99,9%), one-year progression-free survival (PFS) was 31,3% (95% CI = 21,1–46,4%) with a median of 8,1 months. Grade ≥ 3 toxicity was not noted. No cases of radiation-induced liver failure were observed. Radiation dose (HR = 0.88, 95% CI = 0.81–0.95, p = 0.00087), metastasis size (HR = 1.51, 95% CI = 1.07–2.12, p = 0.01858) and their number (HR = 1.8, 95% CI = 1.01–3.22, p = 0.04669) are significant risk factors for LC. Metastasis size > 3 cm is a significant risk factor for LC (HR = 5.5, 95% CI = 1.7–17.9, p = 0.005) and OS (HR = 3.8, 95% CI = 1.3–11.7, p = 0.02).

Conclusion: Stereotactic body radiotherapy is an effective and safe method of providing local control of oligometastatic liver metastases in colorectal cancer as part of a combined treatment approach. Further studies are required to individualize the indications for this treatment method.

Key words: stereotactic radiation therapy, colorectal cancer, oligometastatic liver disease

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Aleksey N. Moskalenko, Oncologist, Head of Operating Department, City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia, e-mail: mansurgkokod@gmail.com

Marina V. Chernykh, MD, PhD, Deputy Director for Clinical Affairs, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: dr.chernich@mail.ru

Igor V. Sagaidak, 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 Academician A. I. Savitsky Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia, e-mail: Igor_sagaidak@mail.ru

Damir G. Ishchanov, Oncologist, PET-Technology LLC, Podolsk, Russia, e-mail: kantoku89@gmail.com

Marat R. Garipov, Oncologist, City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia, e-mail: mar.gari2010@mail.ru

Vladimir K. Lyadov, MD, PhD, DSc, Head, Department of Oncology No. 4, City Clinical Oncological Hospital № 1, Associate Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A.I. Savitsky Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia, e-mail: vlyadov@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71 (3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. илл. 252 с. ISBN 978-5-85502-260-5.
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. Gold, J. S., Are, C., Kornprat, P., Jarnagin, W. R., Gönen, M., Fong, Y., et al. (2008). Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients *Ann Surg*, 247, 109–117.
7. 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.
8. Nordlinger, B., Van Cutsem, E., Rougier, P., Köhne, C. H., Ychou, M., Sobrero, A., et al. (2007). Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer*, 43, 2037–2045.
9. Llewelyn, R., Rogalskyi, V. Response evaluation criteria in solid tumors. Reference article, Radiopaedia. org. (accessed on 19 Mar 2022) <https://doi.org/10.53347/rID-19147>
10. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021 Jan;112 (1):90-92. English, Spanish. doi: 10.1016/j. ad. 2019.05.009. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32891586.
11. Москаленко А. Н. Лядов В. К., Сагайдак И. В. Черных М. В. Брицкая Н. Стереотаксическая лучевая терапия при олигометастазах колоректального рака в печень: обзор литературы. *Тазовая хирургия и онкология*. Том 12. (1) 2022г. DOI 17650/2686-9594-2022-12-1-00-00
12. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, Cummings B, Ringash J, Tse RV, Knox JJ, Dawson LA. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J ClinOncol*. 2009 Apr 1;27 (10):1585-91. doi: 10.1200/JCO. 2008.20.0600. Epub 2009 Mar 2. PMID: 19255313.
13. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for colorectal liver metastasis: Clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch Patient Registry. Pollyanna D'AvilaLeite, Andrew M. Gaya, Rachelle Marie Lanciano, Jun J. Yang, Oliver Blanck, Robert Urwin, Joanne N. Davis, and AnandMahadevan *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, e15040-e15040
14. Clerici E, Comito T, Franzese C, Di Brina L, Tozzi A, Iftode C, Navarra P, Mancosu P, Reggiori G, Tomatis S, Scorsetti M. Role of stereotactic body radiation therapy in the treatment of liver metastases: clinical results and prognostic factors. *StrahlentherOnkol*. 2020 Apr;196 (4):325-333. English. doi: 10.1007/s00066-019-01524-8. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31605163.
15. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, Navarra P, Fogliata A, Clerici E, Mancosu P, Reggiori G, Rimassa L, Torzilli G, Tomatis S, Santoro A, Cozzi L. 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 Mar;141 (3):543-53. doi: 10.1007/s00432-014-1833-x. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25245052.
16. Flamarique S, Campo M, Asín G, Pellejero S, Viúdez A, Arias F. Stereotactic body radiation therapy for liver metastasis from colorectal cancer: size matters. *ClinTranslOncol*. 2020 Dec;22 (12):2350-2356. doi: 10.1007/s12094-020-02375-x. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32488803

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

17. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, Ohlhuis L, Petersen J, Nellesmann H, Kiil Berthelsen A, Grau C, Aage-Engelholm S, Von der Maase H. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol.* 2006;45 (7):823-30. doi: 10.1080/02841860600904854. PMID: 16982546.
18. 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.
19. 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.
20. Petrelli F, Comito T, Barni S, Pancera G, Scorsetti M, Ghidini A; SBRT for CRC liver metastases. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-29-35

Цитирование: Левашов И. А., Яровой А. А., Яровая В. А., Булгакова Е. С. Оценка риска метастазирования при проведении «прогностической» тонкоигольной аспирационной биопсии увеальной меланомы. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (2) : 29-35

ОЦЕНКА РИСКА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ «ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ» ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ

И. А. Левашов, А. А. Яровой, В. А. Яровая, Е. С. Булгакова

ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация: Несмотря на широкое использование тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) увеальной меланомы (УМ) с прогностической целью, до сих пор высказываются сомнения в безопасности этой процедуры. При этом в отечественной литературе анализ таких данных не проводился, а среди зарубежных авторов по этой теме встречаются лишь единичные работы.

Цель: проведение анализа риска метастазирования у пациентов с УМ при проведении ТИАБ.

Были сформированы 2 группы пациентов: основная, где при проведении брахитерапии (БТ) одновременно выполняли ТИАБ (БТ+ТИАБ) (n=70), и контрольная, где проводилась только БТ (n=144).

Согласно полученным данным, вероятность возникновения метастазов в период 3-летнего наблюдения в обеих группах не имеет статистически значимой разницы (p=0,22 по точному критерию Фишера и p=0,11 по логарифмическому ранговому критерию при оценке выживаемости методом Каплана–Майера), относительный риск (RR) составил 1,43 (95% доверительный интервал от 0,79 до 2,24). Кроме того, не отмечалось статистически значимой разницы при оценке основных клинических исходов локального лечения, ассоциированных с ухудшением прогноза: степень регрессии опухоли (p=0,46), экстрасклеральный рост, необходимость проведения дополнительной брахитерапии (p=0,32) или вторичной энуклеации (p=0,99).

Отсутствие статистически значимой разницы в выживаемости пациентов в группах БТ и БТ+ТИАБ открывает перспективы для более масштабного применения ТИАБ у пациентов с УМ с прогностической целью.

Ключевые слова: офтальмоонкология, увеальная меланома, тонкоигольная аспирационная биопсия, прогнозирование, метастазы

ВВЕДЕНИЕ

Увеальная меланома (УМ) является одним из исключительных случаев в онкологической практике, когда диагноз устанавливается врачом-офтальмологом на основании клинических и инструментальных данных и, как правило, не требует цитологической или гистологической верификации, а проведение биопсии новообразования необходимо только в редких случаях с целью дифференциальной диагностики [1]. Такой подход обусловлен доступностью прямой визуализации опухоли с характерной офтальмоскопической картиной и специфическими данными дополнительных методов диагностики, а также вероятным риском возникновения осложнений, связанных главным образом с системной диссеминацией опухоли при проведении инвазивной диагностики.

Указанные факторы на протяжении длительного времени ограничивали применение биопсии УМ. Эта опухоль характеризуется крайне плохим прогнозом, обусловленным высокой частотой метастазирования и отсутствием эффективных методов лечения метастатической болезни. Пятилетняя выживаемость при УМ составляет около 80%, 10-летняя — 50–70% [2,3]. Несмотря на прогресс в разработке методов лечения первичной опухоли, высокий уровень локального контроля и множество предложенных методов лечения метастазов, показатели выживаемости не изменились за последние 50 лет [4,5].

Понимание особенностей метастазирования УМ принципиально изменилось с началом изучения ее молекулярно-генетических характеристик. Идентификация генетических факторов УМ позволяет не только формировать более точный прогноз для пациента, но и способствовать

Собственные исследования

раннему выявлению метастазов и разработке эффективной адъювантной терапии метастатической болезни [6]. С учетом органосохраняющей направленности в лечении УМ, получение материала для проведения молекулярно-генетического исследования возможно не только при хирургическом удалении опухоли, но и при лучевых методах лечения — в частности, при проведении брахитерапии (БТ) [4]. Среди многообразия методов получения материала опухоли основным является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ).

Несмотря на широкое использование ТИАБ в общемировой офтальмологической практике, до сих пор высказываются сомнения в безопасности этой процедуры. При этом в отечественной литературе анализ таких данных не проводился, а среди зарубежных авторов по этой теме встречаются лишь единичные работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное ретроспективное исследование проводилось по материалам из медицинского архива «МНТК „Микрохирургия глаза“ им. Федорова» пациентов, пролеченных в период 2013–2019 гг. За указанный срок пациентам с УМ было проведено 636 курсов БТ и 157 ТИАБ с прогностической целью.

Критериями включения в исследование являлись клинически установленный диагноз УМ и проведенная БТ в качестве первичного метода лечения, наличие на момент исследования актуальной информации о пациентах в архиве учреждения (по данным диспансерного наблюдения или, при отсутствии актуальной информации, по заключениям офтальмологов, терапевтов, онкологов или патологоанатомов, полученных через органы здравоохранения по месту жительства). Критериями исключения являлись установленная метастатическая болезнь до проведения локального лечения, УМ высотой менее 3 мм по данным В-сканирования, срок наблюдения менее 6 мес., эндовитреальные вмешательства в течение всего срока наблюдения, наличие более одного опухолевого очага и билатеральная УМ.

Анализ риска метастазирования проводился по типу «случай-контроль» и по методу Каплана–Майера. Для анализа выживаемости были сформированы 2 группы пациентов: основная, где при проведении брахитерапии (БТ) одновременно выполняли ТИАБ (БТ+ТИАБ) ($n=70$), и контрольная, где проводилась только БТ ($n=144$). За установленный срок наблюдения было выявлено 20 случаев метастазирования.

Офтальмологическая диагностика проводилась по данным остроты зрения (ОЗ), внутриглазного давления (ВГД), биомикроскопии, офтальмоскопии и инструментальных методов диагностики (ультразвукового исследования с определением локализации и размеров очага, а также вторичной отслойки сетчатки, и оптической когерентной томографии (ОКТ). Для выявления возможных метастазов использовались магнитно-резонансная томография (МРТ)

органов брюшной полости и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки.

БТ проводилась по стандартной хирургической технике офтальмоапликаторами с рутением-106. ТИАБ выполнялась с использованием модифицированных игл диаметром 25–30 G трансквитреальным (92%) или трансклеральным (8%) доступами по описанной ранее технологии [7].

На материале ТИАБ во всех случаях проводились цитологическое исследование с определением клеточного типа опухоли и молекулярно-генетическое исследование методами высокочувствительной мутационно-специфической ПЦР-РВ и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). В зависимости от полученных результатов формировались различные прогностические классы, что более подробно описано в предыдущих работах на эту тему [8–10].

В рамках диспансерного наблюдения проводились общий офтальмологический осмотр (биомикроскопия, офтальмоскопия, измерение ОЗ и ВГД), ультразвуковое исследование, контроль общеклинических обследований по заключению онколога, данным МРТ или УЗИ органов брюшной полости и КТ органов грудной клетки.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Google Sheets (Google LLC), Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft), MedCalc 19.2.6 (MedCalc Software Ltd) и GraphPad Prism 9.2.0 (GraphPad Software, LLC). Для оценки достоверности различий между количественными значениями двух выборок использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни; для сравнения качественных признаков — критерий χ^2 и критерий Фишера. Безрецидивную выживаемость (выживаемость до выявления метастазов) оценивали методом Каплана–Майера с проверкой значимости различий по логарифмическому ранговому критерию. Статистически достоверная разница между группами отсутствует, если $p > 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ статистической однородности по основным клиническим параметрам, которые влияют на развитие метастазов (возраст пациентов, высота и протяженность опухоли, юкстапапиллярная локализация, вовлечение цилиарного тела, экстрабульбарный рост), в группах БТ и БТ+ТИАБ указывает на отсутствие статистически значимых различий по всем указанным характеристикам (табл. 1).

Медиана срока наблюдения для группы БТ+ТИАБ составила 32 мес. (среднее — 32 мес., минимум — 10 мес., максимум — 51 мес.), медиана для группы БТ составила 65 мес. (среднее — 63, минимум — 8 мес., максимум — 99 мес.). Учитывая различия в сроках наблюдения, обусловленные тем, что лечение группы пациентов БТ+ТИАБ проводилось в период 2016–2019 гг, а пациентов из группы БТ в период 2013–2016 гг, анализ выживаемости проводили только в сроки 1, 2 и 3 лет.

Клинические данные по динамическому наблюдению за опухолью и необходимости дополнительного лечения

Таблица 1. Исходные клинические характеристики

| Показатель (среднее, σ , значения min и max) | БТ+ТИАБ (n=70) | БТ (n=144) | p | |
|---|---------------------|---------------------|----------|-------|
| Возраст (минимальный и максимальный), лет | 54±14 (10–81) | 57±13 (26–83) | 0,09* | |
| Пол, % мужчин и женщин | 27/73 | 39/61 | 0,08** | |
| Вовлечение цилиарного тела | 6 (9%) | 8 (6%) | 0,39* | |
| Юкстапапиллярная локализация | 14 (20%) | 21 (15%) | 0,38** | |
| Экстрасклеральный рост | 1 | 1 | 1,0*** | |
| Высота опухоли, мм | 5,3±1,7 (3,0–9,3) | 5,3±1,8 (3,0–9,7) | 0,89* | |
| Размер основания по наибольшему значению, мм | 12,0±2,3 (7,5–16,0) | 12,0±2,9 (7,3–18,5) | 0,66* | |
| Средняя поглощенная доза, Гр | на вершину | 138±16 | 150±17 | 1,0* |
| | на основании | 1139±485 | 1143±541 | 0,78* |

* — уровень значимости оценивался по критерию Манна–Уитни;

** — по критерию χ^2 ;

*** — по точному двустороннему критерию Фишера.

у пациентов, которым проводилась БТ или БТ+ТИАБ, представлены в табл. 2. В данный анализ были включены особенности локального лечения, влияющие на вероятность метастазирования УМ: экстрасклеральный рост, необходимость дополнительного лечения, вторичная энуклеация [11]. Анализ локальных осложнений, не влияющих на прогноз выживаемости, в данной работе не проводился.

За указанный срок наблюдения было выявлено 20 случаев метастазирования (в печени — в 17 случаях, в легких — в 2 случаях, множественные метастазы — в 1 случае), что составило группу «случаи»; группа «контроль» была представлена пациентами без метастазов (n=194). В группе пациентов, которым проводилась БТ+ТИАБ (n=70), число таких случаев насчитывало 9, в группе БТ (n=144) — 11. Таким образом, относительный риск (relative risk, RR) соста-

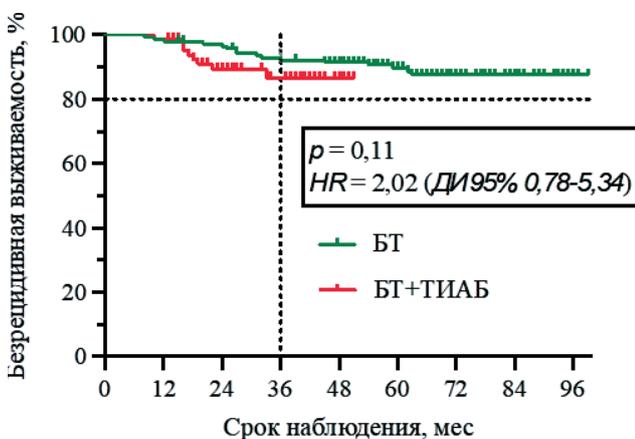


Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость пациентов с УМ в группах БТ и БТ+ТИАБ по методу Каплана–Майера (анализ выживаемости проводился в срок 36 мес.).

Таблица 2. Итоговые клинические характеристики

| Показатель (среднее, σ , значения min и max) | БТ+ТИАБ (n=70) | БТ (n=144) | p |
|---|----------------|------------|---------|
| Высота опухоли после лечения, мм | 2,4±1,2 | 2,3±1,3 | 0,65* |
| Степень регрессии, % | 54±19 | 56±18 | 0,46* |
| Экстрасклеральный рост | 0 | 0 | – |
| Дополнительное лечение (БТ), % | 4 (6%) | 16 (11%) | 0,32*** |
| Вторичная энуклеация, % | 3 (4%) | 8 (6%) | 0,99*** |

* — уровень значимости оценивался по критерию Манна–Уитни;

** — по критерию χ^2 ;

*** — по точному двустороннему критерию Фишера.

вил 1,43 (95% доверительный интервал от 0,79 до 2,24), $p = 0,22$ (точный критерий Фишера).

Безрецидивную выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера (рис. 1). Однолетняя безрецидивная выживаемость составила 97% в обеих группах, 2-летняя — 96% и 88% в группах БТ и БТ+ТИАБ, соответственно, 3-летняя — 92% и 85%, соответственно. Статистически значимая разница в выживаемости между группами отсутствовала в период 3-летнего наблюдения ($p=0,11$; HR 2,02 (ДИ95% 0,78–5,34)).

ОБСУЖДЕНИЕ

Механическое повреждение опухолевых сосудов при проведении биопсии связано с теоретическим увеличением риска метастазирования первичного очага [12]. В общей онкологической практике ТИАБ используется для диагностики новообразований практически любой локализации, при этом риск диссеминации опухоли в результате этой процедуры считается минимальным [1]. В то же время биопсия меланомы, как кожи, так и сосудистой оболочки глаза, на протяжении длительного времени рассматривалась как потенциально опасная процедура ввиду высокого метастатического потенциала этих опухолей. В случае кожной меланомы смена парадигмы произошла благодаря результатам крупных исследований, в которых было показано отсутствие различий в выживаемости при различных типах биопсии (эксцизионной или инцизионной, [13,14]).

Первые упоминания о ТИАБ злокачественных внутриглазных новообразований относятся к 1950 годам, однако в то время подобные процедуры имели исключительно диагностический характер [15]. В реальной клинической практике для подтверждения диагноза УМ биопсия требуется крайне редко [16]. По данным Collaborative Ocular Melanoma Study, более 99% энуклеированных по поводу УМ глаз впоследствии получали подтверждение диагноза по данным гистологического исследования, что указывает на высокую чувствительность и специфичность неинвазивной диагностики [17]. Прогнозирование риска метастазирования УМ длительное время осуществлялось только на материале энуклеа-

Собственные исследования

ции, однако в связи с выраженной органосохраняющей тенденцией в лечении этого заболевания, потребовалась разработка соответствующих технологий биопсии УМ, позволяющих получить материал опухоли при сохранении глаза [18].

Одним из первых крупных исследований, в которых ТИАБ проводилась с прогностической целью, стала работа Char D.H. et al., где аспирационный материал служил основой для определения клеточного типа УМ [15]. Что более важно, в этой работе авторы впервые провели анализ выживаемости пациентов, которым проводилась БТ с ТИАБ (в 90% случаев транссклерально), в сравнении с пациентами, которым проводилась только БТ при среднем сроке наблюдения 4 года. После стандартизации по возрасту, размерам и локализации опухоли относительный риск (RR, relative risk) составил $0,988 \pm 0,255$, что свидетельствовало об отсутствии влияния ТИАБ на возникновение метастазов УМ. В более поздней работе McCannel et al. сравнили выживаемость пациентов с УМ «средних» размеров (высота 3–8 мм), которым была проведена БТ и транссклеральная ТИАБ на базе их учреждения (Калифорнийский университет), с 5-летней выживаемостью пациентов с опухолями аналогичных размеров по результатам исследования

COMS при среднем сроке наблюдения в $31,7 \pm 15,0$ мес в изучаемой когорте — выживаемость составила 14% и 13%, соответственно [19,20]. К недостаткам данной работы стоит отнести сравнение двух когорт пациентов из разных исследований. Наиболее актуальное исследование системной безопасности было проведено авторами из Дании с самой крупной выборкой в 1637 пациентов [12]. Согласно полученным данным, не было обнаружено статистически значимого увеличения отношения рисков (hazard ratio, HR) при анализе общей смертности (HR 1,07, ДИ 95% 0,89–1,26, $p=0,47$) и специфической смертности (HR 1,11, ДИ 95% 0,89–1,39, $p=0,35$).

По данным нашего исследования, вероятность возникновения метастазов в обеих группах не имеет статистически значимой разницы при оценке по точному критерию Фишера ($p=0,22$), показатель RR составил 1,43 (95% доверительный интервал от 0,79 до 2,24) при максимальном сроке наблюдения в 36 мес. Анализ выживаемости по Каплану–Майеру в период 3 лет также продемонстрировал отсутствие статистически значимой разницы в выживаемости двух групп пациентов ($p=0,11$; HR = 2,02 (ДИ 95%, 0,78–5,34)). Полученные результаты согласуются с данными зарубежной литературы (рис. 2). Трехлетний срок наблюдения является критически важ-

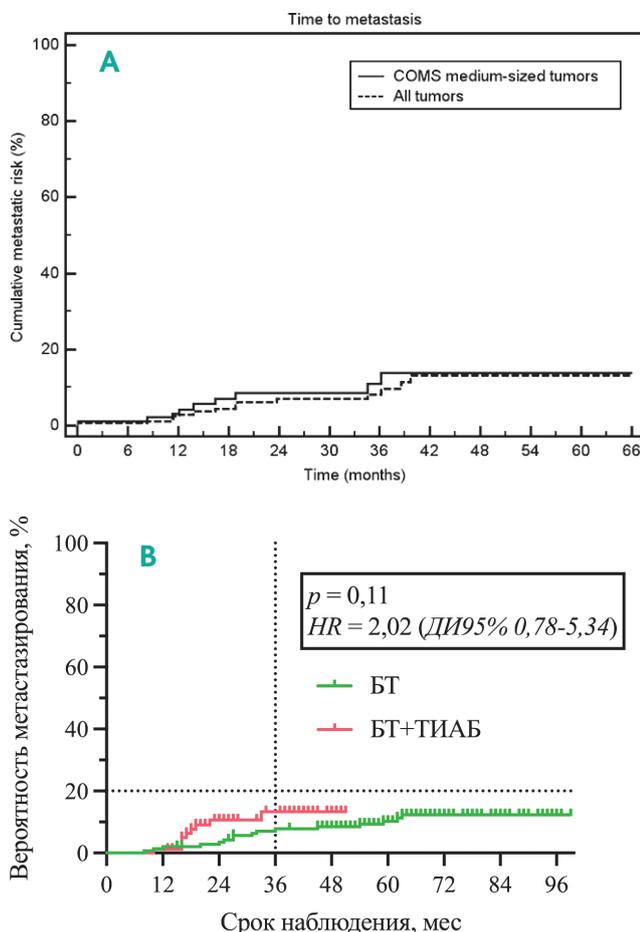


Рисунок 2. Метастазирование УМ по данным различных исследований: (А) сравнение метастазирования УМ по данным McCannel et al. и COMS №14; (Б) Bagger et al. (оранжевая пунктирная линия — специфическая смертность пациентов с биопсией УМ, синяя пунктирная — без биопсии); (В) собственные данные.

ным для оценки риска метастазирования, пик которого приходится именно на этот период [2,4].

Стоит отметить, что в группе БТ+ТИАБ по результатам молекулярно-генетического исследования пациентам с плохим прогнозом был рекомендован более частый режим мониторинга метастатической болезни посредством контрольных МРТ органов брюшной полости и КТ органов грудной клетки, что могло повлиять на более ранние сроки выявления метастазов в этой группе в сравнении с группой БТ. В то же время на протяжении первого года наблюдения в обеих группах отмечались лишь единичные случаи метастазирования, частоту которых, однако, можно было бы ожидать на более высоком уровне в том случае, если бы ТИАБ увеличивала риски диссеминации опухоли. Кроме того, пациенты, получившие дополнительную консультацию по прогнозу заболевания, вероятно, могут иметь более настороженное отношение к своему здоровью и чаще быть склонными следовать корректному протоколу мониторинга, что также могло повлиять на более частое выявление метастазов у этой группы пациентов.

Понимание процессов роста первичной опухоли и метастазов позволяет оптимизировать лечение и последующий мониторинг онкологических заболеваний. В качестве одного из базовых показателей для оценки этих процессов используется время удвоения опухоли. При изучении времени удвоения УМ у пациентов с метастатической болезнью, авторы пришли к выводу, что большинство микрометастазов возникают в течение 5 лет еще до обнаружения первичного очага и проведения соответствующего лечения [21]. Это объясняет случаи выявления метастазов в ближайшие сроки (до 6 мес.) вне зависимости от проведенного первичного локального лечения — в комбинации с ТИАБ или без.

Продолженный рост опухоли и экстрасклеральный рост являются важными факторами, влияющими на вероятность метастазирования УМ [11]. Анализ частоты этих осложнений и итоговой степени регрессии опухоли являются важными составляющими в оценке риска метастазирования. По нашим данным, статистически значимая разница в динамике регрессии опухоли между группами с биопсией и без нее отсутствовала ($p=0,46$). Аналогичные данные в мировой литературе не представлены. Также

отсутствовала статистически значимая разница в необходимости вторичной энуклеации между двумя группами (4–6%, $p=0,99$), что соотносится с данными крупнейшего исследования из Дании, где вторичная энуклеация потребовалась в 7% [12]. Ни в одной группе не были зафиксированы случаи экстрасклерального роста опухоли, что также согласуется с данными крупнейших исследований ТИАБ УМ [12,19].

Ограничениями данного исследования являются его ретроспективный и нерандомизированный характер, различные сроки наблюдения в группах сравнения, обусловленные тем, что лечение этих пациентов проводилось в разные временные периоды, а также затруднительной оценкой статистической мощности проведенного исследования. Большинство ограничений связаны со сравнительно небольшим объемом выборки, обусловленным редкостью патологии (встречается примерно в 6–8 случаях на миллион среди европеоидной расы) и невозможностью в настоящее время проведения молекулярно-генетического тестирования, которое является непосредственной целью ТИАБ, в счет бюджетных средств, а также тем фактом, что не каждый пациент имеет потребность в таком исследовании. Представленные данные являются первой оценкой выживаемости пациентов, которым проводилась ТИАБ в отечественной практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение «прогностической» тонкоигольной аспирационной биопсии при брахитерапии не связано со статистически значимым увеличением риска метастазирования увеальной меланомы ($p=0,22$ по критерию Фишера и $p=0,11$ по логарифмическому ранговому критерию при оценке выживаемости методом Каплана–Майера) и влиянием на основные клинические исходы локального лечения, ассоциированные с ухудшением прогноза: степень регрессии опухоли ($p=0,46$), экстрасклеральный рост, необходимость проведения дополнительной брахитерапии ($p=0,32$) или вторичной энуклеации ($p=0,99$).

Отсутствие статистически значимой разницы в выживаемости пациентов в группах БТ и БТ+ТИАБ открывает перспективы для более масштабного применения ТИАБ у пациентов с УМ с прогностической целью.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Илья А. Левашов, врач-офтальмолог, аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии, ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: mesmerizz3d@gmail.com

Андрей А. Яровой, д. м. н., заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии, ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: yarovoyaa@yandex.ru

Вера А. Яровая, к. м. н., врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии, ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: verandreevna@gmail.com

Евгения С. Булгакова, к. м. н., врач-офтальмолог, заведующая отделением офтальмоонкологии и радиологии, ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: evg-bulgakova@yandex.ru

Собственные исследования

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-29-35

For citation: Levashov I. A., Yarovoi A. A., Yarovaya V. A., Bulgakova E. S. Metastatic risk of prognostic fine-needle aspiration biopsy in uveal melanoma patients. *Malignant Tumours*. 2022 ; 12 (2) : 29–35 (In Russ.)**METASTATIC RISK OF PROGNOSTIC FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN UVEAL MELANOMA PATIENTS**

I. A. Levashov, A. A. Yarovoi, V. A. Yarovaya, E. S. Bulgakova

S. N. Fedorov NMRC "MNTK 'Eye Microsurgery'", Moscow, Russia

Abstract: Despite the widespread use of fine-needle aspiration biopsy (FNAB) of uveal melanoma (UM) for prognostic purposes, there are still doubts about the safety of this procedure. No analysis of such data can be found in domestic literature, and foreign authors have published only a few papers on this issue.

The purpose of this study is to analyze the risk of metastasis in patients with UM during FNAB.

Two groups of patients were formed: the main group, where FNAB was performed during brachytherapy (BT) (BT + FNAB) (n = 70), and the control group, where only BT was performed (n = 144).

According to the obtained data, the probability of metastases during a 3-year follow-up period did not significantly differ between the two groups (p = 0.22 by Fisher's exact test and p = 0.11 by log-rank test when assessing survival using the Kaplan–Meier method), the relative risk (RR) was 1.43 [95% CI 0.79 to 2.24]. In addition, there was no significant difference in the main clinical outcomes of local treatment associated with worse prognosis: the degree of tumor regression (p = 0.46), extrascleral growth, the need for additional brachytherapy (p = 0.32) or secondary enucleation (p = 0.99).

The absence of a significant difference in patient survival between the BT and BT + FNAB groups opens up prospects for a more extensive use of FNAB in patients with UM for prognostic purposes.

Keywords: ocular oncology, uveal melanoma, fine-needle aspiration biopsy, prognosis, metastases

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ilya A. Levashov, Ophthalmologist, Postgraduate Student of the Department of Ophthalmic Oncology and Radiology, S. N. Fedorov NMRC "MNTK 'Eye Microsurgery'", Moscow, Russia, e-mail: mesmerizz3d@gmail.com

Andrey A. Yarovoi, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Ophthalmic Oncology and Radiology, S. N. Fedorov NMRC "MNTK 'Eye Microsurgery'", Moscow, Russia, e-mail: yarovoyaa@yandex.ru

Vera A. Yarovaya, MD, PhD, Ophthalmologist of the Department of Ophthalmic Oncology and Radiology, S. N. Fedorov NMRC "MNTK 'Eye Microsurgery'", Moscow, Russia, e-mail: verandreevna@gmail.com

Evgeniya S. Bulgakova, MD, PhD, Ophthalmologist, Head of the Department of Ophthalmic Oncology and Radiology, S. N. Fedorov NMRC "MNTK 'Eye Microsurgery'", Moscow, Russia, e-mail: evg-bulgakova@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Midena E., Parrozzani R. Biopsies in Uveal Melanoma // *Current Concepts in Uveal Melanoma*. 2011. P. 81–95.
2. Kaliki S., Shields C., Shields J. Uveal melanoma: Estimating prognosis // *Indian Journal of Ophthalmology*. 2015. Vol. 63, № 2. P. 93.
3. Radivoyevitch T., Zabor E. C., Singh A. D. Uveal melanoma: Long-term survival // *PLOS ONE*. 2021. Vol. 16, № 5. P. e0250939.
4. Singh A. D., Turell M. E., Topham A. K. Uveal Melanoma: Trends in Incidence, Treatment, and Survival // *Ophthalmology*. 2011. Vol. 118, № 9. P. 1881–1885.
5. Саакян С. В., Ширина Т. В. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой // *Опухоли головы и шеи*. 2012. № 2.
6. Яровая В. А. и др. Прогностическое значение клеточного типа увеальной меланомы // *Архив патологии*. 2021. Вып. 83, № 4. С. 14.

7. Яровой А. А. и др. Тонкостенная игла для биопсии внутриглазных новообразований и способ выбора угла среза рабочего конца иглы: Патент №2020109301. 2020.
8. Яровая В. А. и др. Молекулярное тестирование увеальной меланомы. Находки // Современные технологии в офтальмологии. 2018. № 4. С. 297–299.
9. Van den Bosch T. et al. Higher Percentage of FISH-Determined Monosomy 3 and 8q Amplification in Uveal Melanoma Cells relate to Poor Patient Prognosis // Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2012. Vol. 53, № 6. P. 2668.
10. Martin M, Maßhöfer L, Temming P et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. // Nat Genet. 2013. Vol. 45, № 8. P. 933–936.
11. Gallie B. L. et al. Local Recurrence Significantly Increases the Risk of Metastatic Uveal Melanoma // Ophthalmology. 2016. Vol. 123, № 1. P. 86–91.
12. Bagger M. M. Intraocular biopsy of uveal melanoma Risk assessment and identification of genetic prognostic markers // Acta Ophthalmologica. 2018. Vol. 96. P. 1–28.
13. Martin R. C. G. et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? // The American Journal of Surgery. 2005. Vol. 190, № 6. P. 927–932.
14. Molenkamp B. G. et al. Non-Radical Diagnostic Biopsies Do Not Negatively Influence Melanoma Patient Survival // Annals of Surgical Oncology. 2007. Vol. 14, № 4. P. 1424–1430.
15. Char D. H. et al. Irradiated Uveal Melanomas: Cytopathologic Correlation With Prognosis // American Journal of Ophthalmology. 1996. Vol. 122, № 4. P. 509–513.
16. Chattopadhyay C. et al. Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between // Cancer. 2016. Vol. 122, № 15. P. 2299–2312.
17. Accuracy of Diagnosis of Choroidal Melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study // Archives of Ophthalmology. 1990. Vol. 108, № 9. P. 1268.
18. Frizziero L. et al. Uveal Melanoma Biopsy: A Review // Cancers. 2019. Vol. 11, № 8. P. 1075.
19. McCannel T. A., Chang M. Y., Burgess B. L. Multi-Year Follow-up of Fine-Needle Aspiration Biopsy in Choroidal Melanoma // Ophthalmology. 2012. Vol. 119, № 3. P. 606–610.
20. Development of Metastatic Disease After Enrollment in the COMS Trials for Treatment of Choroidal Melanoma // Archives of Ophthalmology. 2005. Vol. 123, № 12. P. 1639.
21. Eskelin S. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea Tumor progression before and after treatment // Ophthalmology. 2000. Vol. 107, № 8. P. 1443–1449.

Клинические случаи

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-36-44

Цитирование: Бяхова М.М., Семенова А.Б., Галкин В.Н., Хомушку Ч.В., Зодьбинова А.Э., Макарова М.В. и соавт. Злокачественное новообразование молочной железы в составе синдрома Коудена. Злокачественные опухоли 2022 ; 12 (2) : 36–44

ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОСТАВЕ СИНДРОМА КОУДЕНА

М.М. Бяхова¹, А.Б. Семенова¹, В.Н. Галкин¹, Ч.В. Хомушку¹, А.Э. Зодьбинова¹, М.В. Макарова², Е.Е. Баранова^{2,3}, О.В. Сагайдак², Д.К. Черневский², М.С. Беленикин², А.А. Криницына², М.В. Воронцова⁴, Н.А. Бодунова⁵, А.М. Данишевич⁵, И.Е. Хатьков⁵, Д.А. Дегтерев⁵, Т.И. Янова⁵

¹ ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва, Россия

² ООО «Эвоген», Москва, Россия

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

⁴ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

Аннотация: Синдром Коудена характеризуется наличием множественных гамартром с высоким риском развития доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы, молочной железы, почек и эндометрия. Риск развития рака молочной железы у пациентов с синдромом Коудена в течение жизни составляет 85%, при этом средний возраст постановки диагноза составляет от 38 до 46 лет. Диагностические критерии синдрома Коудена установлены Международным консорциумом по синдрому Коудена (ICC) и Американской ассоциацией онкологов (NCCN) и подвергаются регулярному пересмотру, однако диагностика синдрома Коудена по-прежнему затруднена ввиду разнообразия фенотипических особенностей и клинических признаков заболеваний. В то же время, анализ генетических вариантов, ассоциированных с синдромом Коудена, не является стандартом обследования при диагностике рака молочной железы.

Цель: Продемонстрировать выявление методом полногеномного секвенирования наследственных опухолевых синдромов, клиническим проявлением которых могут быть злокачественные новообразования молочной железы, на примере синдрома Коудена.

Материалы и методы: В статье описан клинический случай пациентки 37 лет с нормальным интеллектом и фенотипом, структурными поражениями щитовидной железы (многоузловой зоб), обратившейся по поводу рака молочной железы. В рамках научного исследования с целью выявления клинически значимых генетических вариантов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, применен метод полногеномного секвенирования.

Клинический случай: В статье представлен краткий обзор литературы, посвященный клинической характеристике синдрома Коудена, и показаний для молекулярной диагностики. Описан клинический случай пациентки Р., 37 лет, которая проходила лечение в ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ» в 2021 г. по поводу рака молочной железы. С учетом диагностированного в возрасте до 50 лет злокачественного новообразования молочной железы пациентка включена в научный проект по проведению полногеномных исследований в рамках приказа Департамента Здравоохранения г. Москвы № 69 от 01.02.2021 «Об организации проведения онкогенетических исследований в городе Москве», по результатам генетического исследования выявлен патогенный вариант гена PTEN, ассоциированный с синдромом Коудена.

Вывод: Применение полногеномного секвенирования позволяет выявлять наследственные опухолевые синдромы, клиническим проявлением которых могут быть злокачественные новообразования молочной железы.

Ключевые слова: синдром Коудена, PTEN-ассоциированный рак молочной железы, полногеномное секвенирование.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Коудена (гамартромный синдром) характеризуется наличием множественных гамартром с высоким риском развития доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы, молочной железы, почек

и эндометрия. Заболевание связано с генетическими мутациями в гене PTEN [1]. Предполагаемая его распространенность — 1 на 200000–250000 человек, наследуется по аутосомно-доминантному типу [2]. Другие известные состояния, возникающие при мутациях гена PTEN включают в себя синдром Баннаяна–Райли–Рувалькабы [3],

синдром избыточного сегментарного липоматоза с артериовенозной мальформацией и эпидермальным невусом (SOLAMEN — segmental overgrowth lipomatosis arteriovenous malformation epidermal nevus) [4], болезнь Лермитта–Дюкло [5] и синдром аутизма-макроцефалии [6].

Согласно международной онлайн-базе данных менделевского наследования у человека (OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man) [7] фенотип пациентов с синдромом Коудена может быть представлен следующими признаками: ожирение, прогрессирующая макроцефалия, потеря слуха, катаракта, миопия, микростомия, высокое небо, бороздчатый язык, воронкообразные деформации грудной клетки, сколиоз, кифоз, множественные кожные изменения, внутричерепные венозные аномалии развития, неврологические, эндокринологические и иммунологические симптомы, а также различные неоплазии.

Чаще всего у пациентов с синдромом Коудена встречается сочетание макроцефалии с кожно-слизистыми поражениями, такими как папилломы полости рта, трихолеммозы и акральные кератозы — до 90% пациентов имеют один или несколько перечисленных признаков [8]. Нарушения развития костной ткани помимо макроцефалии могут приводить к образованию высокого арочного неба и сколиоза. Более 85% пациентов имеют поражения желудочно-кишечного тракта с гамартomatозными полипами [1].

Трудность диагностики синдрома Коудена состоит в большом разнообразии клинических признаков у пораженных индивидуумов. Показана вариабельность фенотипов даже в пределах одной семьи. Вариабельность внутрисемейной экспрессии может наблюдаться в проявлениях аутистического спектра у одного или нескольких членов семьи, в то время как у других проявляется более классический фенотип [9]. Диагностические критерии синдрома Коудена впервые установлены Международным консорциумом по синдрому Коудена (ICC) в 1996 г. до идентификации гена PTEN и возможности молекулярного подтверждения клинического диагноза [10]. Критерии в основном были основаны на клиническом опыте при диагностике отдельных случаев. Самая большая серия клинических случаев синдрома Коудена на тот момент включала 21 пациента [11].

Чаще всего синдром Коудена обусловлен герминальными мутациями гена PTEN. Ген PTEN расположен в 10q22–23 и является геном-супрессором опухолевого роста, его соматические мутации определены в различных типах опухолей, а герминальные ассоциированы с высоким риском развития злокачественных новообразований. По данным разных исследователей, в зависимости от популяционных особенностей частота носительства герминальных мутаций гена PTEN у пациентов с фенотипом синдрома Коудена варьирует от 11% до 61% [2,12].

Современный диагностический алгоритм включает оценку сочетания больших критериев (гамартомы Лермитта–Дюкло (болезнь Лермитта–Дюкло), карцинома щитовидной железы, макроцефалия, рак молочной железы) и малых (опухоли или пороки развития мочепо-

вой системы, липомы, фибромы, умственная отсталость, фиброзно-кистозная болезнь молочной железы, гамартомы желудочно-кишечного тракта, поражения щитовидной железы, слизистых оболочек, ладонно-подошвенный кератоз) [13,15] (табл. 1). Клинически диагноз синдрома Коудена ставится при наличии у пациента 3-х или более больших критериев, которые должны включать макроцефалию, гамартомы Лермитта–Дюкло или желудочно-кишечные гамартомы, или 2 больших и 3 малых критерия.

Для педиатрической практики также описаны клинические диагностические критерии синдрома Коудена, которые должны включать макроцефалию (>97,5-го перцентиля) и, по крайней мере, один из следующих признаков: аутизм, желудочно-кишечные полипы, дерматологические признаки и сосудистые признаки, такие как артериовенозные мальформации [14].

Выявление носителей мутации важно для обеспечения эффективного каскадного скрининга — поэтапной идентификации обладателей мутации в семье. На первом этапе проводится клиническая оценка наличия заболевания у членов семьи, а при высоком риске заболевания проводится второй этап — молекулярно-генетическое исследование с целью подтверждения диагноза. Институтом геномной медицины, являющимся частью Кливлендской клиники, разработан онлайн-калькулятор для оценки риска носительства мутации гена PTEN у конкретного пациента (<http://www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore/>). Оценка риска доступна как для взрослых, так и для детей.

Таблица 1. Клинические диагностические критерии синдрома Коудена, принятые NCCN, 2021 г.

| Большие критерии | Малые критерии | |
|--|--|--|
| Рак молочной железы | Расстройство аутистического спектра | |
| Рак эндометрия (эпителиальный) | Рак толстой кишки | |
| Рак щитовидной железы (фолликулярный рак) | Гликогенные акантозы пищевода | |
| Гамартомы желудочно-кишечного тракта (включая ганглионевромы, но исключая гиперпластические полипы, ≥ 3) | Липомы | |
| Гамартомы Лермитта–Дюкло (взрослые) | Умственная отсталость ($IQ \leq 75$) | |
| Макроцефалия (≥ 97 перцентиль) | Почечно-клеточный рак | |
| Макулярная пигментация головки полового члена | Липоматоз яичек | |
| Множественные кожно-слизистые поражения (любое из следующих): <ul style="list-style-type: none"> Множественные трихолеммозы (≥ 3, подтверждено как минимум одной биопсией) Акральный кератоз (≥ 3 ладонно-подошвенных кератотических ямок и/или акральных гиперкератозных папул) Невриномы слизистых оболочек (≥ 3) Папилломы полости рта (особенно на языке и деснах), множественные (≥ 3), подтвержденные биопсией или диагностированные дерматологом | Рак щитовидной железы (папиллярный или фолликулярный вариант папиллярного) | |
| | | Структурные поражения щитовидной железы (например, аденома, многоузловой зоб) |
| | | Сосудистые аномалии/пороки развития (включая множественные венозные аномалии развития) |

Клинические случаи

Гамартомы, характерные для синдрома Коудена, могут поражать любой орган и подвергаться злокачественной трансформации. У пациентов с синдромом Коудена повышен риск развития злокачественных новообразований молочной железы, щитовидной железы, эндометрия, почки, увеличивающийся пропорционально возрасту [16]. Примерно у 40% пациентов также повышен риск развития повторного злокачественного новообразования той же или другой локализации [17].

При патогенных вариантах PTEN у женщин нередко встречаются фиброзно-кистозная болезнь и фиброаденомы. При этом увеличение риска развития рака молочной железы наблюдается примерно с 30 лет и достигает 80% после 60 лет [16]. Описаны единичные случаи возникновения рака молочной железы у мужчин с патогенными вариантами PTEN [18,19].

Синдром Коудена может сопровождаться возникновением лейомиомы матки и кист яичников, вызывая нарушения менструального цикла. Риск развития рака эндометрия повышается с 25 лет и достигает 30% к 60 годам [16]. Риск развития рака щитовидной железы в детском возрасте <5%, риск развития в течение жизни — до 30%, при этом часто встречаются доброкачественные новообразования щитовидной железы — зоб, кисты и аденомы [16]. Риск рака прямой кишки и рака почек у пациентов к 40 годам достигает 9% и 34%, соответственно [16]. Меланома встречается примерно у 5% пациентов. Самый ранний случай диагностики меланомы, описанный в литературе, зафиксирован у пациента в возрасте 3 лет [14].

В статье представлен клинический случай пациентки с раком молочной железы, обусловленным синдромом Коудена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Описан клинический случай пациентки 37 лет с нормальным интеллектом и фенотипом, структурными поражениями щитовидной железы (многоузловой зоб), обратившейся по поводу рака молочной железы. Учитывая молодой возраст пациентки, заподозрено наличие наследственного

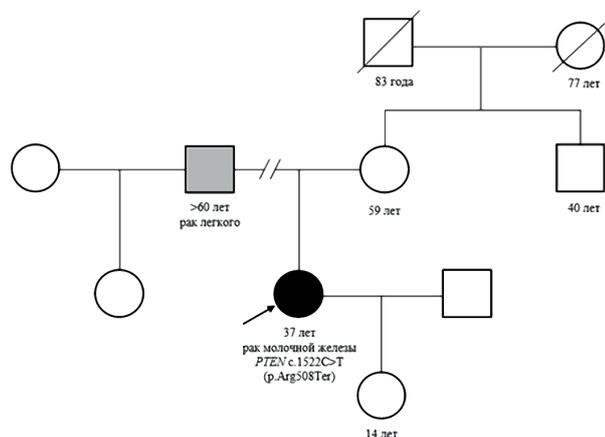


Рисунок 1. Родословная семьи Р.

опухолевого синдрома. Пациентка включена в научный проект по проведению полногеномных исследований в рамках приказа Департамента Здравоохранения г. Москвы № 69 от 01.02.2021 «Об организации проведения онкогенетических исследований в городе Москве». С целью выявления клинически значимых генетических вариантов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, использовался метод полногеномного секвенирования ДНК, полученной из лимфоцитов периферической крови пациентки с использованием реагентов и оборудования производства MGI (Китай). Оценка популяционных частот выявленных вариантов проведена на основе данных gnomAD (Genome aggregation database). Оценка клинической значимости выявленных вариантов проводилась с использованием специализированных баз данных (OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man, Cancer Genome Interpreter — Identification of therapeutically actionable genomic alterations in tumors, NCBI — National Center for Biotechnology Information, VarSome — The Human Genomics Community, ACMG — American College of Medical Genetics and Genomics) и данных научной литературы. Генетические варианты, классифицированные по различным критериям как нейтральные (доброкачественные, вероятно доброкачественные), в заключение по результатам научного исследования не включались. Клинически значимые варианты, выявленные по результатам полногеномного секвенирования, валидированы методом секвенирования по Сэнгеру. Патогенность выявленного варианта оценена в соответствии с критериями ACMG.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Р., 37 лет, проходила лечение в ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ» («ГКОб № 1 ДЗМ») в 2021 г. При поступлении предъявляла жалобы на уплотнение в правой молочной железе.

Осмотрена врачом-генетиком. При осмотре фенотип пациентки без особенностей, объем головы соответствует половозрастной норме — 54 см (норма для женщин 50–57 см).

Семейный анамнез:

У отца пробанда диагностирован рак легкого в возрасте после 60 лет.

Пробанд имеет дочь 14 лет, беременность протекала без особенностей, роды срочные (плановое кесарево сечение). При рождении у ребенка выявлены полное двустороннее незаращение неба, расщелина верхней губы, патология почек (?), деформация костей черепа (в 3 года диагноз снят). По словам матери ребенок развивается согласно возрасту.

Родословная семьи пациентки представлена на рис. 1.

Анамнез заболевания

Со слов пациентки 03.04.2021 г. самостоятельно обнаружила новообразование в правой молочной железе. В медицинском центре были выполнены

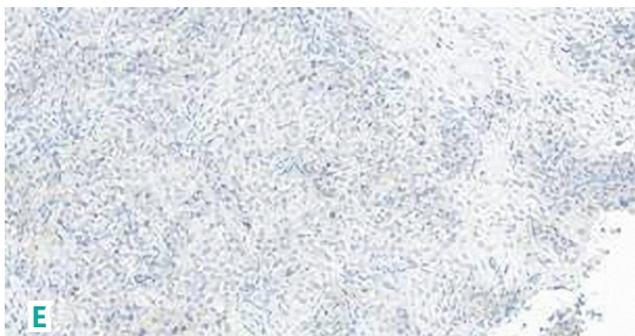
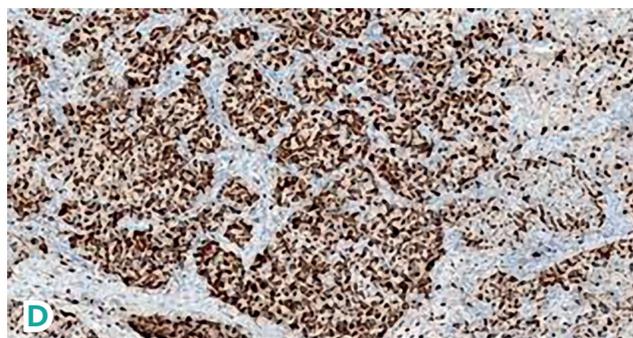
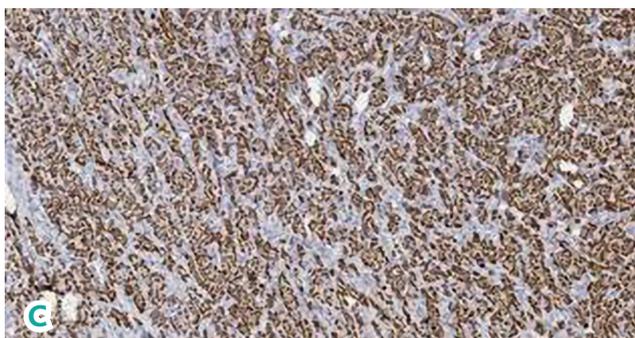
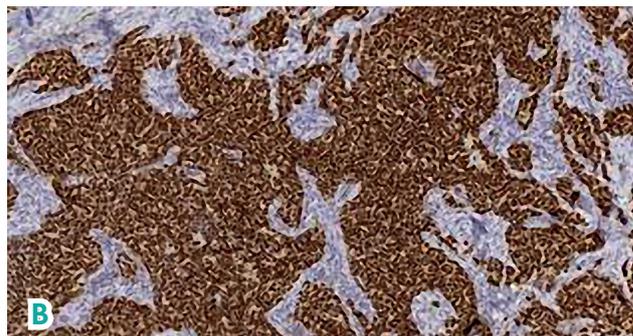
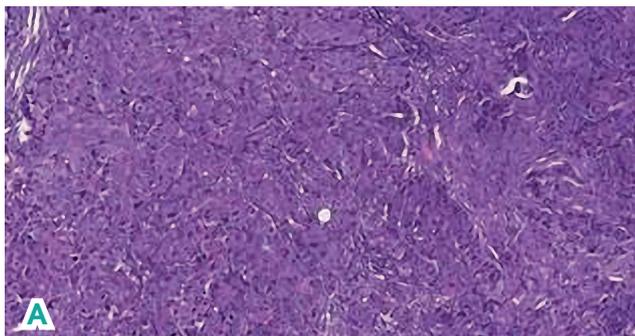


Рисунок 2. Инвазивная карцинома молочной железы.

А) Гематоксилин/эозин (ув. 77,2 ×); **В)** Рецепторы эстрогена (ув. 77,2 ×); **С)** Рецепторы прогестерона (ув. 77,2 ×); **Д)** Ki6780% (ув. 16,3 ×); **Е)** Her2/neu (ув. 25,1 ×).

ультразвуковое исследование (УЗИ) и тонкоигольная аспирационная биопсия. По результатам цитологического исследования заподозрен рак молочной железы, в связи с чем пациентка была направлена в поликлинику «ГКОБ № 1 ДЗМ» для проведения комплексного обследования. По данным маммографии от 09.04.2021 г., в правой молочной железе определялась тень образования с четким ровным контуром, размером 2,0 × 1,6 см. Визуализировались единичные кальцинаты. Аксиллярный лимфатический узел визуализировался частично с края снимка, уплотненный, размером 1,8 × 1,0 см, в видимой части аксиллярная область без особенностей. По данным УЗИ молочных желез от 09.04.2021 г.: в правой молочной железе в верхненаружном квадранте почти подкожно на 22 часах лоцировалось гипоэхогенное образование с неровным контуром размером 1,8 × 1,5 см; в нижненаружном квадранте определялось гипоэхогенное образование овальной формы с четким ровным кон-

туром размером 1,9 × 1,0 см с анэхогенными включениями (фиброаденома?). Проведена трепан-биопсия образований.

Гистологическое исследование трепан-биоптатов от 13.04.2021 г.

Левая молочная железа: морфологическая картина более соответствует склерозирующему аденозу. Правая молочная железа: 1) образование в нижненаружном квадранте, морфологическая картина соответствует фиброаденоме; 2) образование в верхненаружном квадранте, морфологическая картина соответствует инвазивной протоковой карциноме правой молочной железы. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование от 21.04.2021 г.: рецепторы эстрогена — 8 баллов, рецепторы прогестерона — 8 баллов, Her2/neu — негативный, Ki67—80% (см. рис. 2). Установлен клинический диагноз: Рак правой молочной железы IIA ст., cT1N1M0G2, люминальный B тип, Her2/neu — негативный.

Клинические случаи

Обзорная маммография в двух проекциях молочных желез (диагностическая) от 09.04.2021 г

Заключение: BIRADS-4b справа, BIRADS-2 слева. Rg-картина умеренно выраженной диффузной фиброзно-кистозной мастопатии обеих молочных желез. Фиброаденома (?), susp. рак молочной железы справа. Гиперплазия (?) аксиллярного л/узла справа.

УЗИ молочных желез от 09.04.2021 г.

Заключение: Susp. BI (ВНК) mam dex; Фиброаденома? Susp BI (ВНК) mam dex; УФКМ? (Susp. BI) слева. Крупная киста слева. Метастаз в аксиллярный л/у справа. Категория BI-RADS правая железа: 5. Категория BI-RADS левая железа: 4B.

Результаты компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с контрастированием от 12.04.2021 г.

КТ-картина узловых образований молочных желез, susp. раковой молочной железы, лимфаденопатия аксиллярных лимфоузлов справа. Очаговые изменения в легких трудно интерпретировать с учетом мелких размеров очагов и отсутствием патогномичных признаков. Рекомендован КТ контроль в динамике. Узловой зоб — консультация эндокринолога.

Заключение УЗИ надключичных, подмышечных лимфоузлов, УЗИ органов брюшной полости, малого таза от 09.04.2021 г.

Эхографическая картина измененных лимфоузлов надключичных областей справа и слева, susp. метастаз в подмышечный лимфоузел справа. Эхографическая картина диффузных изменений паренхимы печени (susp. очаговая жировая инфильтрация в печени?) и поджелудочной железы. Деформации желчного пузыря. Эхографическая картина фолликулярных кист (?) левого яичника.

Цитологическое исследование узлового образования в левой доле щитовидной железы от 21.04.2021 г.

Нетоксический преимущественно клеточный зоб. Система Bethesda по оценке цитологии щитовидной железы: диагностическая категория II — доброкачественный процесс.

Была проведена субтотальная радикальная резекция правой молочной железы с одномоментной маммопластикой широчайшей мышцей спины 04.05.2021 г.

Результаты гистологического исследования операционного материала

Инфильтративная протоковая карцинома правой молочной железы, высокой степени злокачественности, G3, сумма баллов 9 (3+3+3) по Ноттингемской системе, с протоковой карциномой *in situ* солидного и папиллярного строения; максимальный размер опухолевого узла 17 мм. Строма хорошо выражена, с участками гиалиноза. TILs ~5%. Безэндоваскулярной (V0), с эндолимфатической инвазией (L1) и периневральной инвазией (Pn1). Края резекции интактны. ICD-O-3 M8500/3, pT1c (V0), (L1), (Pn1), (R0).

Результаты иммуногистохимического исследования

Суррогатный молекулярно-генетический подтип: люминальный B тип, HER2-негативный

Данные дополнительных обследований

Общий, биохимический анализ крови, общий анализ мочи — без патологии. Электрокардиограмма (ЭКГ) — без выраженных изменений.

Согласно приказу Департамента здравоохранения г. Москвы № 69 от 01.02.2021 «Об организации проведения онкогенетических исследований в городе Москве» пациентка Р. соответствовала критериям отбора включения в исследование: наличие первичного злокачественного новообразования (рак молочной железы) и возраст до 50 лет (37 лет на момент обследования). В рамках научного проекта предложено проведение полногеномного секвенирования.

Методом полногеномного секвенирования (платформа DNBSEQ-T7, безамплификационный протокол подготовки библиотек ДНК, длина чтения 2 × 150 п. н. о, средняя глубина прочтения 38 ×) проведен поиск герминальных клинически значимых генетических вариантов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями.

В ходе исследования выявлен ранее описанный патогенный вариант нуклеотидной последовательности гена PTEN NC_000010.11: g. 87961095C>T (GRCh38. p13 chr10), NM_001304717.5: c. 1522C>T (p. Arg508Ter), (dbSNP: rs121909231) в гетерозиготном состоянии. Выявленный генетический вариант (OMIM: 601728.0021) ассоциирован с развитием наследственного опухолевого синдрома (синдром Коудена, OMIM 158350) [20]. Носительство генетического варианта подтверждено валидационным исследованием (секвенирование по Сэнгеру): на проанализированном участке гена PTEN, включающем 9 экзон, обнаружен вариант с. 1522C>T в позиции 87961095 на 10 хромосоме в гетерозиготном состоянии (см. рис. 3).

Других клинически значимых генетических вариантов, соответствующих критериям поиска, не обнаружено.

По результатам обследования пациентке рекомендовано провести молекулярно-генетическое тестирование на наличие выявленного варианта у родственников I–II степени родства.

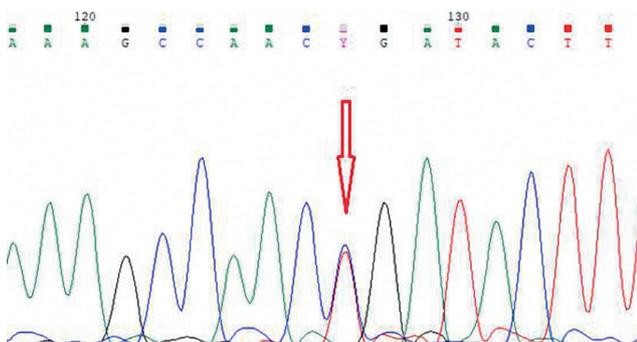


Рисунок 3. Результаты секвенирования по Сэнгеру.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Коудена или синдром множественной гамартозии характеризуется наличием множества доброкачественных поражений различных органов. Также этот синдром связан с предрасположенностью к некоторым злокачественным новообразованиям, в том числе к раку молочной железы.

Описанные клинические диагностические критерии синдрома Коудена как для взрослых, так и для детей не обладают 100% чувствительностью и специфичностью из-за широкого клинического полиморфизма заболевания. В представленном клиническом случае у пациентки 37 лет диагностирован рак правой молочной железы, гистологический тип люминальный В, Her2/неу-негативный. При обследовании найдены еще несколько узловых изменений в молочных железах: один узел в правой молочной железе соответствовал фиброаденоме, а узел в левой молочной железе — склерозирующему аденозу. Кроме того, у пациентки выявлены кисты в щитовидной железе и левом яичнике. Обследование врача-генетика: нормальный фенотип.

С учетом диагностики заболевания в возрасте 37 лет, пациентке предложено пройти полногеномное секвенирование в рамках приказа Департамента здравоохранения г. Москвы № 69 от 01.02.2021 «Об организации проведения онкогенетических исследований в городе Москве», в ходе

которого выявлен патогенный вариант в гене PTEN, ранее описанный при синдроме Коудена.

Представленный клинический случай может быть интересен для врачей-специалистов, консультирующих пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы. С учетом повышенного риска развития злокачественных новообразований другой локализации пациентке могут быть рекомендованы ежегодные дополнительные обследования: УЗИ щитовидной железы, трансвагинальное УЗИ, биопсия эндометрия, колоноскопия, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография почек. Детям пациентки в возрасте до 18 лет показана консультация врача-генетика с проведением молекулярно-генетического тестирования мутации гена PTEN, а также наблюдение врачей-специалистов при ее подтверждении [21].

ВЫВОД

Использование расширенных методов генетического тестирования в качестве тестов первой линии при подозрении на наследственный опухолевый синдром позволило поставить этиологический диагноз пациентке с неполной клинической картиной синдрома Коудена, рекомендовать дальнейшее наблюдение и обследование родственников I и II степени родства.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мария М. Бяхова, к. м. н., заведующая лабораторией генетики Центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: biakhovamm@mail.ru

Анна Б. Семенова, д. м. н., заведующая Центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва, Россия

Всеволод Н. Галкин, д. м. н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва, Россия

Чинчи В. Хомушку, врач-лабораторный-генетик лаборатории генетики Центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва, Россия

Айса Э. Зодьбинова, врач-лабораторный-генетик лаборатории генетики Центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва, Россия

Мария В. Макарова, врач-генетик, врач-онколог, руководитель направления «Онкогенетика» ООО «Эвоген», Москва, Россия, e-mail: makarova@evogenlab.ru

Елена Е. Баранова, к. м. н., врач-генетик, медицинский директор ООО «Эвоген», доцент кафедры медицинской генетики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: baranova@evogenlab.ru

Олеся В. Сагайдак, к. м. н., руководитель научно-медицинского отдела ООО «Эвоген», Москва, Россия, e-mail: sagaydak@evogenlab.ru

Денис К. Черневский, эксперт по клиническому секвенированию ООО «Эвоген», Москва, Россия, e-mail: chernevskiy@evogenlab.ru

Максим С. Беленикин, к. т. н., заведующий лабораторией и директор по науке и развитию ООО «Эвоген», Москва, Россия, e-mail: belenikin@evogenlab.ru

Анастасия А. Криницина, к. б. н., заместитель заведующего лабораторией ООО «Эвоген», Москва, Россия, e-mail: krinitsina@evogenlab.ru

Клинические случаи

Мария В. Воронцова, к. м. н., детский эндокринолог, ведущий научный сотрудник отделения детской тиреодологии, репродуктивного и соматического развития в ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: maria.v.vorontsova@mail.ru.

Наталья А. Бодунова, к. м. н., врач-гастроэнтеролог, заведующая Центром персонализированной медицины, ГБУЗ г. Москвы «Московский Клинический Научно-практический центр имени А.С. Логина ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: n.bodunova@mknc.ru

Анастасия М. Данишевич, врач-генетик Центра персонализированной медицины, ГБУЗ г. Москвы «Московский Клинический Научно-практический центр имени А.С. Логина ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: a.danishevich@mknc.ru

Игорь Е. Хатьков, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор ГБУЗ г. Москвы «Московский Клинический Научно-практический центр имени А.С. Логина ДЗМ», главный внештатный специалист-онколог Департамента здравоохранения Москвы, заведующий кафедрой факультетской хирургии лечебного факультета МГМСУ, i.hatkov@mknc.ru

Татьяна И. Янова, врач-генетик в ГБУЗ г. Москвы «Московский Клинический Научно-практический центр имени А.С. Логина ДЗМ», Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-36-44

For citation: Byakhova M. M., Semenova A. B., Galkin V. N., Homushku C. V., Zod»binova A. E., Makarova M. V. et al. Breast cancer as part of cowden syndrome. Malignant Tumors. 2022 ; 12 (2) : 36–44 (In Russ.)

BREAST CANCER AS PART OF COWDEN SYNDROME

M. M. Byakhova¹, A. B. Semenova¹, V. N. Galkin¹, C. V. Homushku¹, A. E. Zod»binova¹, M. V. Makarova², E. E. Baranova^{2,3}, O. V. Sagaydak², D. K. Chernevskiy², M. S. Belenikin², A. A. Krinitsina², M. V. Vorontsova⁴, N. A. Bodunova⁵, A. M. Danishevich⁵, I. E. Khatkov⁵, D. A. Degterev⁵, T. I. Yanova⁵

¹ City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russia

² Evogen LLC, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

⁵ Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russia

Abstract: Cowden syndrome is a rare disease characterized by multiple hamartomas and increased breast, thyroid, kidney and uterine neoplasm risk. The lifetime breast cancer risk for patients with Cowden syndrome is 85 %, with an average age of diagnosis between 38 and 46 years. The diagnostic criteria for Cowden syndrome have been established by the International Cowden Consortium (ICC) and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), and are regularly revised, but the diagnosis of Cowden syndrome remains difficult due to the variety of phenotypic and clinical features of the disease. At the same time, the genetic variants associated with Cowden syndrome analysis is not a standard for patients with breast cancer.

Objective: To demonstrate the non-BRCA hereditary breast cancer detection using whole genome sequencing on the Cowden syndrome clinical case example.

Materials and methods: The article describes a clinical case of a 37-year-old female patient with breast cancer, normal intelligence and phenotype, structural abnormalities of the thyroid gland (multinodular goiter). Whole genome sequencing was used to identify clinically significant genetic variants associated with hereditary tumor syndromes.

Clinical case: The article presents a brief literature review on the clinical presentation of Cowden syndrome and indications for its molecular diagnosis. Also, the presented clinical case describes patient R., 37 years old female with breast cancer, who underwent treatment in the City Clinical Oncological Hospital № 1 of the Moscow City Health Department in 2021. The patient was fully examined and enrolled in the whole genome sequencing project under the Order № 69 of Moscow Healthcare Department dated February 1, 2021 «Oncogenetic research organization in Moscow». The results revealed a pathogenic variant in the PTEN gene, previously associated with Cowden syndrome.

Conclusion: The use of whole genome sequencing allows to identify hereditary tumor syndromes, the clinical manifestation of which may be breast cancer.

Keywords: Cowden syndrome, PTEN-associated breast cancer, whole genome sequencing

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Mariya M. Byakhova, MD, PhD, Head of the Genetics Laboratory, Center for Pathological Anatomical Diagnostics and Molecular Genetics, City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russia, e-mail: biakhovamm@mail.ru

Anna B. Semenova, MD, PhD, DSc, Head of the Center for Pathological Diagnosis and Molecular Genetics, City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russia

Vsevolod N. Galkin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief of Medicine, City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russia

Chinchi V. Homushku, Laboratory Geneticist, Genetics Laboratory, Center for Pathological Diagnosis and Molecular Genetics, City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russia

Aisa E. Zod»binova, Laboratory Geneticist, Genetics Laboratory, Center for Pathological Diagnosis and Molecular Genetics, City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russia

Maria V. Makarova, Geneticist, Oncologist, Head of Oncology Genetics, Evogen LLC, Moscow, Russia, e-mail: makarova@evogenlab.ru

Elena E. Baranova, MD, PhD, Geneticist, Medical Director of Evogen LLC, Associate Professor of the Department of Medical Genetics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, e-mail: baranova@evogenlab.ru

Olesya V. Sagaydak, MD, PhD, Head of the Scientific and Medical Department, Evogen LLC, Moscow, Russia, e-mail: sagaydak@evogenlab.ru

Denis K. Chernevsky, Clinical Sequencing Expert, Evogen LLC, Moscow, Russia, e-mail: chernevskiy@evogenlab.ru

Maxim S. Belenikin, MD, PhD chemistry, Head of the Laboratory and Director for Science and Development, Evogen LLC, Moscow, Russia, e-mail: belenikin@evogenlab.ru

Anastasia A. Krinitsyna, MD, PhD biol., Deputy Head of the Laboratory, Evogen LLC, Moscow, Russia, e-mail: krinitsina@evogenlab.ru

Maria V. Vorontsova, MD, PhD, Pediatric Endocrinologist, Leading Researcher, Department of Pediatric Thyroidology, Reproductive and Somatic Development, National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia, e-mail: maria.v.vorontsova@mail.ru

Natalya A. Bodunova, MD, PhD, Gastroenterologist, Head of the Center for Personalized Medicine, Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russia, e-mail: n.bodunova@mknc.ru

Anastasia M. Danishevich, Geneticist, Center for Personalized Medicine, Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russia, e-mail: a.danishevich@mknc.ru

Igor E. Khatkov, MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov, Chief Freelance Specialist-Oncologist of the Moscow Department of Health, Head of the Department of Faculty Surgery, Medical Faculty of the Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, e-mail: i.hatkov@mknc.ru

Tatiana I. Yanova, Geneticist, Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Garofola C, Jamal Z, Gross GP. Cowden Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 17, 2021.
2. Nelen MR, Kremer H, Konings IB, Schoute F, van Essen AJ, Koch R, Woods CG, Fryns JP, Hamel B, Hoefsloot LH, Peeters EA, Padberg GW. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet.* 1999 Apr;7 (3):267-73. doi: 10.1038/sj. ejhg. 5200289. PMID: 10234502
3. Lachlan KL, Lucassen AM, Bunyan D, Temple IK. Cowden syndrome and Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. *J Med Genet.* 2007;44 (9):579-585. doi:10.1136/jmg. 2007.049981
4. Caux F, Plauchu H, Chibon F, et al. Segmental overgrowth, lipomatosis, arteriovenous malformation and epidermal nevus (SOLAMEN) syndrome is related to mosaic PTEN nullizygosity. *Eur J Hum Genet.* 2007;15 (7):767-773. doi:10.1038/sj. ejhg. 5201823

Клинические случаи

5. Zhou XP, Marsh DJ, Morrison CD, et al. Germline inactivation of PTEN and dysregulation of the phosphoinositide-3-kinase/Akt pathway cause human Lhermitte – Duclos disease in adults. *Am J Hum Genet.* 2003;73 (5):1191-1198. doi:10.1086/379382
6. Butler MG, Dasouki MJ, Zhou XP, et al. Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. *J Med Genet.* 2005;42 (4):318-321. doi:10.1136/jmg.2004.024646
7. OMIM Entry - # 158350 - COWDEN SYNDROME 1; CWS1. Omim. org. <https://www.omim.org/entry/158350>. Published 2021. Accessed August 20, 2021
8. Nieuwenhuis, M. H., Kets, C. M., Murphy – Ryan, M. et al. Cancer risk and genotype–phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Familial Cancer* 13, 57–63 (2014). <https://doi.org/10.1007/s10689-013-9674-3>
9. Leslie NR, Longy M. Inherited PTEN mutations and the prediction of phenotype. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;52:30-38. doi:10.1016/j.semcdb.2016.01.030
10. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, Coulon V, Goldstein AM, van Reen MM, Easton DF, Eeles RA, Hodgson S, Mulvihill JJ, Murday VA, Tucker MA, Mariman EC, Starink TM, Ponder BA, Ropers HH, Kremer H, Longy M, Eng C. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet.* 1996 May;13 (1):114-6. doi: 10.1038/ng0596-114. PMID: 8673088
11. Starink TM, van der Veen JPW, Arwert F, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet.* 1986;29 (3):222–233.
12. sou HC, Teng DH, Ping XL, Brancolini V, Davis T, Hu R, Xie XX, Gruener AC, Schragger CA, Christiano AM, Eng C, Steck P, Ott J, Tavtigian SV, Peacocke M. The role of MMAC1 mutations in early-onset breast cancer: causative in association with Cowden syndrome and excluded in BRCA1-negative cases. *Am J Hum Genet.* 1997 Nov;61 (5):1036-43. doi: 10.1086/301607. PMID: 9345101; PMCID: PMC1716044.
13. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105 (21):1607-1616. doi:10.1093/jnci/djt277
14. Tan MH, Mester J, Peterson C, et al. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3,042 probands. *Am J Hum Genet.* 2011;88 (1):42–56.
15. National Comprehensive Cancer Network. Cowden Syndrome/PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (Version 2.2021). Available online: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics__bop.pdf (accessed on 14 April 2021)
16. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012 Jan 15;18 (2):400-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2283. PMID: 22252256; PMCID: PMC3261579.
17. Ngeow J, Stanuch K, Mester JL, Barnholtz – Sloan JS, Eng C. Second malignant neoplasms in patients with Cowden syndrome with underlying germline PTEN mutations. *J Clin Oncol.* 2014;32 (17):1818-1824. doi:10.1200/JCO.2013.53.6656
18. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet.* 2001;38 (3):159-164. doi:10.1136/jmg.38.3.159
19. Hagelstrom RT, Ford J, Reiser GM, et al. Breast Cancer and Non-Hodgkin Lymphoma in a Young Male with Cowden Syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63 (3):544-546. doi:10.1002/pbc.25796
20. VarSome. Varsome.com. <https://varsome.com/variant/hg38/rs121909231?annotation-mode=germline>. Published 2021. Accessed July 5, 2021.
21. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. 2001 Nov 29 [updated 2021 Feb 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301661.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-45-51

Цитирование: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Измайлов А.А., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А. и соавт. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (2) : 45–51

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОМБИНАЦИЕЙ НИВОЛУМАБА С КАБОЗАНТИНИБОМ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, А.А. Измайлов^{1,2}, Ш.И. Мусин¹, И.А. Меньшикова², В.С. Чалов³, Н.И. Султанбаева¹, Д.О. Липатов²

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

² ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

³ ООО «Центр ПЭТ-Техноджи», Уфа, Россия

Резюме: По данным GLOBOCAN, в 2018 году зарегистрировано около 18 миллионов новых случаев рака и 9,6 миллионов смертей от злокачественных новообразований во всем мире. Почечно-клеточный рак представляет собой опухоль, характеризующуюся потерей гена VHL, и эта потеря приводит к усилению ангиогенеза. Возможности применения иммуноонкологических и антиангиогенных препаратов значительно улучшили результаты лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Исследование III фазы CheckMate 9ER посвящено сравнению эффективности и безопасности комбинации ниволумаба с кабозантинибом и сунитиниба в терапии первой линии пациентов со светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком. Преимущества комбинации ниволумаба и кабозантиниба в сравнении с сунитинибом в отношении отсутствия прогрессирования, общей выживаемости и частоты объективных ответов в целом были одинаковыми в подгруппах, включая группу риска по IMDC, экспрессию опухолевого PD-L1 и наличие или отсутствие метастатического поражения костной ткани. Приведено клиническое наблюдение лечения пациента с метастатическим почечно-клеточным раком. В настоящее время пациенту на протяжении 12 месяцев продолжается терапия кабозантинибом и ниволумабом, сохраняется частичный ответ. Переносимость терапии удовлетворительная, спектр нежелательных явлений соответствует таковому в клиническом исследовании.

Ключевые слова: почечноклеточный рак, ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы контрольных точек, кабозантиниб, ниволумаб.

ВВЕДЕНИЕ

По данным GLOBOCAN, в 2018 году зарегистрировано около 18 миллионов новых случаев рака и 9,6 миллионов смертей от злокачественных новообразований во всем мире [1]. В Республике Башкортостан в 2020 году взято на учет 407 пациентов с вновь установленным диагнозом рака почки, что ниже, чем в предыдущем году — 559. Снижение этого показателя, безусловно, связано с пандемией COVID-19 [2]. По Приволжскому федеральному округу заболеваемость почечноклеточным раком (ПКР) в Республике Башкортостан находится на 4 месте после Республики Татарстан, Нижегородской области, Самарской области. На конец 2020 года в Республике Башкортостан на учете находилось 5094 пациентов с этим диагнозом. Из них 3164 (62,1%) пациентов состоят на учете более 5 лет. Диагноз подтвержден морфологически у 85,3% (81,4%) больных. Одногодичная летальность составила 14,9% (средний показатель по Приволжскому федеральному округу — 15,0%) [3].

Таргетные препараты превосходят традиционные химиотерапевтические по селективности, эффективности и безопасности, действуя на определенные мишени, принимают участие в предотвращении метастазирования. Ингибиторы тирозинкиназ прочно вошли в онкологическую практику и в настоящее время применяются при многих онкологических заболеваниях.

ПКР представляет собой опухоль, характеризующуюся инактивацией гена VHL, что приводит к усилению ангиогенеза [4]. Возможности применения иммуноонкологических и антиангиогенных препаратов значительно улучшили результаты лечения пациентов с метастатическим ПКР [4–6]. Клинические преимущества у пациентов с прогрессирующим ПКР наблюдались при применении схем, которые включают различные комбинации ингибиторов контрольных точек, антиангиогенные препараты и препараты, блокирующие сигнальную трансдукцию [7–13].

Кабозантиниб (низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ) и ниволумаб (ингибитор контрольных точек)

Клинические случаи

одобрены для лечения распространенного ПКР. В исследованиях продемонстрировано, что они улучшают общую выживаемость (ОВ) при монотерапии мПКР в исследованиях III фазы и отдельных наблюдениях [14–20]. Кабозантиниб ингибирует тирозинкиназы, участвующие в пролиферации опухолевых клеток, неоваскуляризации и регуляции иммунных клеток, включая MET, рецептор фактора роста 1 (VEGF-R1) посредством VEGF-R3 и семейство киназ TAM (TYRO3, AXL и MER) и обладает иммуномодулирующими свойствами, противодействующими индуцированной опухолью иммуносупрессией, которая может усилить ответ на ингибирование иммунных контрольных точек [21–23].

Исследование III фазы CheckMate 9ER посвящено сравнению эффективности и безопасности комбинации ниволумаба с кабозантинибом и сунитиниба в терапии первой линии пациентов со светлоклеточным мПКР. В исследовании включались пациенты с ранее не леченным светлоклеточным мПКР, с любым прогнозом IMDC и статусом по Карновскому не менее 70 [24–26].

Всего с сентября 2017 г. по май 2019 г. 651 пациент был рандомизирован в 125 центрах в 18 странах; 323 пациента в группу ниволумаба и кабозантиниба и 328 пациентов в группу сунитиниба. Из них 22,4% имели IMDC благоприятный риск, 57,8% — промежуточный риск, а 19,8% — неблагоприятный. Экспрессия PD-L1 более 1% отмечена у 25,5% пациентов, 74,5% имели менее 1%. Характеристики пациентов на исходном уровне были репрезентативными для популяции с ранее не леченным распространенным мПКР. Основной причиной прекращения исследуемой терапии было прогрессирование заболевания.

При медиане наблюдения за ОВ 18,1 мес. (диапазон от 10,6 до 30,6 мес.) медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 16,6 мес. (95% доверительный интервал ДИ от 12,5 до 24,9) при применении ниволумаба в комбинации с кабозантинибом и 8,3 мес. (95% ДИ от 7,0 до 9,7) в группе сунитиниба. Ниволумаб в сочетании с кабозантинибом продемонстрировал лучшие результаты в ВБП перед сунитинибом. Комбинация ниволумаба с кабозантинибом также имела значительное преимущество в ОВ по сравнению с сунитинибом. Вероятность ОВ через 12 месяцев составила 85,7% (95% ДИ от 81,3 до 89,1) с ниволумабом плюс кабозантиниб и 75,6% (95% ДИ от 70,5 до 80,0) в группе сунитиниба (коэффициент риска смерти 0,60; 98,89% ДИ от 0,40 до 0,89; $P=0,001$) [27].

В приведенном ниже клиническом наблюдении продемонстрирован первый опыт терапии мПКР в республике Башкортостан комбинацией ниволумаба и кабозантиниба. При выборе терапии первой линии у данного пациента мы руководствовались в первую очередь клиническими рекомендациями и данными рандомизированных исследований. Выбор терапии в настоящее время весьма разнообразен и представляет собой субъективное и потенциально предвзятое мнение экспертов-участников. Это подчеркивает сложность этой проблемы: наличие

нескольких вариантов лечения с одинаковым уровнем доказательности усложняет принятие индивидуального решения о лечении в реальных условиях. Рекомендации медицинских сообществ считаются стандартом лечения. Однако они могут не быть перенесены на всех пациентов, наблюдаемых в повседневной практике из-за различных причин, в том числе сопутствующий патологии, предпочтения пациента, доступности препаратов [28,29].

Клинический случай

Пациент Ч., 1967 г. р., в 2016 году оперирован по поводу опухоли левой почки по экстренным показаниям в городской клинической больнице. Пациенту выполнена нефрэктомия слева и установлен диагноз рака левой почки стадии I–T1bN0M0. Гистологически констатирован светлоклеточный почечноклеточный рак. Пациент находился на диспансерном наблюдении до апреля 2021 года, когда при плановом прохождении компьютерной томографии была выявлена опухоль легкого.

В условиях Республиканского клинического онкологического диспансера проведено обследование, включая методы инструментальной диагностики. По данным МРТ головного мозга очаговой патологии не выявлено. По данным сцинтиграфии выявлено метастатическое поражение костей.

По данным КТ ОГК — картина метастатических конгломератов внутригрудных лимфоузлов, на фоне которых не исключается первичный рак нижней доли правого легкого, перибронхиально-узловой формы. КТ ОБП: состояние после нефрэктомии слева, диффузные изменения поджелудочной железы. КТ-картина метастаза в L5 позвонок с инвазией остистой мышцы. Очаг остеосклероза в 1 ребре справа.

С учетом неоднозначной картины, не позволяющей исключить первично-множественный рак, пациенту произведено ПЭТ/КТ всего тела. По результату ПЭТ/КТ — состояние после нефрэктомии слева в 2016 году, конгломераты увеличенных внутригрудных лимфоузлов, в S6 правого легкого — субплевральный очаг без регистрации активности, ателектаз в S9, S10 правого легкого, литический метастаз в дужке L5 позвонка с распространением в перивертебральные мягкие ткани слева (рис. 1, а, б).

Пациенту произведена бронхоскопия, выявлены признаки метастатического поражения базальных бронхов нижнедолевого бронха справа, главного бронха слева, средостенных лимфатических узлов (рис. 2, а, б). С целью верификации диагноза и подтверждения прогрессии ПКР произведена биопсия метастатических лимфатических узлов средостения посредством фибробронхоскопии, диагноз метастазов почечноклеточного рака подтвержден.

На момент начала системной терапии мПКР по шкале IMDC пациент относился к группе умеренного про-

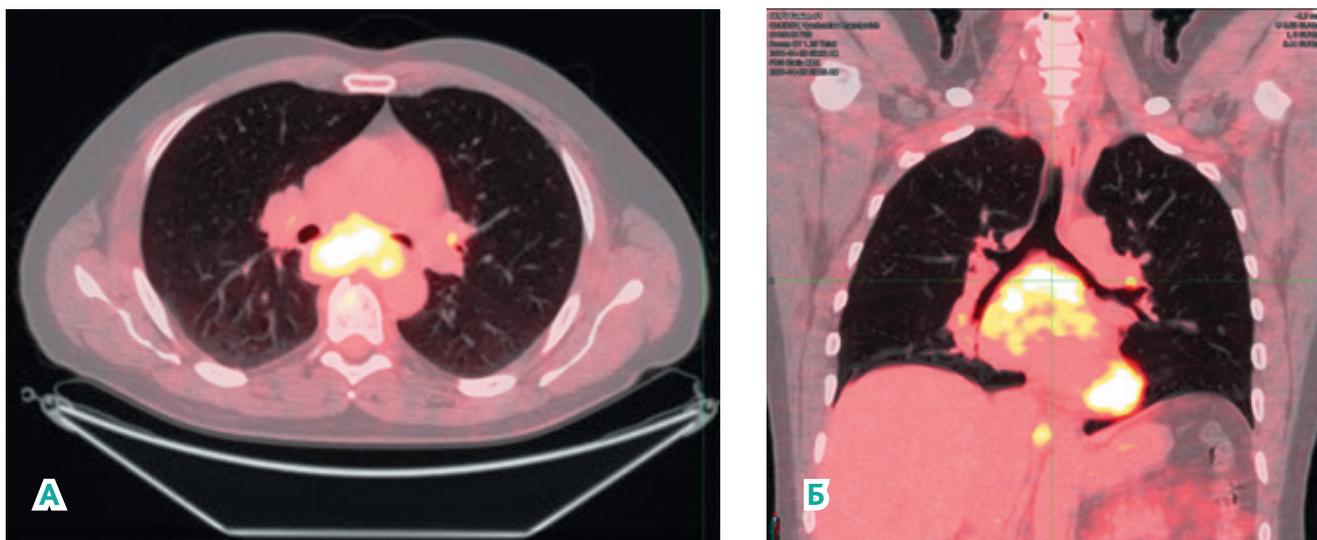


Рисунок 1 (а, б). ПЭТ/КТ тела от 26.04.2021: состояние после нефрэктомии слева в 2016 г. Конгломераты увеличенных внутригрудных лимфоузлов, в S6 правого легкого субплевральный очаг без регистрации активности, ателектаз в S9–10 правого легкого, литический метастаз в дужке L5 позвонка с распространением в перивертебральные мягкие ткани слева.

гноза, так как из факторов риска имелись следующие [26]: уровень гемоглобина < 130 г/л (на момент начала терапии 114 г/л), концентрация скорректированного Ca^{2+} в сыворотке крови > 10 мг/дл (12,8 мг/дл).

С мая 2021 года начата терапия кабозантинибом в дозе 40 мг в сутки ежедневно и ниволумабом 480 мг 1 раз в 28 дней, согласно клиническим рекомендациям. Из нежелательных явлений следует отметить кожную токсичность II ст., которая развилась в течении первых 8 недель терапии, и эпизоды гипертермии до $37,8^{\circ}C$ так же в первые 8 недель терапии.

Нежелательные явления не потребовали редукции или отмены доз препаратов, разрешились к третьему курсу терапии. Следует отметить, что пациенту с учетом метастатического поражения костей начата терапия ингибиторами остеолитов [30].

На контрольном ПЭТ/КТ через три месяца терапии у пациента был зарегистрирован частичный ответ (рис. 3).

В настоящее время пациенту на протяжении 12 месяцев продолжается терапия кабозантинибом и ниволумабом, сохраняется частичный ответ. Пере-



Рисунок 2 (а, б). Данные ФБС от 14.04.2021 при проведении морфологической верификации. Эндоскопическая картина более вероятна для метастатических опухолей базальных бронхов нижнедолевого бронха справа, главного бронха слева. Признаки метастатического поражения средостенных лимфоузлов.

Клинические случаи

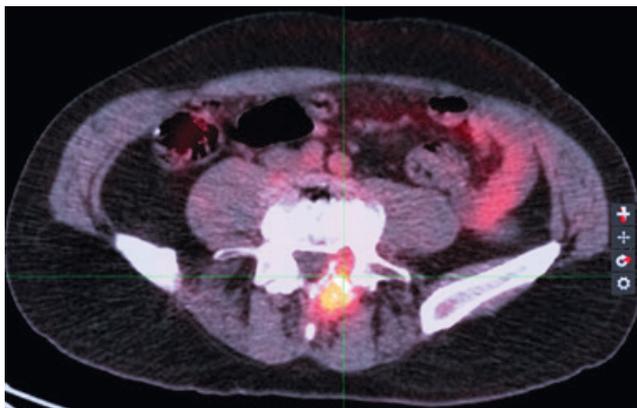


Рисунок 3. ПЭТ/КТ. Отмечается уменьшение размера и активности метастаза в L5 позвонке.

носимость терапии удовлетворительная, в анализах клинически значимых изменений нет. Пациенту проводится мониторинг нежелательных явлений, в том числе иммуноопосредованных, контролируются клинические анализы, гормоны щитовидной железы. Контрольные ПЭТ/КТ проводятся каждые три месяца терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В клиническом наблюдении у пациента была достаточно выраженная опухолевая нагрузка, количество органов метастазирования более трех (лимфатические узлы, кости, легкие, незначительный плевральный выпот). Для этой группы пациентов предпочтительно назначение тирозинкиназных ингибиторов для достижения более быстрого ответа. Так же следует отметить наличие метастазов в кости. В исследование CABOSUN включались относительно часто пациенты с плохими прогностическими признаками, в том числе не включенными в критерии IMDC, такие как наличие костных метастазов, отсутствие предшествующей нефрэктомии, большее количество метастатических очагов и худшим статусом по ECOG PS [30,31]. Лечение кабозантинибом

приводило к клинически значимому и статистически достоверному удлинению ВБП по сравнению с сунитинибом в качестве первой линии терапии. Наблюдаемое улучшение ВБП может быть частично связано с ингибированием MET и AXL кабозантинибом в дополнение к рецепторам VEGF [27]. Пациенту была начата комбинированная терапия кабозантиниб и ниволумаб. Назначая этот вариант лечения, мы рассчитывали на быстрый ответ и на длительную ВБП, как показано в исследовании CheckMate 9ER [27].

В приведенном клиническом наблюдении отмечались нежелательные явления, связанные как с кабозантинибом, так и с ниволумабом. В исследовании CheckMate 9ER нежелательные явления любой причины во время лечения возникли у 99,7% пациентов, получавших ниволумаб и кабозантиниб, причем нежелательные явления III ст. и выше имели место у 75,3% пациентов. Иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациента не было зарегистрировано, хотя в исследовании CheckMate 9ER 19,1% пациентов в группе ниволумаб и кабозантиниб получали глюкокортикоиды по поводу иммуноопосредованных нежелательных явлений [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеется достаточно большое количество возможностей для лечения пациентов с распространенным ПКР. Выбор первой линии терапии не ограничен только монотерапией, имеются комбинации иммуноонкологических препаратов и ингибиторов тирозинкиназы. Комбинация ниволумаба и кабозантиниба продемонстрировала удовлетворительный профиль безопасности в реальной клинической практике в условиях дневного стационара. Следует отметить, что это первый опыт применения этой комбинации в Республике Башкортостан. Результаты лечения пациента соответствовали данным исследования CheckMate 9ER. Нежелательные явления были ожидаемы, не требовали редукции и отмены доз препаратов. Комбинация ниволумаба и кабозантиниба продемонстрировала эффективность у пациента с метастатическим почечноклеточным раком в I линии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Константин В. Меньшиков, к. м. н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-онколог отдела химиотерапии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Александр В. Султанбаев, к. м. н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: rkdrb@yandex.ru

Адель А. Измайлов, д. м. н., главный врач, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: izmailov75@mail.ru

Шамиль И. Мусин, к. м. н., заведующий хирургическим отделением № 6, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия

Ирина А. Меньшикова, к. м. н., доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия, e-mail: i-menshikova@bk.ru

Виталий С. Чалов, заведующий отделением радиотерапии — врач-радиотерапевт, ООО «Центр ПЭТ-Технолоджи», Уфа, Россия, e-mail: v.chalov@pet-net.ru

Надежда И. Султанбаева, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: nd.sultan@rambler.ru

Данила О. Липатов, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия, e-mail: lipatov911@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-45-51

For citation: Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Izmailov A.A., Musin Sh.I., Menshikova I.A. et al. Case report: treatment of metastatic renal cell carcinoma with nivolumab plus cabozantinib in routine clinical practice. *Malignant Tumors*. 2022 ; 12 (2) : 45–51 (In Russ.)

CASE REPORT: TREATMENT OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH NIVOLUMAB PLUS CABOZANTINIB IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE

K. V. Menshikov^{1,2}, A. V. Sultanbaev¹, A. A. Izmailov^{1,2}, Sh. I. Musin¹, I. A. Menshikova², V. S. Chalov³, N. I. Sultanbaeva¹, D. O. Lipatov²

¹ Republican Clinical Oncology Center, Ufa, Russia

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

³ Center PET-Technology LLC, Ufa, Russia

Abstract: According to GLOBOCAN, there were about 18 million new cases of cancer and 9.6 million deaths from malignancies worldwide in 2018. Renal cell carcinoma is a malignant tumor characterized by the loss of the VHL gene, which leads to increased angiogenesis. The potential of immuno-oncology and anti-angiogenic drugs has significantly improved outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma. The phase III CheckMate 9ER study compared the efficacy and safety of nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in the first-line treatment of patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. The advantages of nivolumab plus cabozantinib over sunitinib in terms of progression-free survival, overall survival, and objective response rate were generally similar across subgroups based on IMDC risk, PD-L1 expression, and the presence or absence of bone metastases. We present a case report of metastatic renal cell carcinoma. The patient has been on cabozantinib plus nivolumab therapy for 12 months, with a partial response achieved. Treatment was well tolerated; the profile of adverse events was consistent with that in the clinical study.

Key words: renal cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitors, checkpoint inhibitors, cabozantinib, nivolumab

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Konstantin V. Menshikov, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy, Bashkir State Medical University, Oncologist of the Department of Chemotherapy, Republican Clinical Oncology Center, Ufa, Russia, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Aleksandr V. Sultanbaev, MD, PhD, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Center, Ufa, Russia, e-mail: rkodrb@yandex.ru

Adel A. Izmailov, MD, PhD, DSc, Chief of Medicine, Republican Clinical Oncology Center, Ufa, Russia, e-mail: izmailov75@mail.ru

Shamil I. Musin, MD, PhD, Head of Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncology Center, Ufa, Russia

Клинические случаи

Irina A. Menshikova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: i-menshikova@bk.ru

Vitalii S. Chalov, Head of the Department of Radiotherapy, Radiotherapist, Center PET-Technology LLC, Ufa, Russia, e-mail: v.chalov@pet-net.ru

Nadegda I. Sultanbaeva, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Center, Ufa, Russia, e-mail: nd.sultan@rambler.ru

Danila O. Lipatov, medical student, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: lipatov911@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА /REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68 (6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12.
2. Измайлов А. А., Аюпов Р. Т., Султанбаев А. В., Мусин Ш. И., Меньшиков К. В., Забелин М. В. Организация работы онкологической службы в Республике Башкортостан в условиях пандемии COVID-19. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2020 г., № 3. С. 195-208. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00067.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под редакцией Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахазадовой А. О.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. ISBN 978-5-85502-262-9.
4. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:354-66.
5. McKay RR, Bossé D, Choueiri TK. Evolving systemic treatment landscape for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2018 October 29 (Epub ahead of print).
6. Heidegger I, Pircher A, Pichler R. Targeting the tumor microenvironment in renal cell cancer biology and therapy. *Front Oncol* 2019;9:490.
7. Apolo AB, Nadal R, Girardi DM, et al. Phase I study of cabozantinib and nivolumab alone or with ipilimumab for advanced or metastatic urothelial carcinoma and other genitourinary tumors. *J Clin Oncol* 2020;38:3672-84.
8. Amin A, Plimack ER, Ernstoff MS, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J Immunother Cancer* 2018;6:109.
9. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116-27.
10. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103-15.
11. Agarwal N, Vaishampayan U, Green M, et al. Phase Ib study (COSMIC-021) of cabozantinib in combination with atezolizumab: results of the dose escalation stage in patients (pts) with treatment-naïve advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2020;29: Suppl 8:872P. abstract.
12. Pal S, Tsoo C-K, Suarez C, et al. Cabozantinib (C) in combination with atezolizumab (A) as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from the COSMIC-021 study. *Ann Oncol* 2020;31: Suppl 4: S554. abstract.
13. Меньшиков К. В., Султанбаев А. В., Мусин Ш. И., Измайлов А. А., Меньшикова И. А., Хамматова Л. А., Попова Е. В., Султанбаева Н. И., Липатов Д. О. Вторая линия терапии метастатического почечноклеточного рака. Обзор литературы. Поволжский онкологический вестник. Том 12, № 4. 2021 С. 39-52.
14. Меньшиков К. В., Измайлов А. А., Султанбаев А. В., Мусин Ш. И., Чалов В. С., Меньшикова И. А., Султанбаева Н. И., Липатов Д. О. Метастатический почечно-клеточный рак, возможности таргетной терапии. Медицинский Совет. 2021; (20):138-144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-138-144>.
15. Меньшиков К. В., Султанбаев А. В., Мусин Ш. И., Рахматулина И. Р., Меньшикова И. А., Хамматова Л. А., Попова Е. В., Султанбаева Н. И., Липатов Д. О. Возможности комбинированной иммунотаргетной терапии метастатического почечно-клеточного рака. Обзор литературы. Поволжский онкологический вестник. Том 13, № 1. 2022. С. 46-61.
16. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.
17. Schmidt E, Lister J, Neumann M, et al. Cabozantinib versus standard-of-care comparators in the treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma in treatment-naïve patients: a systematic review and network meta-analysis. *Target Oncol* 2018;13:205-16.

18. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2017;35:591-7.
19. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, openlabel, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17: 917-27.
20. Меньшиков К. В., Султанбаев А. В., Мусин Ш. И., Измайлов А. А., Мугинов Р. Р., Меньшикова И. А., Шарифгалеев И. А., Липатов Д. О., Султанбаева Н. И. Почечно-клеточный рак с метастазами в наружных половых органах. Обзор литературы и клинический случай. *Онкоурология*. 2021;17 (2):174-181. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-2-174-181>.
21. Saeed A, Phadnis M, Park R, et al. Cabozantinib (cabo) combined with durvalumab (durva) in gastroesophageal (GE) cancer and other gastrointestinal (GI) malignancies: Preliminary phase Ib CAMILLA study results. *J Clin Oncol* 2020; 38: Suppl:4563. abstract.
22. Bergerot P, Lamb P, Wang E, Pal SK. Cabozantinib in combination with immunotherapy for advanced renal cell carcinoma and urothelial carcinoma: rationale and clinical evidence. *Mol Cancer Ther* 2019;18:2185-93.
23. Lu X, Horner JW, Paul E, et al. Effective combinatorial immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2017;543:728-32.
24. Apolo AB, Nadal R, Tomita Y, et al. Cabozantinib in patients with platinumrefractory metastatic urothelial carcinoma: an open-label, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1099-109.
25. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-9.
26. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a populationbased study. *Lancet Oncol* 2013;14:141-8.
27. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, Oyervides Juárez VM, Hsieh JJ, Basso U, Shah AY, Suárez C, Hamzaj A, Goh JC, Barrios C, Richardet M, Porta C, Kowalyszyn R, Feregrino JP, Żolnieriek J, Pook D, Kessler ER, Tomita Y, Mizuno R, Bedke J, Zhang J, Maurer MA, Simsek B, Ejzykowicz F, Schwab GM, Apolo AB, Motzer RJ; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384 (9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982. PMID: 33657295; PMCID: PMC8436591.
28. Носов Д. А., Б. Я. Алексеев, Гладков О. А., Волкова М. И., Попов А. М., Харкевич Г. Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 31. 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-31.
29. Aeppli S, Schmaus M, Eisen T, Escudier B, Grünwald V, Larkin J, McDermott D, Oldenburg J, Porta C, Rini BI, Schmidinger M, Sternberg CN, Rothermundt C, Putora PM. First-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma: a decision-making analysis among experts. *ESMO Open*. 2021 Feb;6 (1):100030. doi: 10.1016/j. esmoop. 2020.100030. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33460963; PMCID: PMC7815472.
30. McKay RR, Lin X, Perkins JJ, Heng DY, Simantov R, Choueiri TK. Prognostic significance of bone metastases and bisphosphonate therapy in patients with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2014;66 (3):502e9.
31. Hanna N, Sun M, Meyer CP, Nguyen PL, Pal SK, Chang SL, et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a national cancer data base study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (27):3267e75

A large grid of dots for taking notes, consisting of 20 columns and 30 rows of small black dots arranged in a regular pattern across the page.



malignanttumours.org