

Том 13 № 2 • 2023

malignanttumours.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 5 Влияние мультидисциплинарного подхода и маршрутизации пациентов на результаты лечения больных гепатоцеллюлярным раком
- 12 Динамика изменений тумор-ассоциированных макрофагов у пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от способа хирургического лечения
- 29 Мета-анализ исследований эффективности добавления анти-PD1 антител к химиотерапии первой линии распространённого рака пищевода

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 56 Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка
- 69 Органосохраняющее лечение атипической гиперплазии и рака эндометрия: современные тенденции
- 80 Эволюция системной лекарственной терапии диссеминированного рака эндометрия. Обзор литературы

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 99 Множественная постлучевая ангиосаркома молочной железы: редкий клинический случай
- 107 Иммуноопосредованная саркоидозо-подобная реакция на фоне терапии ингибиторами контрольных точек



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 13 №2 • 2023

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

И.В. Тимофеев, Бюро по изучению рака почки, Россия

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

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

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

М.Ю. Федянин, д. м. н., ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

А.А. Румянцев, к. 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. Синицын, 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., ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

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

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

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. +7 499 685-02-37

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 × 84/8
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2023

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно



Malignant Tumours

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

Vol. 13 #2 • 2023

DOI: 10.18027/2224-5057

EDITORIAL COUNCIL

E.V. Artamonova, MD, PhD, DSc,
N.N. Blokhin National Medical Research
Center of Oncology, Moscow, Russia

L.V. Bolotina, MD, PhD, DSc, P.A. Herzen
Moscow Oncology Research Institute,
Moscow, Russia

L.Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Prof.,
National Medical Research Centre for
Oncology, Rostov-on-Don, Russia

O.A. Gladkov, MD, PhD, DSc, Oncology
clinic EVIMED, Chelyabinsk, Russia

N.V. Dengina, MD, PhD, Ulyanovsk
Regional Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

N.V. Zhukov, MD, PhD, DSc, Prof., Dmitry
Rogachev FRC of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology University,
Moscow, Russia

L.G. Zhukova, MD, PhD, DSc, Prof.,
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific
Center of the Department of Health of the
City of Moscow, Moscow, Russia

E.N. Imyanitov, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences,
N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
St. Petersburg, Russia

V.V. Karaseva, MD, PhD, DSc, Prof.,
Russian Society of Clinical Oncology,
Moscow, Russia

V.M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Prof.,
Saint Petersburg Clinical Applied Research
Center for Specialized Types of Medical
Care (Oncology), St. Petersburg, Russia

D.A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof., Central
Clinical Hospital, Moscow, Russia

R.V. Orlova, MD, PhD, DSc, Prof.,
Saint Petersburg State University, St.
Petersburg, Russia

A.V. Petrovsky, MD, PhD, N.N. Blokhin
National Medical Research Center of
Oncology, Moscow, Russia

I.V. Poddubnaya, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences,
Russian Medical Academy of Postgraduate
Education, Moscow, Russia

G.A. Raskin, MD, PhD, DSc, Russian
Scientific Center of Radiology and Surgical
Technologies named after Academician
A.M. Granova, St. Petersburg, Russia

A.G. Rumyantsev, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences, Dmitry
Rogachev FRC of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology University,
Moscow, Russia

S.A. Rumyantsev, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences,
Pirogov Russian National Research Medical
University, Moscow, Russia

D.D. Sakaeva, MD, PhD, DSc, Republican
Clinical Oncologic Dispensary, Ufa, Russia

T.Yu. Semiglazova, MD, PhD, DSc,
N.N. Petrov Research Institute of
Oncology, St. Petersburg, Russia

G.B. Statsenko, MD, Omsk Oblast Clinical
Cancer Center, Omsk, Russia

D.I. Stroyakovskiy, MD, PhD, Municipal,
Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia

I.V. Tsimafev, MD, Bureau of Kidney
Cancer Research, Russia

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

S.A. Tjulandina, 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, Moscow
Multidisciplinary Clinical Center "Kom-
munarka" 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

A.A. Rumyantsev, MD, PhD, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

I.V. Rykov, MD, PhD, MD, PhD, St. Peters-
burg 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. Sinitsyn, 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, Edegem, 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.: +7 499 685-02-37

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, 2023
Please refer to the journal when
quoting



СОДЕРЖАНИЕ

Собственные исследования

- 5 ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА И МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ
В.В. Петкау, Е.Н. Бессонова, В.В. Бредер, А.А. Тарханов, К.Е. Киселева
- 12 ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ТУМОР-АССОЦИИРОВАННЫХ МАКРОФАГОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
С.А. Яргунин, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, С.Н. Пятаков
- 29 МЕТА-АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОБАВЛЕНИЯ АНТИ-PD1 АНТИТЕЛ К ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ РАСПРОСТРАНЁННОГО РАКА ПИЩЕВОДА
М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, А.Б. Райс, П.В. Кононец, О.Б. Абу-Хайдар, И.А. Гладилина, О.А. Малихова, С.А. Тюляндин, И.С. Стилиди

Обзоры и аналитика

- 56 РОССИЙСКИЙ КОНСЕНСУС ПО ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА
И.Е. Хатьков, С.Р. Абдулхаков, С.А. Алексеенко, И.Д. Амелина, Д.Н. Андреев, Е.В. Артамонова, Н.В. Бакулина, Н.С. Бесова, Л.В. Болотина и соавт.
- 69 ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ
А.А. Петрожицкая, Р.К. Танделов, Н.А. Зайцев, К.Ю. Морхов
- 80 ЭВОЛЮЦИЯ СИСТЕМНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
А.Д. Даренская, А.А. Румянцев, С.Л. Гуторов, А.С. Тюляндина

Клинические случаи

- 99 МНОЖЕСТВЕННАЯ ПОСТЛУЧЕВАЯ АНГИОСАРКОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Э.К. Сарибекян, А.Р. Босиева, С.В. Медведев, Д.Р. Ортабаева, Е.Н. Славнова, В.С. Суркова, К.М. Петрунина
- 107 ИММУНООПОСРЕДОВАННАЯ САРКОИДОЗО-ПОДОБНАЯ РЕАКЦИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК
Р.Р. Шакиров, И.С. Базин, Т.В. Крашихина, А.И. Текеева, Е.С. Чернышева, К.В. Лядов

CONTENTS

Own Research

- 5 IMPACT OF A MULTIDISCIPLINARY APPROACH AND PATIENT ROUTING ON THE OUTCOMES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CANCER
V.V. Petkau, E.N. Bessonova, V.V. Breder, A.A. Tarkhanov, K.E. Kiseleva
- 12 DYNAMICS OF CHANGES IN TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES IN PATIENTS WITH PRIMARY SKIN MELANOMA DEPENDING ON THE METHOD OF SURGICAL TREATMENT
S.A. Yargunin, I.V. Reshetov, Ya.N. Shoikhet, S.N. Pyatakov
- 29 META-ANALYSIS OF STUDIES ON THE EFFECTIVENESS OF ADDING ANTI-PD1 ANTIBODIES TO THE FIRST-LINE CHEMOTHERAPY IN ADVANCED ESOPHAGEAL CANCER
M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, A.B. Rays, P.V. Kononets, O.B. Abou-Haidar, I.A. Gladilina, O.A. Malikhova, S.A. Tyulyandin, I.S. Stilidi

Reviews & Analysis

- 56 RUSSIAN CONSENSUS ON PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GASTRIC CANCER
I.E. Khatkov, S.R. Abdulkhakov, S.A. Alekseenko, I.D. Amelina, D.N. Andreev, E.V. Artamonova, N.V. Bakulina, N.S. Besova, L.V. Bolotina et al.
- 69 ORGAN PRESERVATION TREATMENT OF PATIENTS WITH ATYPICAL HYPERPLASIA AND ENDOMETRIAL CANCER: CURRENT TRENDS
A.A. Petrozhitskaya, R.K. Tandelov, N.A. Zaitcev, K.Yu. Morkhov
- 80 EVOLUTION OF SYSTEMIC THERAPY FOR DISSEMINATED ENDOMETRIAL CANCER: LITERATURE REVIEW
A.D. Darenskaya, A.A. Rummyantsev, S.L. Gutorov, A.S. Tyulyandina

Clinical Notes

- 99 MULTIPLE POST-RADIATION ANGIOSARCOMA OF THE BREAST: RARE CLINICAL CASE
E.K. Saribekyan, A.R. Bosieva, S.V. Medvedev, D.R. Ortabaeva, E.N. Slavnova, V.S. Surkova, K.M. Petrunina
- 107 CHECKPOINT INHIBITOR-INDUCED IMMUNE-RELATED SARCOIDOSIS-LIKE REACTION
R.R. Shakirov, I.S. Bazin, T.V. Krashikhina, A.I. Tekeeva, E.S. Chernysheva, K.V. Lyadov

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-1

Цитирование: Петкау В. В., Бессонова Е. Н., Бредер В. В., Тарханов А. А., Киселева К. Е. Влияние мультидисциплинарного подхода и маршрутизации пациентов на результаты лечения больных гепатоцеллюлярным раком. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (2) : 1.

ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА И МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ

В.В. Петкау^{1,2}, Е.Н. Бессонова^{2,3}, В.В. Бредер⁴, А.А. Тарханов¹, К.Е. Киселева¹

¹ ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

³ ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Введение: Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является шестой наиболее распространенной формой рака во всем мире и третьей наиболее распространенной причиной смертности от рака. На отдаленные результаты лечения влияют организационные решения, направленные на повышение доступности специализированной помощи. Цель нашего исследования — оценка влияния изменения маршрутизации и внедрения мультидисциплинарного подхода на общую выживаемость (ОВ) пациентов с ГЦР.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное исследование по изучению лечебной тактики и результатов лечения у всех пациентов с ГЦР, поставленных на учет в Свердловский областной онкологический канцер-регистр с диагнозом ГЦР с 2015 г. по 2021 г. Проведен сравнительный анализ в 3 группах пациентов: группа контроля (до изменений в маршрутизации), группа пациентов после изменений в маршрутизации и группа больных с мультидисциплинарным подходом с подключением гастроэнтеролога/гепатолога и интервенционного онколога.

Результаты: Отмечается увеличение числа пациентов, получивших консультацию онколога и направленных на специализированное лечение: 12,0%, 19,5% и 34,9% соответственно ($p < 0,001$). Медиана ОВ статистически значимо выросла только в группе с мультидисциплинарным подходом — 3,1 мес. против 2,2 мес. ($p = 0,002$). Низкие показатели общей выживаемости связаны с большим удельным весом поздних стадий. Значимое увеличение ОВ было в группе пациентов со стадией BCLC C: с 3,4 мес. до 12,5 мес. ($p = 0,046$). Выводы. Упрощение маршрута пациента от гастроэнтеролога до онколога сокращает сроки до начала лечения, увеличивает число больных, которые получают консультативную помощь в онкологическом диспансере, но не влияет на ОВ. Мультидисциплинарный подход позволяет большему числу больных получить специализированную помощь. При этом максимальное влияние на ОВ отмечается при стадии BCLC C.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, мультидисциплинарный подход, маршрутизация, общая выживаемость.

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является шестой наиболее распространенной формой рака во всем мире и третьей наиболее распространенной причиной смертности от рака [1]. На основании базы данных о пациентах в США «Течение, распространенность и исходы злокачественных новообразований» (SEER) был построен прогноз эпидемиологии злокачественных новообразований (ЗН) до 2040 г. Авторы указывают на то, что ГЦР является лидером по скорости роста среди причин онкологической летальности. Рак печени станет третьей самой распространенной причиной смерти от ЗН в США [2]. Согласно данным НМИЦ им. А.П. Герцена,

прирост заболеваемости ЗН печени и внутрипеченочных желчных протоков за 10 лет составил 49,9%. Заболеваемость ГЦР в Российской Федерации за 2020 год составила 6,12 на 100 тыс. населения [3].

Больные ГЦР представляют собой сложную группу пациентов. Во-первых, злокачественный процесс у них развивается на фоне хронических заболеваний печени, часто сопровождающихся нарушением функции печени, при этом 80–90% случаев ГЦР возникает в результате цирроза печени [1]. В такой ситуации ЗН и фоновое заболевание становятся конкурирующими в плане влияния на продолжительность жизни. Во-вторых, спектр лечебных опций ГЦР включает хирургию, рентген-хирургию, лучевую терапию и системное

Собственные исследования

лечение [4]. Это требует многостороннего подхода к ведению таких пациентов, подключения к выработке тактики как онкологов, так и интервенционных онкологов (рентгенхирургов) и гастроэнтерологов (гепатологов).

В 2009 г. правительством Дании была утверждена программа «быстрого пути» (Fast Track Clinical Pathways) для пациентов с ГЦР. При этом срок от подозрения на ЗН печени до начала специализированного лечения был определен в 47 календарных дней. После успешной реализации проекта Villadsen с коллегами проанализировали влияние ускоренной маршрутизации на общую выживаемость (ОВ). Внедрение программы привело к сокращению сроков до начала лечения с 53,2 до 35,9 дней ($p < 0,001$). Однако изменение медианы ОВ было недостоверным: 231 против 293 дня ($p = 0,11$) [5].

Об улучшении результатов лечения больных ГЦР после внедрения мультидисциплинарного подхода говорит ряд зарубежных исследований. Уорр с соавторами на основании наблюдения за 355 пациентами с ГЦР из одного клинического центра отметили рост числа ранней стадии BCLC A с 26% до 44% ($p = 0,0003$) и увеличение медианы ОВ с 4,8 мес. до 13,2 мес. (ОР 2,5, 95% ДИ 2–3) [6].

В крупном многоцентровом Южнокорейском исследовании, в котором приняли участие 6619 больных ГЦР, пятилетняя ОВ при мультидисциплинарном подходе была значительно больше 71,2% против 49,4% ($p < 0,001$), отношение рисков — 0,47 (95% ДИ 0,41–0,53). Увеличение выживаемости было особенно значимо у пациентов со сниженной функцией печени (ALBI 2 или 3), с промежуточной или распространенной стадией опухоли (BCLC стадия B или C), с уровнем АФП более 200 нг/мл [7].

Мультидисциплинарный подход считается оптимальным механизмом оказания помощи больным ГЦР и внесен в клинические рекомендации [8, 9]. При этом доказательная база по данному вопросу плохо представлена как в зарубежной, так и в отечественной литературе. Найденные на PubMed.gov и eLIBRARY.ru публикации чаще посвящены когортным исследованиям с подбором пациентов по определенным критериям, а не всех больных ГЦР в регионе [6, 7]. Также не представлены данные российских исследований по сравнению результатов лечения после введения мультидисциплинарных консилиумов.

Целью нашего исследования послужила оценка влияния изменения маршрутизации и введения мультидисциплинарного подхода на ОВ пациентов с ГЦР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено ретроспективное исследование непосредственных и отдаленных результатов диагностики, маршрутизации, лечебной тактики у пациентов с ГЦР. В исследование включены пациенты, поставленные на учет в онкологический канцер-регистр с диагнозом ГЦР с 2015 г. по 2021 г.

Для формирования баз данных использовались данные Свердловского областного канцер-регистра, информационной базы Региональной онкологической системы

(ОНКОР), истории болезни и амбулаторные карты пациентов, поставленных на учет в 2015–2021 годах с кодом диагноза C22 по МКБ-10, протоколы аутопсий и записи о регистрации летальных исходов в областной информационной системе «Танатос».

Результаты обрабатывались при помощи статистического пакета SPSS Statistics 26.0. Обработка полученного материала проведена с использованием стандартных математических методов. Количественные данные представлены в виде $\text{среднее} \pm \text{стандартное отклонение}$, качественные и категориальные признаки — в абсолютных и относительных величинах (N, %). Хи-квадрат, точный критерий Фишера и Z-критерий использовали для анализа различий между пропорциями в изучаемых подгруппах. Достоверность различий между средними величинами количественных переменных в подгруппах оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа. Для преодоления проблемы множественных сравнений применяли поправку Бонферрони (вычисление порогового уровня статистической значимости с учетом числа проверенных гипотез). Общую выживаемость (ОВ) определяли в интервале от даты установления диагноза до даты смерти или окончания срока наблюдения. Медианы ОВ и их стандартные ошибки рассчитывали методом Каплана-Майера. Сравнение показателей ОВ в группах осуществляли с помощью лог-рангового теста. В ряде таблиц приведены также доверительные интервалы для медианы ОВ. В процессе проверки гипотезы вычисляли значение статистического критерия и уровень статистической значимости p , который сравнивали с заданным априори пороговым уровнем значимости 0,05. Красным шрифтом выделены достоверные показатели.

Все больные с ГЦР разделены на 3 группы:

1. Группа контроля, до внедрения изменений в маршрутизацию и до внедрения мультидисциплинарного подхода;
2. Группа пациентов после изменений в маршрутизации, сокращения сроков попадания в онкологический диспансер, разрешения прямого направления гастроэнтерологами в онкологический диспансер;
3. Группа больных ГЦР с внедрением маршрутизации и мультидисциплинарного подхода, с подключением к ведению пациентов врача гастроэнтеролога/гепатолога и интервенционного онколога.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С 2015 г. по 2021 г. в Свердловской области было выявлено 1917 случаев ГЦР, из них 800 женщин (41,7%) и 1117 мужчин (58,3%). Посмертно диагноз был поставлен в 888 случаев (46,3%) и прижизненно — в 1029 (53,7%). Средний возраст 69 ± 12 лет. Чаще всего заболевание выявлялось на поздних стадиях: более чем у половины пациентов была стадия BCLC D — 59,3% (табл. 1).

В 2015 г. в Свердловской области только 25 пациентов с ГЦР обратились к онкологам. Однако официальная

Собственные исследования

Таблица 1. Характеристика пациентов

	1-группа контроля, до внедрения изменений	2-группа после изменений в маршрутизацию	3-группа после внедрения МДК	Достоверность различия между группами
Всего	268	728	921	
Мужчины	146 (54,5%)	418 (57,4%)	553 (60,0%)	$P_{12} = 0,413$
Женщины	122 (45,5%)	310 (42,6%)	368 (40,0%)	$P_{13} = 0,107$ $P_{23} = 0,287$
Возраст среднее $\pm$ ст. отклонение	67,7 $\pm$ 12,4	68,6 $\pm$ 12,6	69,7 $\pm$ 12,7	$P_{12} = 0,892$ $P_{13} = 0,066$ $P_{23} = 0,264$
Количество выявленных посмертно, абс. и %	126 (47,0%)	323 (44,4%)	439 (47,7%)	$P_{12} = 0,465$
Количество выявленных при жизни, абс. и %	142 (53,0%)	405 (55,6%)	482 (52,3%)	$P_{13} = 0,840$ $P_{23} = 0,182$
BCLC A (абс. и %)	6 (22,2%)	19 (6,8%)	24 (6,1%)	$P < 0,001$ Проведен анализ таблицы сопряженности размер- ностью 4 $\times$ 3, критерий Хи-квадрат
BCLC B (абс. и %)	7 (25,9%)	30 (10,8%)	37 (9,4%)	
BCLC C (абс. и %)	4 (14,8%)	41 (14,7%)	114 (29,1%)	
BCLC D (абс. и %)	10 (37,0%)	189 (67,7%)	215 (54,8%)	

статистика говорила о 300 случаях ЗН печени по области в год. Таким образом, стало необходимым понять, почему из 300 только 25 пациентов доходят до онкологов. Для решения данной проблемы были проведены организационные мероприятия. Во-первых, в 2016–2017 годах введена прямая запись от гастроэнтерологов в онкологический диспансер при подозрении на первичное ЗН печени.

При стандартной маршрутизации врач любой специальности сначала направляет пациента к районному онкологу, затем проводится дообследование в межмуниципальном центре или центре амбулаторной онкологической помощи. Далее пациент направляется в онкологический диспансер. Однако процесс дообследования часто затягивался из-за наличия сопутствующей патологии у большинства

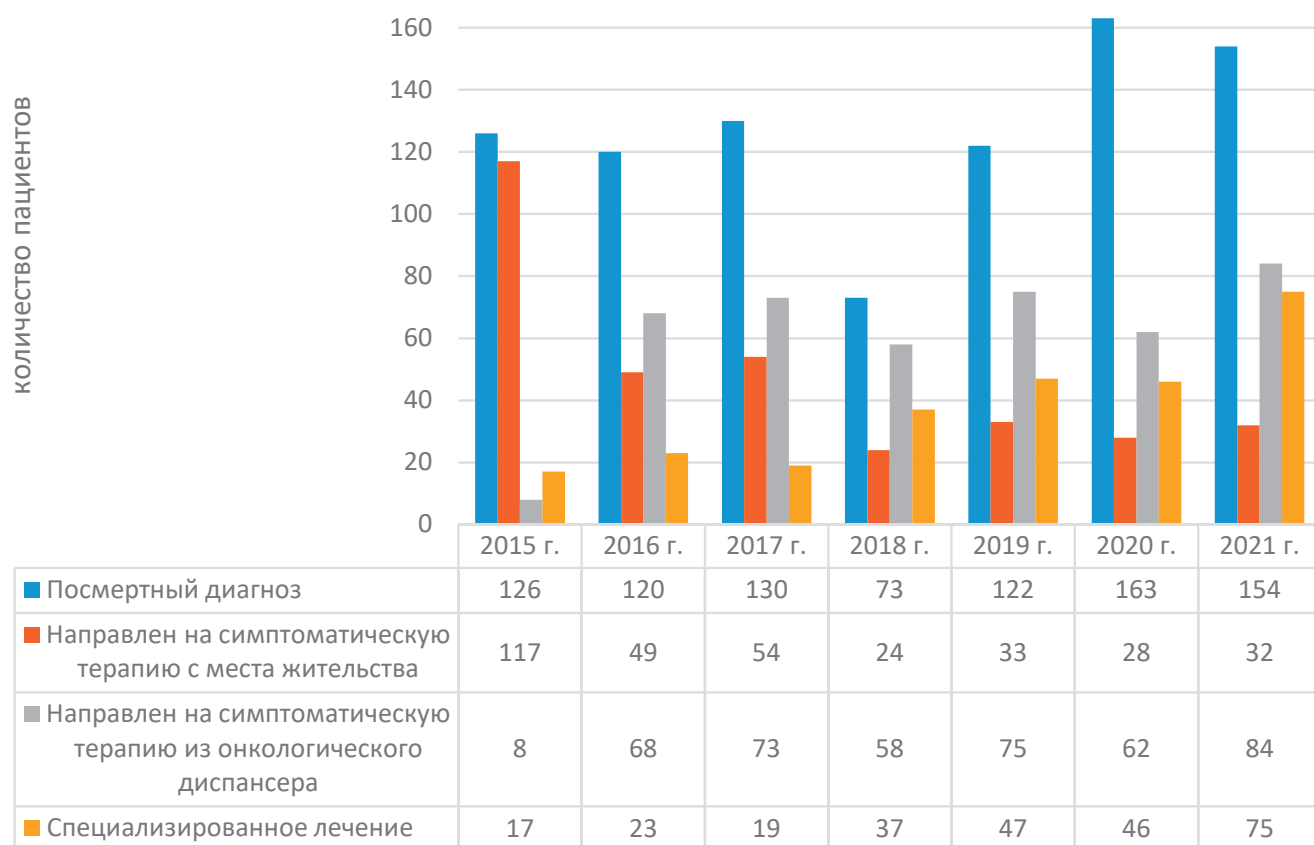


Рисунок 1. Распределение по тактике ведения всех впервые выявленных случаев ГЦР в Свердловской области в 2015–2021 годах.

Собственные исследования

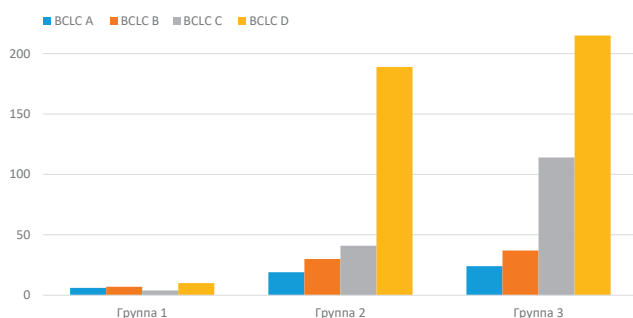


Рисунок 2. Распределение пациентов по стадиям BCLC

пациентов с ГЦР, что требовало дополнительных консультаций и обследований. Предполагалось, что упрощение направления пациентов в онкодиспансер сократит путь пациентов до диспансера и увеличит число больных ГЦР у онкологов. Также в общей лечебной сети проводились образовательные мероприятия с целью повышения онкологической настороженности и актуализации знаний по диагностике и лечению ГЦР. Среднее время от подозрения на ЗН в медицинской организации по месту жительства до первичного консультативного приема в областном онкологическом диспансере сократилось с $34,7 \pm 3,4$ до $23,4 \pm 3,7$ дней.

Следующим этапом в 2018 г. стало введение междисциплинарного подхода к лечению пациентов с ГЦР. Было запрещено направлять больных на симптоматическую терапию без коллегиального решения. В консилиумах по решению вопроса о лечении ГЦР кроме онколога-химиотерапевта, онколога-хирурга и онколога-химиотерапевта стали принимать участие гастроэнтеролог-гепатолог и интервенционный онколог.

При анализе динамики за 2015–2021 гг. можно отметить увеличение числа пациентов, направленных на специализированное лечение. Выросла доля пациентов, получивших специализированное лечение: 12,0%, 19,5%, 34,9% соответственно ($p < 0,001$). Выросло число пациентов, получивших консультацию в онкологическом диспансере с 17,6% в первой группе до 68,6% во второй и до 80,7% в третьей. Однако проведенные организационные мероприятия не повлияли на частоту посмертной диагностики,

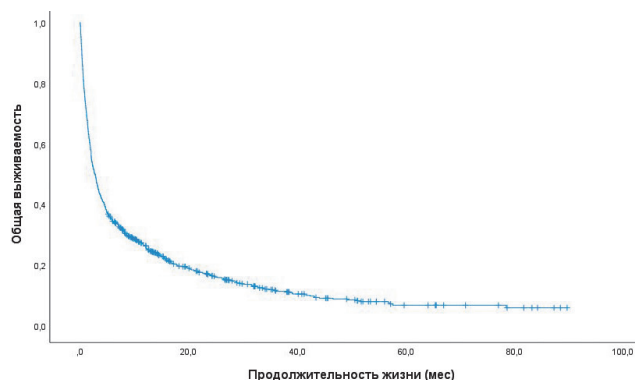


Рисунок 3. Общая выживаемость пациентов с ГЦР в Свердловской области ($n = 1917$).

которая в трех группах составила 47,0%, 44,4% и 47,7% соответственно (рис. 1).

Анализ распределения по стадиям проводился только среди пациентов, получивших консультацию в СООД. Применялись система TNM и Барселонская система стадирования [10]. Следует отметить резкое увеличение пациентов со стадией BCLC D после ускорения маршрутизации пациентов. Также увеличилось количество пациентов со стадией BCLC C во 2 и 3 группах (рис. 2).

Медиана ОВ составила 2,77 мес. (95% ДИ 2,39–3,15) (рис. 3), а при анализе в группах 2,8, 2,2 и 3,1 месяца соответственно. Значимое отличие было только между группами 3 и 2. Такие низкие показатели общей выживаемости связаны с большим удельным весом поздних стадий. Для нивелирования влияния стадии на вклад маршрутизации и мультидисциплинарного подхода в изменение ОВ был проведен подгрупповой анализ с разделением пациентов по системе BCLC. Выяснилось, что при нивелировании влияния стадии, общая выживаемость значимо увеличилась только в группе пациентов BCLC C, с 3,4 мес. до 12,5 мес. ($p = 0,046$).

Таблица 2. Отдаленные результаты лечения пациентов с ГЦР

	1-группа контроля, до внедрения изменений	2-группа после изменений в маршрутизацию	3-группа после внедрения МДК	Достоверность различия между группами
Медиана общей выживаемости у выявленных при жизни (мес.)	$2,83 \pm 0,53$	$2,20 \pm 0,22$	$3,07 \pm 0,32$	$P_{12} = 0,724$ $P_{13} = 0,064$ $P_{23} = 0,002$
Стадия а	$78,5 \pm N/A$	$57,6 \pm N/A$	N/A	Не достоверно
Стадия b	$34,8 \pm 19,6$	$31,7 \pm 5,14$	N/A	Не достоверно
Стадия c	$3,40 \pm 0,30$	$6,47 \pm 2,01$	$12,5 \pm 1,76$	$P_{23} = 0,046$
Стадия d	$5,20 \pm 1,77$	$2,10 \pm 0,12$	$1,90 \pm 0,14$	$P_{23} = 0,001$

ОБСУЖДЕНИЕ

Ускорение начала лечения в нашем исследовании не оказало существенного влияния на медиану ОВ. Подтверждение этому факту мы находим и у ряда других авторов, которые указывают, что сокращение срока до начала лечения до 60 и даже до 48 дней не оказывает влияния на ОВ [5, 11].

Улучшение показателей ОВ наблюдается только после внедрения мультидисциплинарного подхода. К аналогичному увеличению ОВ при такой тактике — с 4,5 мес. до 9,5 мес. ($p < 0,05$) — пришли Chang et al. [12]. А в исследовании Charriere et al. отношение рисков по ОВ также было статистически значимым и составило 0,39 (95%ДИ 0,27–0,54, $p < 0,001$) [11].

Увеличение ОВ в группе BCLC C могло быть связано с внедрением современных методов лечения, а не с подходами в диагностике и обследовании на ранних этапах. До 2018 г. единственной опцией таргетной системной терапии был сорафениб. С 2019 г. арсенал расширился за счет лenvатиниба в первой линии и регорафениба во второй линии. Однако в регистрационном исследовании REFLECT лenvатиниб не превосходил сорафениб по медиане общей выживаемости: 13,6 мес. против 12,3 мес. на сорафенибе (ОР 0,92; 95% ДИ 0,79–1,06) [13]. Схожие результаты в отношении медианы ОВ были получены при изучении лenvатиниба в российской реальной практике: 14,6 месяцев (95%ДИ 10,6–18,6) [14].

Низкую медиану общей выживаемости можно связать с выявлением ГЦР на поздних стадиях. Похожие данные можно увидеть и в зарубежных исследованиях. Serper et al. фиксируют медиану ОВ в 1,1 год. В группе паци-

ентов со стадией D — выживаемость 0,3 года, в группе C — 0,4 года [15].

Недостаточно высокая медиана ОВ в группе BCLC C и статистически достоверное снижение ОВ в группе BCLC D после внедрения мультидисциплинарного подхода, вероятно, связаны с тем, что у части пациентов «занижался» ECOG статус и устанавливалась распространенная стадия, что позволяло взять их на специализированное лечение. Такой эффект описан при анализе данных по применению сорафениба в реальной клинической практике в США [16].

ВЫВОДЫ

Упрощение маршрута пациента от гастроэнтеролога до онколога сокращает сроки до начала лечения, увеличивает число больных, которые получают консультативную помощь в онкологическом диспансере, но не влияет на ОВ. Мультидисциплинарный подход позволяет большему числу больных получить специализированную помощь. При этом максимальное влияние на ОВ отмечается при стадии BCLC C.

Несмотря на изменение маршрутизации и введение мультидисциплинарного подхода результаты лечения пациентов с ГЦР остаются неудовлетворительными. Целесообразным представляется максимальное воздействие на посмертную диагностику и сокращение запущенных стадий. Данные цели достижимы только путем внедрения скрининговых программ на уровне региона в целом.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Владислав В. Петкау, к. м. н., заместитель главного врача по лекарственной терапии, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия, e-mail: vpetkau@yandex.ru

Елена Н. Бессонова, д. м. н., главный внештатный специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области, руководитель областного гепатологического центра, заведующая гастроэнтерологическим отделением, ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия, e-mail: ben@okb1.ru

Валерий В. Бредер, д. м. н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: vbreder@yandex.ru

Андрей А. Тарханов, Заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия, e-mail: andrey.tarkhanov@gmail.com

Ксения Е. Киселева, врач, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия, e-mail: ksenkw@yandex.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-1

For citation: Petkau V. V., Bessonova E. N., Breder V. V., Tarkhanov A. A., Kiseleva K. E. Impact of a multidisciplinary approach and patient routing on the outcomes of treatment of patients with hepatocellular cancer. *Malignant Tumors*. 2023 ; 13 (2) : 1 (In Russ.).

IMPACT OF A MULTIDISCIPLINARY APPROACH AND PATIENT ROUTING ON THE OUTCOMES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CANCER

V. V. Petkau^{1,2}, E. N. Bessonova^{2,3}, V. V. Breder⁴, A. A. Tarkhanov¹, K. E. Kiseleva¹

¹ Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

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

Introduction: Hepatocellular cancer (HCC) is the sixth most common form of cancer worldwide and the third most common cause of cancer death. The long-term results of treatment are influenced by organizational decisions aimed at increasing the availability of specialized care. The purpose of our study is to evaluate the impact of rerouting and the introduction of a multidisciplinary approach on overall survival (OS) of patients with HCC. **Materials and methods.** A retrospective study was conducted to study the treatment tactics and results of treatment in all patients with HCC registered in the Sverdlovsk Regional Oncological Cancer Registry with a diagnosis of HCC from 2015 to 2021. A comparative analysis was carried out in 3 groups of patients: the control group, before changes, group of patients after changes in routing, and a group of patients with multidisciplinary approach involving a gastroenterologist/hepatologist and an interventional oncologist.

Results: There is an increase in the number of patients who received advice from an oncologist and referred for specialized treatment: 12.0%, 19.5% and 34.9%, respectively ($p < 0.001$). Median OS increased significantly only in the multidisciplinary approach group of 3.1 versus 2.2 months ($p = 0.002$). Low overall survival rates are associated with a large proportion of late stages. A significant increase in OS was registered in the group of patients with BCLC C stage: from 3.4 months to 12.5 months ($p = 0.046$).

Conclusions: Simplifying the patient's route from a gastroenterologist to an oncologist shortens the time to treatment start, increases the number of patients who receive advisory assistance in an oncological dispensary, but does not affect OS. A multidisciplinary approach allows more patients to receive specialized care. At the same time, the maximum effect on OS is noted at the BCLC C stage.

Keywords: hepatocellular cancer, multidisciplinary approach, routing, overall survival

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vladislav V. Petkau, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Drug Treatment, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, associate professor, Department of Oncology and Imaging, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, e-mail: vpetkau@yandex.ru

Elena N. Bessonova, MD, PhD, DSc, Chief gastroenterologist of the Sverdlovsk region, Head of the Gastroenterology Department of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, associate professor, Department of Therapy of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, e-mail: ben@okb1.ru

Valeriy V. Breder, MD, PhD, DSc, Leading Research Associate of the Oncology Drug Therapy Department (Chemotherapy Department No. 17), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: vbreder@yandex.ru

Andrey A. Tarkhanov, Head of the Department of Image-guided Surgery Diagnostics and Treatment Methods, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Ekaterinburg, Russia, e-mail: andrey.tarkhanov@gmail.com

Ksenia Ye. Kiseleva, physician, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Ekaterinburg, Russia, e-mail: ksenkw@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Salgia R., & Mendiratta V. The Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma // *Clinical liver disease* – 2021 – Vol. 17№ 6 – P. 405–408. <https://doi.org/10.1002/cld.1068>.
2. Rahib L., Wehner M. R., Matrisian L. M., Nead K. T. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040 // *JAMA Netw Open*. 2021 – Vol. 4 № 4 : e214708. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.4708. PMID : 33825840 ; PMCID : PMC8027914.
3. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2021 .– илл .– 252 с.
4. Llover J. M., Kelley R. K., Villanueva A., Singal A. G., Pikarsky E., Roayaie S., et al. Hepatocellular carcinoma. // *Nat Rev Dis Primers* – 2021 – Vol. 7№ 1 : 6. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3. PMID : 33479224.
5. Villadsen G. E., Simonsen K., Ott P., Vilstrup H., Grønbaek H. Effects of implementation of a national fast track clinical pathway for hepatocellular carcinoma in Western Denmark // *J Gastrointest Liver Dis* .– 2019 – Vol. 28 № 1 – P. 83–88. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.281. dnk. PMID : 30851176.
6. Yopp A. C., Mansour J. C., Beg M. S., Arenas J., Trimmer C., Reddick M et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome // *Ann Surg Oncol* – 2014 Apr Vol. 21 – № 4 – P. 1287–95. doi: 10.1245/s10434-013-3413-8. Epub 2013 Dec 7. PMID : 24318095 ; PMCID : PMC5612826.
7. Sinn D. H., Choi G. S., Park H. C., Kim J. M., Kim H., Song K. D. et al. Multidisciplinary approach is associated with improved survival of hepatocellular carcinoma patients // *PLoS One* – 2019 – Vol. 14 – № 1 : e0210730. Published 2019 Jan 14. doi: 10.1371/journal.pone.0210730.
8. Бредер В. В., Базин И. С., Балахнин П. В., Виршке Э. Р., Косырев В. Ю., Ледин Е. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 467–529.
9. Benson A. B., D'Angelica M. I., Abbott D. E., Anaya D. A., Anders R., Are C et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J Natl Compr Canc Netw* – 2021 – Vol. 19 № 5 : 541–565. doi: 10.6004/jnccn.2021.0022. PMID : 34030131.
10. Reig M., Forner A., Rimola J., Ferrer-Fàbrega J., Burrel M., Garcia-Criado Á. et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation : The 2022 update // *J Hepatol* – 2022 – Vol. 76 № 3 : 681–693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018. Epub 2021 Nov 19. PMID : 34801630 ; PMCID : PMC8866082.
11. Charriere B., Muscari F., Maulat C., Bournet B., Bonnet D. et al. Outcomes of patients with hepatocellular carcinoma are determined in multidisciplinary team meetings // *J Surg Oncol* – 2017 – vol. 115 № 3 : 330–336. doi: 10.1002/jso.24500. Epub 2016 Nov 4. PMID : 27813094.
12. Chang T. T., Sawhney R., Monto A., Davoren J. B., Kirkland J. G., Stewart L. et al. Implementation of a multidisciplinary treatment team for hepatocellular cancer at a Veterans Affairs Medical Center improves survival // *HPB (Oxford)* – 2008 – Vol 10 № 6 : 405–11. doi: 10.1080/13651820802356572. PMID : 19088925 ; PMCID : PMC2597312.
13. Kudo M., Finn R. S., Qin S., Han K. H., Ikeda K., Piscaglia, F. et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised phase 3 non-inferiority trial // *Lancet* – 2018 – vol. 391,10126 : 1163–1173 : 1163–1173. doi: 10.1016/S0140-6736 (18) 30207.
14. Петкау В. В., Султанбаев А. В., Меньшиков К. В. и др. Ленватиниб у пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022 ; 32 (4) : <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-20-35>.
15. Serper M., Taddei T. H., Mehta R., D'Addeo K., Dai F., Aytaman A. et al. VOCAL Study Group. Association of Provider Specialty and Multidisciplinary Care With Hepatocellular Carcinoma Treatment and Mortality // *Gastroenterology*. 2017 Vol. 152 № 8 : 1954–1964. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.040. Epub 2017 Mar 7. PMID : 28283421 ; PMCID : PMC5664153.
16. Sanoff H. K., Chang Y., Lund J. L., O'Neil B. H., Dusetzina S. B. Sorafenib Effectiveness in Advanced Hepatocellular Carcinoma // *Oncologist* – 2016 Vol. 21 № 9 : 1113–20. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0478. Epub 2016 May 16. PMID : 27185615 ; PMCID : PMC5016063.

Собственные исследования

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-2

Цитирование: Яргунин С. А., Решетов И. В., Шойхет Я. Н., Пятаков С. Н. Динамика изменений опухолей макрофагов у пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от способа хирургического лечения. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (2) : 2.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ТУМОР-АССОЦИИРОВАННЫХ МАКРОФАГОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

С.А. Яргунин¹, И.В. Решетов², Я.Н. Шойхет³, С.Н. Пятаков⁴¹ ГБУЗ «Краснодарский онкологический диспансер № 1», Краснодар, Россия² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский университет), Москва, Россия.³ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия.⁴ ГБУЗ «Городская больница № 4 города Сочи» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия

Актуальность: Несмотря на кажущийся радикальный характер оперативных вмешательств у пациентов с первичной меланомой кожи, частота локорегионарного рецидивирования и метастазирования остается высокой. Малоизученным является вопрос о влиянии хирургического лечения на эволюцию микроокружения меланомы.

Цель: оценить влияние динамики поляризации в опухолях макрофагов у пациентов с первичными меланомами кожи 0–IIa стадий и в последующих метастатических поражениях при использовании различных способов устранения операционного дефекта на выживаемость больных с меланомой кожи.

Материалы и методы: проводилось исследование Post-Hoc, в котором использованы данные о 128 пациентах с меланомой кожи 0–IIa стадий, которые не были подвергнуты адъювантной терапии после оперативного вмешательства, рандомизированных на 2 группы: основную (с применением пластического закрытия послеоперационного дефекта тканей) и группу сравнения (с линейным ушиванием дефекта тканей). Разделение на группы производилось на основании добровольного информированного согласия пациента на выполнение того или иного типа оперативного вмешательства. Исследована динамика рецепторов макрофагов с коллагеновой структурой CD68 и CD163 в образцах тканей у пациентов с первичной МК и в метастазах у прогрессирующей категории пациентов. Изучена 5-летняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациентов.

Результаты: выявлено, что у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa стадий пластическое замещение дефекта тканей, по сравнению с обычным ушиванием может приводить к уменьшению плотности в интрастромальном распространении провоспалительных макрофагов CD68 операционного очага, а также менее частой поляризации TAM-клеток в M2 сторону и миграции в интрастромальный компонент опухоли, более частому смешанному их содержанию, что в итоге улучшает выживаемость у данной категории пациентов.

Выводы: пластический способ закрытия операционного дефекта у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa стадий может влиять на поляризацию TAM-клеток. Пластическое замещение дефекта тканей после удаления опухоли позволяет улучшить пятилетние результаты выживаемости (выживаемости без прогрессирования на 22,6% ($p = 0,003$) и общей выживаемости на 13,1% ($p = 0,029$)).

Ключевые слова: меланома кожи, хирургическое лечение, пластическое замещение дефекта тканей, микроокружение опухоли, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость.

ВВЕДЕНИЕ

Хирургическое вмешательство неизбежно является по своей сути повреждением тканей, естественной реакцией организма на которое будет воспаление, сопровожда-

ющееся лимфангиогенезом и являющееся необходимым этапом заживления [1]. В последнее время большой интерес уделяется микроокружению первичной меланомы кожи [2], представляющему собой многокомпонентную и сложную сеть взаимодействий [3]. Множество клеток, окружающих

новообразование (например, иммунные клетки, связанные с опухолью фибробласты (CAFs), жировая ткань и кератиноциты), а также внеклеточный матрикс, могут взаимодействовать друг с другом напрямую или через секретируемые молекулы, способны усиливать или ослаблять иммуносупрессивные условия опухолевого окружения меланомы и, таким образом, влиять на эффективность лечения [3].

Тумор-ассоциированные макрофаги (ТАМ) являются частью микроокружения при многих видах опухолей [4]. Повышенное количество ТАМ в микроокружении опухоли часто коррелирует с плохим прогнозом при меланоме кожи (МК) [5]. Кроме того, увеличение количества ТАМ при воспалительной инфильтрации может быть надежным прогностическим маркером [6]. ТАМ включают иммуногенные и иммуносупрессивные подтипы и обладают различными функциями в зависимости от их микроанатомической локализации [2]. ТАМ присутствуют внутри опухоли или в перитуморальной области [7]. Инфильтрация ТАМ напрямую коррелирует с повышенным ангиогенезом, плотностью микрососудов посредством модуляции опухолевых провоспалительных факторов [8]. ТАМ снижают восприимчивость клеток меланомы к апоптозу, индуцированному ингибиторами MEK, α - и MITF-зависимым способом [9]. ТАМ часто делят на два основных типа [4]. Провоспалительные макрофаги M1 участвуют в стадиях инициации опухоли, создавая мутагенную среду, например, производя свободные радикалы [10]. На более поздних стадиях рака ТАМ часто дифференцируются в противовоспалительные макрофаги M2, которые усиливают рост опухоли, создавая иммуносупрессивную среду [4]. Макрофаги M2 играют центральную роль в распространении опухоли, стимулируя развитие опухоли как в первичных, так и в метастатических участках благодаря их вкладу в разрушение и отложение базальной мембраны, ангиогенез, рекрутирование лейкоцитов и общее подавление иммунитета [11]. В зависимости от сигналов микроокружения, макрофаг, независимо от состояния поляризации, сохраняет способность к пластичности, включая способность переключаться между фенотипами [12].

Фибробласты, ассоциированные с меланомой, подавляют активность цитотоксических Т-лимфоцитов и влияют на передачу сигналов Т-клеток через истощение L-аргина [13]. Кроме того, они снижают восприимчивость опухолевых клеток к NK-опосредованному лизису путем секреции активных MMPs, которые уменьшают количество лигандов NKG2D на поверхности опухолевых клеток и, таким образом, снижают NKG2D-зависимую цитотоксическую активность NK-клеток [14].

Одним из внеклеточных факторов, влияющих на иммунный ответ на раковые клетки, является подкисление [15]. Более низкий pH (6,0–7,0) характерен для меланомы, которая проявляет повышенную гликолитическую активность и высокую воспалительную сигнатуру [15]. Большинство опубликованных данных указывают на иммуносупрессивную роль ацидоза, который также способствует более «мигрирующему» фенотипу клеток меланомы [16].

На первых стадиях развития опухоли иммунные клетки выполняют свою надлежащую функцию в виде противо-

опухолевого действия путем индукции апоптоза трансформированных клеток, выработки противоопухолевых цитокинов или цитотоксических реакций [17]. Рост опухоли и метастазов меланомы определяется сложным перекрестным взаимодействием между опухолевыми клетками и окружающей средой посредством секреции онкогенных медиаторов [8].

Наличие в лимфоидном инфильтрате большого количества воспалительных клеток, стимулирующих неоангиогенез, является неблагоприятным прогностическим фактором, может вызвать рост опухоли и способствовать увеличению инвазивности и агрессивности в ходе опухолевого процесса [18]. При длительном воспалении возникает недостаточность как острого, так и хронического иммунного ответа [19]. К этому могут приводить такие процессы, как рубцевание [20] и лимфатическая недостаточность, как результат рубцевания лимфатических сосудов после операции [21]. При усилении жесткости кожа создает напряжение для дермальных фибробластов, способствует их чрезмерной активации и приводит к усилению генерации коллагена и фибронектина [22], что снова приводит к усилению жесткости кожи [23], появляется устойчивая петля положительной обратной связи, а окружающая среда гипоксии в жесткой коже может индуцировать дальнейший ангиогенез, который способствует пролиферации клеток, тем самым создавая большую потребность в кислороде [24]. Воспалительные состояния могут индуцировать пластичность меланомы в сторону более «мигрирующего» фенотипа и способствовать миграции клеток меланомы вдоль внешней поверхности кровеносных сосудов и их периваскулярной инвазии [25]. Макрофаги переносят цитоплазматические молекулы в клетки меланомы или сливаются с ними, что приводит к усилению диссеминации клеток меланомы *in vivo* [26]. Дифференцировка ТАМ-клеток в сторону M2 опосредуется гипоксией и различными сигнальными молекулами, продуцируемыми опухолевыми и стромальными клетками [8]. Продолжительное воспаление ведет к повышенной плотности лимфатических сосудов, расширению и гиперплазии лимфатической сосудистой сети [27], увеличению лимфоотока [28] и метастазированию в регионарные лимфатические узлы [29], что коррелирует с худшей выживаемостью [30].

Таким образом, можно предположить, что в процессе первичного оперативного вмешательства при создании благоприятных условий заживления операционной раны (со снижением длительного подкисления и грубого рубцевания) возможно улучшить результаты выживаемости пациентов с МК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследована динамика изменений в ТАМ (рецепторы макрофагов с коллагеновой структурой CD68 и CD163, которые участвуют в регуляции опухолевого иммунитета и экспрессируются на макрофагах) у пациентов с первич-

Собственные исследования

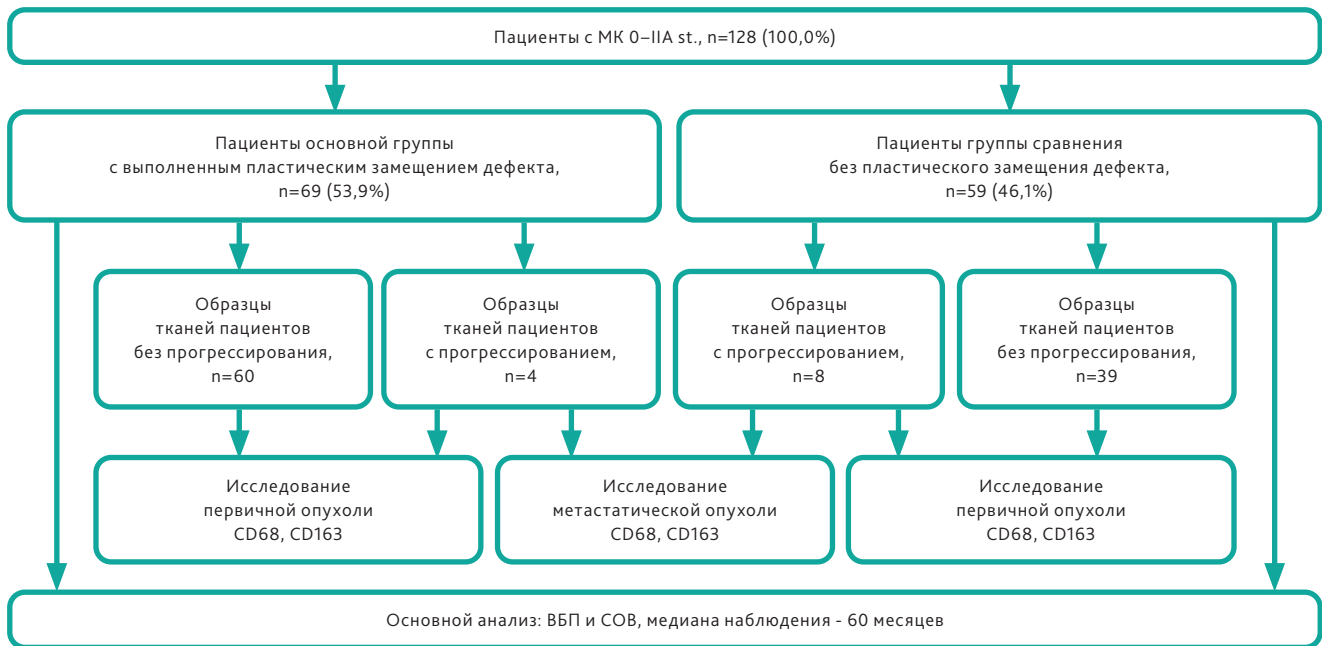


Рисунок 1. Динамика изменений в опухолеассоциированных макрофагах у пациентов с первичной и метастатической МК в зависимости от способа хирургического лечения (дизайн исследования).

ными МК 0–IIa стадий и при последующих метастатических поражениях для определения влияния послеоперационной ишемии (регулируемой способом устранения операционного дефекта) на поляризацию TAM, выживаемость без прогрессирования (ВБП, от момента первичного хирургического вмешательства до момента признаков прогрессирования заболевания) и скорректированная общая выживаемость (ОВ, от момента первичного хирургического вмешательства до момента смерти только от меланомы) пациентов с МК.

В основу исследования положены данные о 128 пациентах с МК 0–IIa стадий, которые не были подвергнуты адъювантной терапии после оперативного вмешательства. У всех пациентов выполнено иссечение первичной МК с последующим закрытием дефекта тканей. Все пациенты были разделены на 2 группы по признаку закрытия послеоперационного дефекта тканей. В основную группу (n = 69, 53,9%) вошли пациенты с пластическим замещением дефекта тканей, выполненным для исключения натяжения в зоне послеоперационных швов, а в группу сравнения (n = 59, 46,1%) — пациенты с обычным линейным ушиванием послеоперационного рубца. С аркальной МК оперировано 4 пациента (3 пациента из основной группы и 1 пациент из группы сравнения), 39 больных с локализацией первичной МК на конечностях (27 пациентов из основной группы и 12 пациентов из группы сравнения), 10 пациентов с локализацией МК на лице, голове и шее (5 — из основной группы и 5 — из группы сравнения), 75 пациентов с локализацией первичной МК на туловище (34 из основной группы и 41 из группы сравнения). Исследованы образцы тканей у прогрессирующих больных с первичной МК и в метастазах на содержание и динамику

изменений в TAM (рецепторы макрофагов с коллагеновой структурой CD68 и CD163). Всего на содержание макрофагов было проанализировано 128 первичных образцов тканей меланомы с 0–IIa стадий (глубина Бреслоу < 2 мм) и 29 образцов с метастазами в послеоперационном рубце или лимфатических узлах и мягких тканях. Оценивалась плотность и распределение TAM в горячих точках относительно опухоли. Изучаемые группы были статистически сравнимы по плотности в горячих точках и расположению макрофагов CD68 и CD163 относительно опухолевых очагов ($p > 0,05$). Все пациенты были прослежены в течение 5 лет, оценена выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость (рис. 1).

Иммуногистохимия (выбрана доступная в учреждении методика определения макрофагов CD68 и CD163 на двух разных срезах одного препарата): сначала все образцы первичных меланом и опухолей были окрашены гематоксилин-эозином (рис. 2 и 3). Образцы окрашивали иммуногистохимически на CD68 и CD163, представляющие провоспалительные и M2-макрофаги соответственно. Макрофаги подсчитывали с помощью анализа горячих точек полуколичественно по гнездам опухолевых клеток и стромальному компоненту. Окрашивание и его оценка с помощью анализа горячих точек проводились по методике Tiainen S. с соавторами [32].

Макрофаги вблизи некротических участков исключались из подсчета. Содержание макрофагов в меланомах и метастазах оценивалось полуколичественно с использованием пятиуровневой системы баллов от 0 до 4. Иммуноокрашенные слайды CD68 оцифровывались с помощью цифрового сканера всего предметного стекла

Собственные исследования

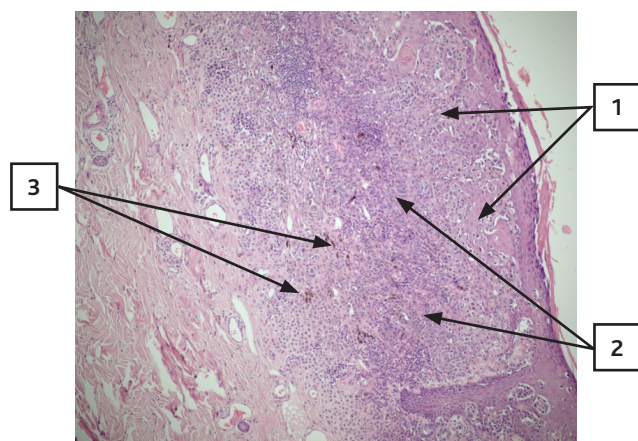


Рисунок 2. Первичная меланома кожи, окраска гематоксилин-эозином с увеличением $\times 100$ (1 – опухолевая ткань; 2 – лимфоидная инфильтрация; 3 – меланофаги).

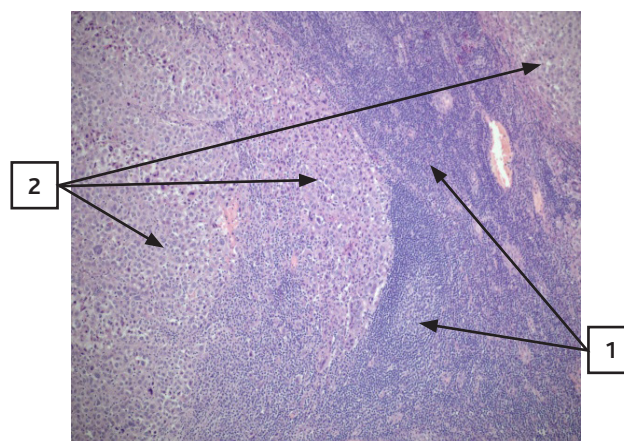


Рисунок 3. Метастаз меланомы в лимфоузел, окраска гематоксилин-эозином с увеличением $\times 100$ (1 – ткань лимфоузла; 2 – опухолевая ткань меланомы).

(NanoZoomer-XR; Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Япония). Оценка 0 присваивалась, если содержание макрофагов составляло 0–5% всех клеток, а баллы 1, 2, 3 и 4 присваивались, если макрофаги составляли 6–25%, 26–50%, 51–75% и 76–100% клеток соответственно. Пропорции макрофагов оценивались отдельно от гнезд опухолевых клеток и стромы. Стромальный отдел включал стромальную область ниже инвазивного фронта и толстые стромальные тяжи, разделяющие опухолевые гнезда. Оценивался весь очаг поражения. Как и в случае анализа горячих точек, макрофаги CD163 не могли быть оценены в образцах, содержащих меланин.

Статистический анализ проводили с использованием IBM SPSS Statistics 24 (IBM Corporation, Армонк, Нью-Йорк, США). Применялся метод Каплана–Мейера и критерий логарифмического ранга использовались для одномерного анализа и регрессии Кокса для многомерного анализа выживаемости. Для χ^2 -теста и оценки выживаемости количество макрофагов, полученное с помощью анализа горячих точек, было разделено на две группы (низкое или высокое) на основе медианы. Низкое или высокое число макрофагов соответствовало количеству макрофагов меньше медианы или количеству, равному или больше медианы

(медиана = 92,78 для CD68 и 76,86 для CD163 макрофагов) соответственно. При полуколичественной оценке категории 0–1 и 2–4 объединялись. Слитные категории 0–25% и 26–100% соответствовали низкой и высокой доле макрофагов соответственно. Значения P менее 0,050 считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы сравнивались по распределению пациентов по стадиям: пациентов с 0 стадией было 22 (17,2%), 9,4% в основной группе и 7,8% больных — в группе сравнения; с I стадией по всей когорте было 67 больных (52,3%), 28,1% — в основной и 24,2% в группе сравнения (с Ia стадией — 15,6% в основной группе и 13,3% — в группе сравнения, с Ib стадией 12,5% в основной и 10,9% — в группе сравнения; со IIa стадией — 39 (30,4%) по всей когорте (16,4% больных в основной и 14,0% — в группе сравнения). Между сравниваемыми группами статистических различий не выявлено, $p > 0,050$ (табл. 1).

Из 128 пациентов с 0–IIa стадиями 29 пациентов в последующем прогрессировали в течение 5 лет. Исследованы

Таблица 1. Распределение больных с МК основной и группы сравнения по стадиям.

Стадия	Все больные				Группа больных						p		
					Основная				Контроль				
	абс. число		%		абс. число		%		абс. число			%	
0	22		17,2		12		9,4		10		7,8		0,971
IA	37	67	28,9	52,3	20	36	15,6	28,1	17	31	13,3	24,2	1,0
IB	30		23,4		16		12,5		14		10,9		0,949
IIA	39		30,4		21		16,4		18		14,0		0,977
Всего	128		100,0		69		100,0		59		100,0		1,0

Собственные исследования

128 образцов первичных МК и 29 образцов метастатических тканей, из которых было приготовлено 256 и 58 стекол для окрашивания CD68 и CD163 соответственно. Пригодными для интерпретации оказались 111 (86,7%) образцов первичных образцов и 23 (79,3%) образца метастатических тканей.

Из доступных интерпретации 111 образцов первичных МК 0–IIa стадий были отобраны 12 образцов прогрессирующих в последующем пациентов и 99 образцов пациентов без признаков прогрессирования.

Содержание макрофагов CD68 в первичных опухолях и метастатических очагах

При окраске первичных опухолей и метастазов МК CD68 TAM могли не определяться, располагаться интра-туморально (рис. 4, 5), перитуморально, или расположение могло носить смешанный характер (рис. 6).

Из 111 первичных пациентов с МК интерпретированных образцов тканей плотность макрофагов CD68 в гнездах опухолевых клеток у пациентов с первичной тонкой меланомой кожи была низкой у всех пациентов в 100% случаев с преимущественным перитуморальным расположением (63,1% случаев), в 35,1% случаев макрофаги отсутствовали, а в 0,9% случаев находились интра-туморально и смешанном варианте (интра- и перитуморально) в горячих точках (табл. 2).

Плотность макрофагов CD68 в гнездах опухолевых клеток у пациентов с первичной тонкой МК как с прогрессированием, так и без прогрессирования была низкой в 100% случаев (не превышала 1 балла) с преимущественным перитуморальным расположением (в 75% случаев образцов у пациентов с последующим прогрессированием и 61,6% образцов пациентов без прогрессирования), причем у пациентов без прогрессирования в 38,4% случаев во-

Таблица 2. Плотность и расположение макрофагов CD68 в горячих очагах первичных и метастатических МК в группах сравнения.

Группы пациентов по признаку пластического замещения дефекта тканей		Плотность (баллы)		Расположение относительно опухоли			
		Низкая (0–1)	Высокая (2–4)	Отсутствуют	Интра-туморальное	Перитуморальное	Смешанное
Первичная опухоль CD68 (1)							
Основная (n = 64)	Прогрессирующие (n = 4)	4 100,0%	0	0	1 25,0%	3 75,0%	0
	Не прогрессирующие (n = 60)	60 100,0%	0	24 40,0%	0	36 60,0%	0
Итого (n = 64)		64 100,0%	0	24 37,5%	1 1,6%	39 60,9%	0
Сравнения (n = 47)	Прогрессирующие (n = 8)	8 100,0%	0	1 12,5%	0	6 75,0%	1 12,5%
	Не прогрессирующие (n = 39)	39 100,0%	0	14 35,9%	0	25 64,1%	0
Итого (n = 47)		47 100,0%	0	15 31,9%	0	31 66,0%	1 2,1%
Всего (n = 111)		111 (100%)	0	39 35,1%	1 0,9%	70 63,1%	1 0,9%
Vs (основная/сравнения)		-	-	0,543	0,386	0,584	0,246
Vs (основная с прогрессированием/сравнения с прогрессированием)		-	-	0,480	0,157	1,0	0,480
Vs (основная без прогрессирования/сравнения без прогрессирования)		-	-	0,683	-	0,683	-
Метастаз CD68 (2)							
Основная (n = 9)		9 100,0%	0	1 11,1%	0	9 100,0%	0
Сравнения (n = 14)		12 85,7%	2 14,3%	1 7,1%	7 50,0%	5 35,7%	1 7,1%
Итого (n = 23)		21 91,3%	2 8,7%	2 8,7%	7 30,4%	14 60,9%	1 4,3%
Vs (основная/сравнения)		0,246	0,246	0,745	0,013	0,003	0,424
Vs (основная- первичная опухоль/основная - метастаз)		1,0	-	0,021	0,704	0,022	-
Vs (сравнения первичная опухоль/сравнения - метастаз)		0,009	0,009	0,067	< 0,001	0,045	0,359
Vs (всего по первичным опухолям/итого - метастаз)		0,002	0,002	0,013	< 0,001	0,843	0,221

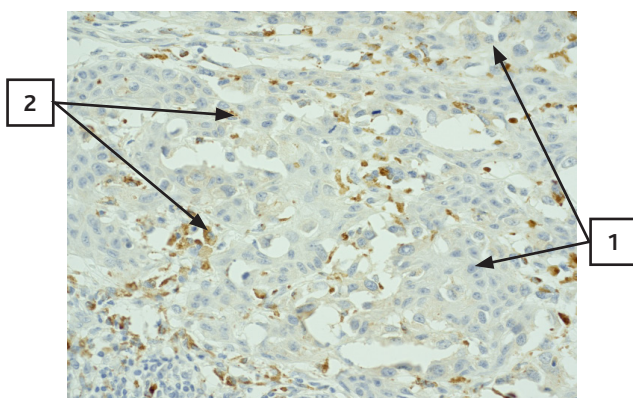


Рисунок 4. Первичная меланома кожи, CD68 располагаются интратуморально, увеличение $\times 400$ (1 – клетки меланомы с крупными ядрами; 2 – макрофаги CD68).

обще не наблюдалось CD68, тогда как у прогрессирующих CD68 отсутствовали только в 8,3% случаев, максимальное частое их расположение было перитуморальным (75%), тогда как интратуморальное и смешанное присутствие отмечалось одинаково — 8,3% случаев (табл. 2).

При исследовании метастатических образцов местных рецидивов и лимфоузлов ($n = 23$) высокое количество макрофагов CD68 в гнездах опухолевых клеток было выявлено в 91,3% случаев с преимущественным перитуморальным расположением (60,9%), тогда как стали выявляться интратуморальные очаги в 30,4% случаев, смешанный вариант расположения гнезд был выявлен в 4,3% случаев, отсутствие макрофагов выявлялось в 8,7% (табл. 2).

Содержание макрофагов CD163 в первичных опухолях и метастатических очагах

При окраске первичных опухолей и метастазов МК CD163 TAM также могли не определяться, располагаться перитуморально (рис. 7), интратуморально (рис. 8), или расположение могло носить смешанный характер (рис. 9, 10).

В основной группе пациентов, как и в группе сравнения, плотность CD163 была в большинстве случаев низкой (67,2% в основной группе и 66,7% в группе сравнения), в 32,8% случаев в основной группе была высокая плотность CD163, как и в группе сравнения (34,0%). Преимущественным распределением CD163 в опухолях основной и группы сравнения было перитуморальное (62,5% и 63,8% соответственно), смешанное присутствие в основной группе зафиксировано в 10,9% случаев, тогда как в группе сравнения — в 14,9% случаев. CD163 в основной группе отсутствовали в 23,4% случаев, а в группе сравнения в 19,1% случаев. Интратуморальное расположение CD163 в основной группе было в 3,1% случаев, а в группе сравнения — в 3,0% случаев. Смешанное расположение (пери- и интратуморально) в основной группе было в 10,9% случаев, а в группе сравнения — в 14,9% случаев (табл. 3).

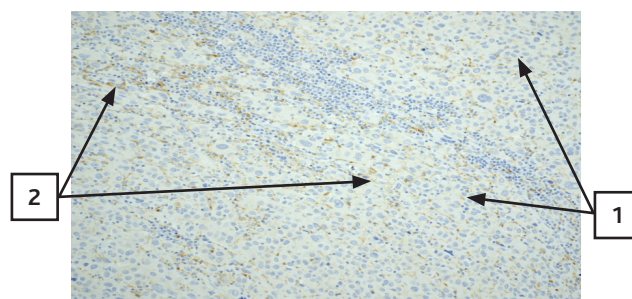


Рисунок 5. Метастаз меланомы в лимфоузел, увеличение $\times 200$, CD68 располагаются интратуморально (1 – клетки меланомы с крупными ядрами; 2 – макрофаги CD68).

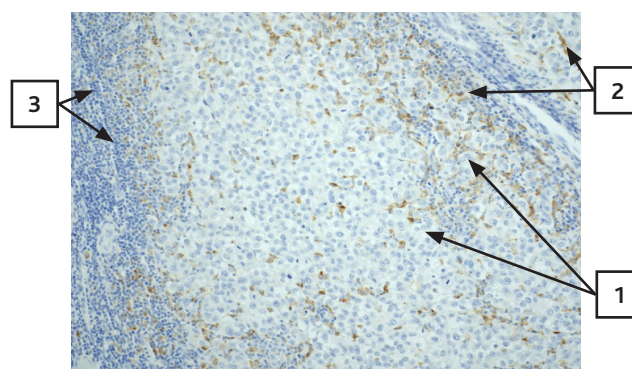


Рисунок 6. Метастаз меланомы в лимфоузел, увеличение $\times 200$, CD68 располагаются интра- и перитуморально (1 – клетки меланомы с крупными ядрами; 2 – макрофаги CD68; 3 – лимфоциты).

Макрофаги M2 (CD163) в горячих точках в рецидивных опухолях выявлялись с преимущественно высоким содержанием (78,3% случаев), низкое их содержание выявлено в 21,7% случаев, причем преимущественным было интратуморальное (65,2%) и смешанный вариант расположения (30,4%), перитуморальное выявлено только 4,3% случаев, случаев же отсутствия макрофагов CD163 выявлено не было (табл. 3).

Сравнение результатов плотности макрофагов CD68 и CD163 в первичных и метастатических опухолях у пациентов основной и группы сравнения

При анализе данных выявлено, что плотность макрофагов CD68 в горячих точках у пациентов основной группы (с пластикой) в первичных и метастатических очагах не менялась и оставалась низкой на фоне увеличения перитуморальной их локализации с 75% до 100% (увеличение на 25%, $p = 0,022$), в группе сравнения (без пластики) в метастатических очагах увеличилось количество случаев высокой плотности макрофагов в горячих точках с 0 до 14,3% ($p = 0,009$), а количество случаев низкой плот-

Собственные исследования

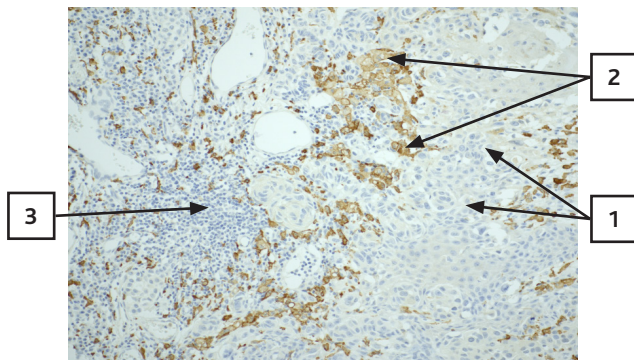


Рисунок 7. Первичная меланома кожи, увеличение $\times 200$, CD163 располагаются перитуморально (1 – клетки меланомы с крупными ядрами; 2 – макрофаги CD68; 3 – лимфоциты).

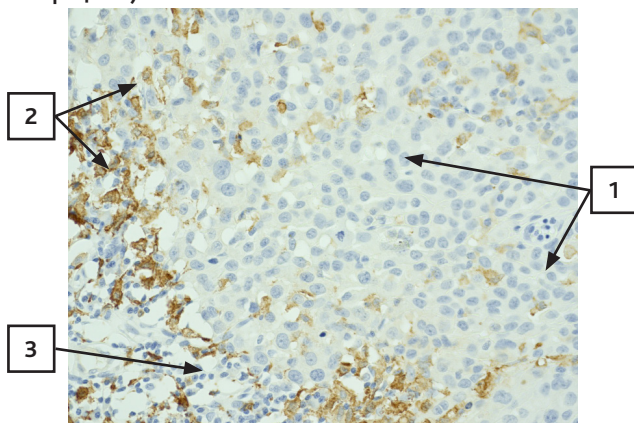


Рисунок 9. Первичная меланома кожи, увеличение $\times 400$, CD163 располагаются пери- и интратуморально (1 – клетки меланомы с крупными ядрами; 2 – макрофаги CD68; 3 – лимфоциты).

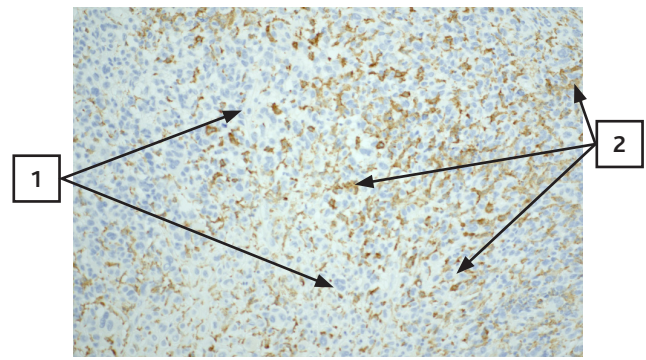


Рисунок 8. Метастаз меланомы в лимфоузле, увеличение $\times 200$, CD163 располагаются интратуморально (1 – клетки меланомы с крупными ядрами; 2 – макрофаги CD68).

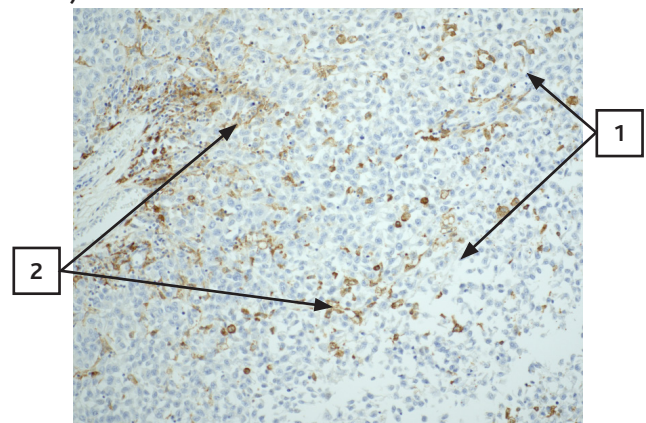


Рисунок 10. Метастаз меланомы в лимфоузле, увеличение $\times 200$, CD163 располагаются интра- и перитуморально (1 – клетки меланомы с крупными ядрами; 2 – макрофаги CD163).

ности снизилось с 100% до 85,7% ($p = 0,009$). Преимущественным оказалось интрастромальное расположение макрофагов в метастатических очагах до 50% случаев, перитуморально макрофаги располагались в 35,7% случаев и в 7,1% случаев наблюдалось смешанное расположение (интра- и перитуморально), также в 7,1% случаев макрофаги CD68 отсутствовали в горячих очагах. Очевидно, что произошла миграция макрофагов CD68 в перитуморальную зону в основной группе с 75% до 100% ($p = 0,022$, табл. 2).

У пациентов в основной группе (с пластикой) в метастатических очагах увеличилась плотность макрофагов M2 (CD163) (количество случаев в горячих точках низкой плотности снизилось относительно первичной меланомы с 67,2% до 22,2% случаев (на 45,0%, $p = 0,010$), а количество высокой плотности увеличилось с 32,8% до 77,8% случаев (на 45,0%, $p = 0,010$). Наблюдалась миграция макрофагов M2 из перитуморальной зоны первичной опухоли в интрастромальную зону метастатического очага. Так, преимущественным в метастатических опу-

холях основной группы пациентов оказалось смешанное (интра- и экстрастромальное) расположение макрофагов CD163 с 10,9% до 55,6% случаев (на 44,7%, $p = 0,001$) и интрастромальное расположение — с 3,1% до 44,4% случаев (на 41,3%, $p < 0,001$), тогда как перитуморального расположения CD163 не было выявлено (с 62,5% до 0%, $p < 0,001$). В группе сравнения также наблюдалось увеличение плотности макрофагов CD163 в горячих точках прогрессирующих пациентов (количество случаев низкой плотности снизилось с 66,0% в первичных МК до 21,4% в метастатических очагах (на 44,6%, $p = 0,003$), а количество случаев высокой плотности увеличилось с 34,0% до 78,6% (на 44,6%, $p = 0,003$). В горячих очагах метастатических опухолей группы сравнения также преимущественным было интрастромальное расположение макрофагов CD163 с 3,0% до 78,6% (на 75,6%, $p < 0,001$), смешанное присутствие практически не изменилось (с 14,9% до 14,3%, $p = 0,956$), а перитуморальное расположение макрофагов CD163 снизилось с 63,8% до 7,1% (на 56,7%, $p < 0,001$, табл. 3).

Таблица 3. Плотность и расположение макрофагов CD163 в горячих очагах первичных и метастатических МК в основной группе и группе сравнения

Группы пациентов по признаку пластического замещения дефекта тканей		Первичная опухоль CD163 (1)					
		Плотность (баллы)		Расположение относительно опухоли			
		Низкая (0–1)	Высокая (2–4)	Отсутствуют (нет)	Интра- туморально	Пери- туморально	Смешанное
		Первичная опухоль CD163 (1)					
Основная (n = 64)	Прогрессирующие (n = 4)	3 75,0%	1 25,0%	1 25,0%	0	2 50,0%	1 25,0%
	Не прогрессирующие (n = 60)	40 66,7%	20 33,3%	14 23,3%	2 3,3%	38 63,3%	6 10,0%
Итого (n = 64)		43 67,2%	21 32,8%	15 23,4%	2 3,1%	40 62,5%	7 10,9%
Сравнения (n = 47)	Прогрессирующие (n = 8)	7 87,5%	1 12,5%	2 25,0%	0	5 62,5%	1 12,5%
	Не прогрессирующие (n = 39)	24 61,5%	15 38,5%	7 17,9%	1 3,6%	25 64,1%	6 15,3%
Итого (n = 47)		31 66,0%	16 34,0%	9 19,1%	1 3,0%	30 63,8%	7 14,9%
Всего (n = 111)		74 66,6%	37 33,4%	24 21,6%	3 2,7%	70 63,1%	14 12,6%
Vs (основная/сравнения)		0,895	0,895	0,587	0,976	0,889	0,530
Vs (основная — прогрессирующие/ сравнения — прогрессирующие)		0,584	0,584	1,0	—	0,679	0,584
Vs (основная — не прогрессирующие/ сравнения — не прогрессирующие)		0,599	0,599	0,523	0,936	0,936	0,432
		Метастаз CD163 (2)					
Основная (n = 9)		2 22,2%	7 77,8%	0	4 44,4%	0	5 55,6%
Сравнения (n = 14)		3 21,4%	11 78,6%	0	11 78,6%	1 7,1%	2 14,3%
Итого (n = 23)		5 21,7%	18 78,3%	0	15 65,2%	1 4,3%	7 30,4%
Vs (основная/сравнения)		0,965	0,965	—	0,100	0,424	0,040
Vs (основная первичная опухоль/ основная — метастаз)		0,010	0,010	0,106	< 0,001	< 0,001	0,001
Vs (сравнения первичная опухоль/ сравнения — метастаз)		0,003	0,003	0,079	< 0,001	< 0,001	0,956
Vs (всего — первичная опухоль/ итого — метастаз)		< 0,001	< 0,001	0,014	< 0,001	< 0,001	0,031

Выживаемость без прогрессирования пациентов с МК со стадиями 0–IIa

ВБП у пациентов со стадиями 0–IIa в основной группе в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев ВБП была выше, чем у пациентов в группе сравнения на 11,1% (94,2% и 83,1%, соответственно, $p = 0,045$), на 17,0% (89,9% и 72,9%, соответственно, $p = 0,013$) и на 22,6% (87,0% и 64,4%, соответственно, $p = 0,003$) (табл. 4, рис. 11).

Общая выживаемость

У пациентов с МК со стадиями 0–IIa в основной группе с пластикой по сравнению с пациентами без пластического замещения дефекта показатели ОВ в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев были выше на 1,7%

(100,0% и 98,3%, соответственно, $p > 0,050$), на 14,0% (97,1% и 83,1%, соответственно, $p = 0,007$) и на 13,1% (92,8% и 79,7%, соответственно, $p = 0,029$). Медиана выживаемости в группах не достигнута (табл. 5, рис. 12).

Для иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Пациентка X., 60 лет. Диагноз: меланома кожи спины T_xN₀M₀, II клиническая группа. Прооперирована 05.03.2013 – выполнено иссечение опухоли с закрытием дефекта с помощью реконструктивно-пластического компонента. По ПГИ — поверхностно-распространяющаяся пигментная меланома из эпителиоидных, веретенообразных клеток без изъязвления. Высота опухоли 2,2 мм, уровень инвазии по Кларку 3. Митотическая активность 0–1 на мм². Лимфоидная инфильтрация слабо выражена. Послеоперационный диагноз: меланома кожи спины pT_{3a}N₀M₀, IIa стадия, II клиническая группа.

Собственные исследования

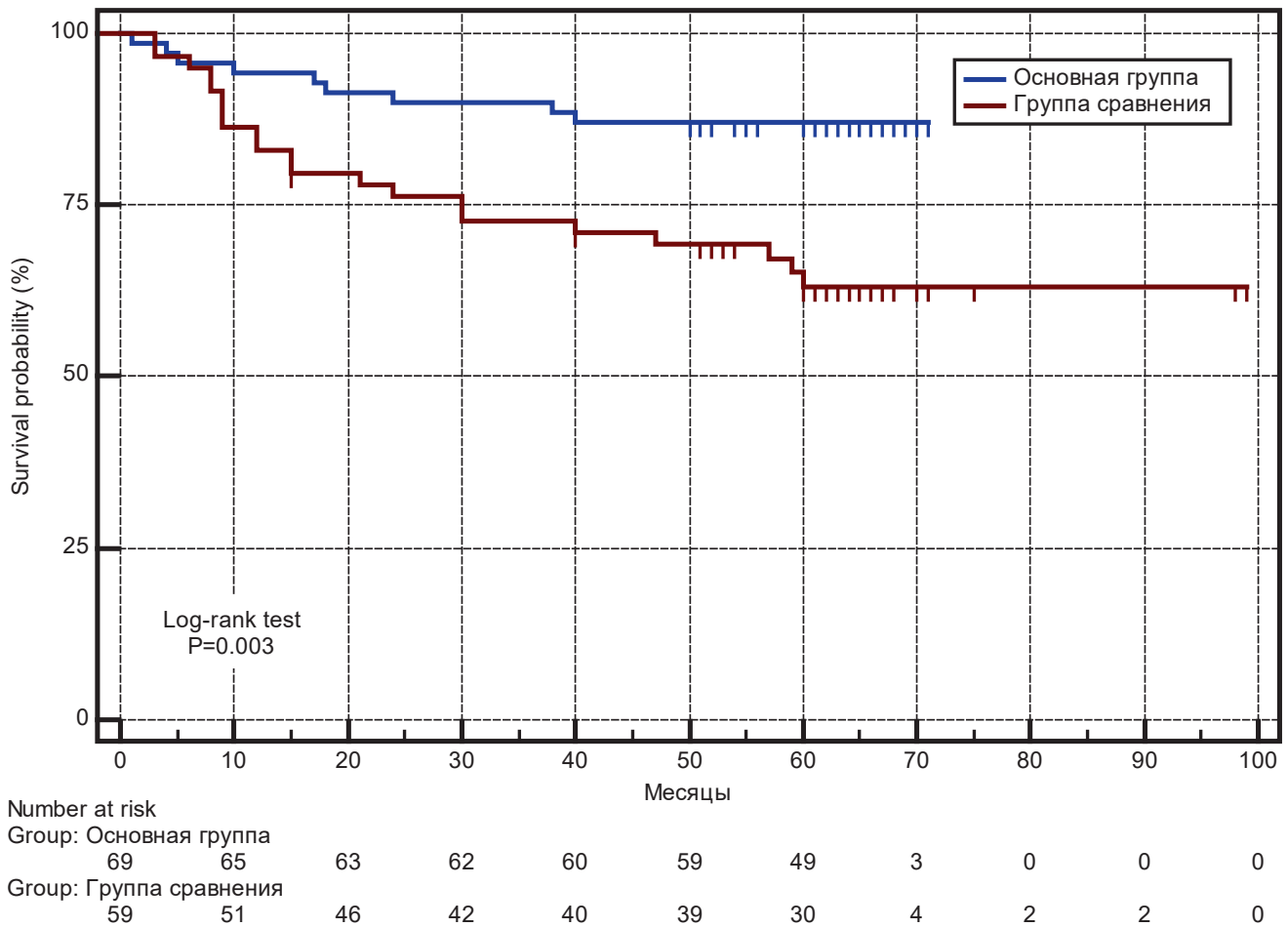


Рисунок 11. Выживаемость без прогрессирования у пациентов с 0–IIA стадиями МК в группах сравнения. ДИ 95%. Медиана выживаемости не достигнута в обеих группах сравнения.

На рисунке 12 показана первичная опухоль, окрашенная гематоксилин-эозином увеличением $\times 200$ и $\times 400$. При ИГХ маркером CD68 ТАМ находятся перитуморально менее 2% (рис. 13), ТАМ CD163 окрашивались как единичные клетки, располагавшиеся перитуморально (рис. 14).

Несмотря на пластическое замещение дефекта тканей, через 36 месяцев у пациентки выявлена рецидивная опухоль в зоне послеоперационного рубца, причем в области наибольшего натяжения швов (зона наибольшей ишемии и рубцевания — рис. 15).

Образец метастатической опухоли сначала был окрашен гематоксилин-эозином, на котором видны рубцовая ткань (1) и опухолевая ткань (2) метастаза меланомы (рис. 16). При увеличении $\times 400$ на рисунке 17 видны крупные скопления меланофагов (1) вокруг опухоли (2) на фоне рубца (3).

При ИГХ исследовании маркером CD68 (рис. 18) видно, что гистиоциты отсутствуют в горячих точках, окрашены только меланофаги $\times 200$. По количеству

окрашенных гистиоцитов CD68 картина не отличается от количества пигментированных клеток, окрашенных гематоксилин-эозином (рис. 16), поэтому расценена как отсутствие макрофагов CD68 в горячих точках.

При ИГХ маркером CD163 ТАМ расположены перитуморально, до 30%, окружают группы опухолевых клеток (1), опухоль минимально пигментирована, скопления меланофагов по периферии опухоли (2), без некроза с увеличением $\times 100$ и $\times 400$ (рис. 19).

ОБСУЖДЕНИЕ

Если в целом рассматривать всю когорту пациентов с 0–IIa стадиями МК, то можно проследить тенденцию к увеличению плотности провоспалительных макрофагов CD68 от первичного очага МК к метастатическому (от 0% до 8,7%, $p = 0,002$) и миграций в строму опухоли от 0,9% до 30,4%, $p < 0,001$ (табл. 2). Наблюдалось увеличение

Собственные исследования

плотности макрофагов CD163 (M2) в горячих очагах опухолевой ниши от первичной опухоли к метастатической более чем в 2 раза с 33,4% до 78,3% (на 44,9%, $p < 0,001$), а также смещение миграции из перитуморальной зоны опухолевой ниши с 63,1% до 4,3% (на 58,8%, $p < 0,001$) в интратуморальную с 2,7% до 65,2% (на 62,5%, $p < 0,001$) и смешанную с 12,6% до 30,4% (на 17,8%, $p = 0,031$) зоны метастатических очагов (табл. 3).

В образцах основной группы пациентов, которым была произведена пластика при закрытии операционного дефекта, от первичной к метастатической опухоли плотность провоспалительных макрофагов CD68 не менялась и находилась во всех образцах на низком уровне, тогда как распределение сместилось в перитуморальную зону с 60,9% до 100,0% (на 39,1%, $p = 0,022$). В группе сравнения (у пациентов без пластического замещения

Таблица 4. Выживаемость без прогрессирования пациентов с меланомой кожи сравниваемых групп за период 60 месяцев (абс., % от n по группам)

Группа больных	Период наблюдения (месяцев)							
	12		36			60		
	абс. число	%*	абс. число	%*	p	абс. число	%*	p ₁
Основная, n = 69	65	94,2	62	89,9	0,250	60	87,0	0,063
Сравнения, n = 59	49	83,1	43	72,9	0,031	38	64,4	0,001
Все больные, n = 128	114	89,1	105	82,0	0,004	98	76,6	< 0,001
Vs (между пациентами основной и группы сравнения в стадии 0–IIa, %), p	$\Delta 11,1$ (0,045)		$\Delta 17,0$ (0,013)			$\Delta 22,6$ (0,003)		

Примечание: p — показатель статистической значимости различий с периодом 12 месяцев; p₁ — между периодами 36 и 60 месяцев.

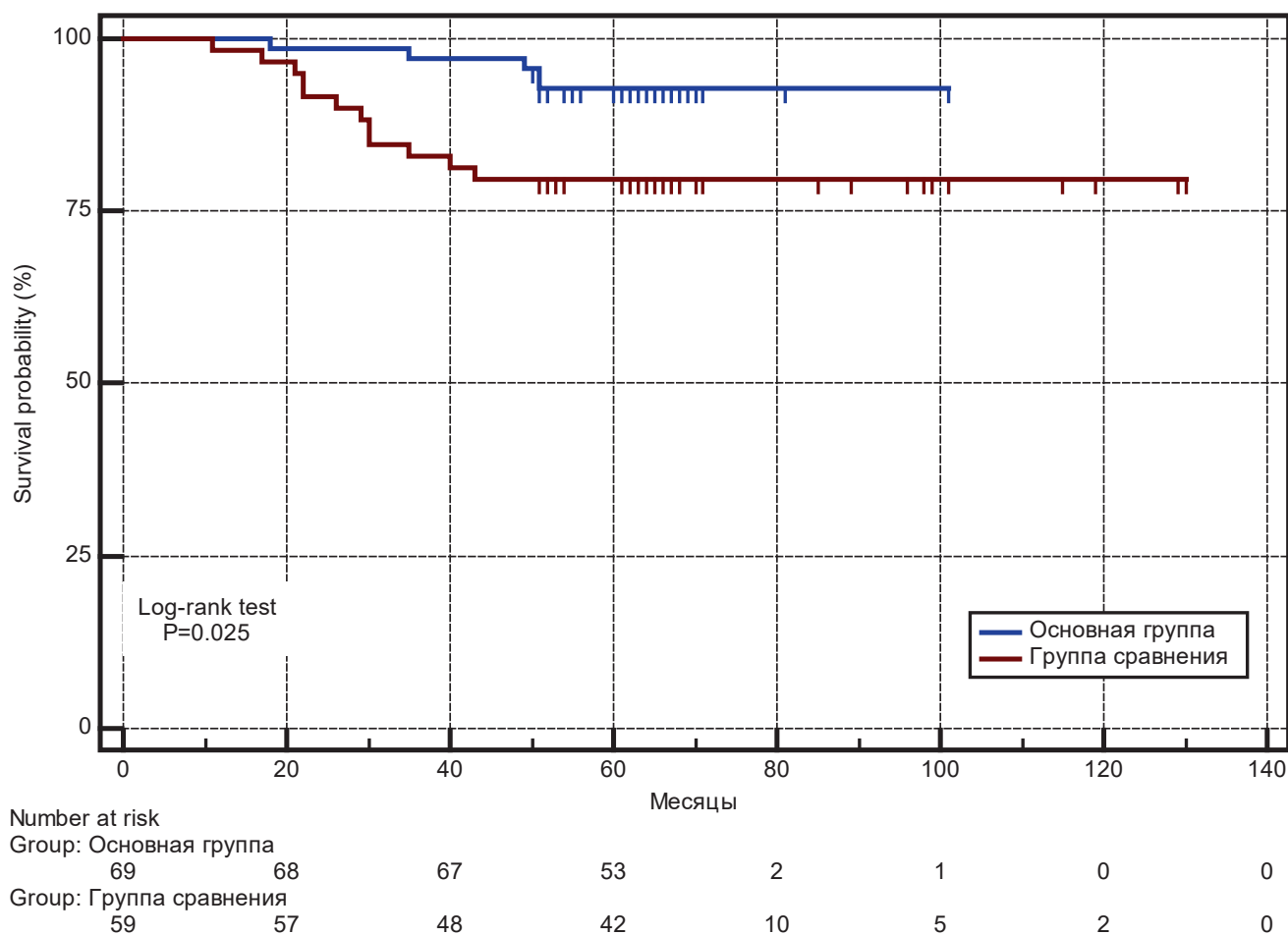


Рисунок 11. Общая выживаемость пациентов с МК в группах сравнения с 0–IIa стадиями. ДИ 95%. Медиана выживаемости в группах не достигнута.

Собственные исследования

Таблица 5. Общая выживаемость у больных МК в группах сравнения за период 60 месяцев (абс., % от n по группам)

Группа больных	Период наблюдения (мес.)								
	12		36			60			
	абс. число	% от n	абс. число	%	p	абс. число	%	p	p ₁
Основная, n = 69	69	100,0	67	97,1	0,500	64	92,8	0,063	0,250
Сравнения, n = 59	58	98,3	49	83,1	0,004	47	79,7	0,001	0,5
Все больные, n = 128	127	99,2	116	90,6	0,001	111	86,7	< 0,001	0,063
Vs (между пациентами основной группой и группой сравнения в стадии 0–IIa, %), p	$\Delta 1,7 (0,277)$		$\Delta 14,0 (0,007)$			$\Delta 13,1 (0,029)$			

Примечание: p — показатель статистической значимости различий с периодом 12 месяцев; p₁ — между периодами 36 и 60 месяцев

дефекта тканей), плотность CD68 возросла с 0% до 14,3%, $p = 0,009$ высокой плотности, и распределение макрофагов сместилось из перитуморальной зоны (снижение в 2 раза — с 66,0% до 35,7%, $p = 0,045$) в интрастромальную (от 0% до 50,0%, $p < 0,001$) и смешанную (от 2,1% до 7,1%, но разница статистически была не достоверна, $p = 0,359$), что может косвенно указывать на длительные воспалительные состояния, обусловленные натяжением краев раны и более длительным заживлением у пациентов группы сравнения по отношению к основной группе (табл. 2).

Плотность макрофагов M2 (CD163), провоцирующих прогрессирование, в образцах пациентов основной группы при сравнении первичных и метастатических опухолей увеличивалась в горячих очагах (количество случаев низкой плотности уменьшилось с 67,2% до 22,2% случаев (на 45,0%, $p = 0,010$), а высокой плотности увеличилось с 32,8% до 77,8% случаев (на 45,0%, $p = 0,010$), причем

распределение CD163 из перитуморальной зоны первичной опухоли к метастатической (62,5% до 0,0%, $p < 0,001$) первичной опухоли сместилось в интрастромальную зону с 3,1% до 44,4% (увеличение на 41,3%, $p < 0,001$) и смешанную зону с 10,9% до 55,6% (увеличение на 44,7%, $p = 0,001$) в метастазе (табл. 3).

В образцах пациентов группы сравнения плотность макрофагов CD163 в динамике от первичной до метастатической опухоли также увеличилась в горячих очагах (количество случаев низкой плотности уменьшилось с 66,0% до 21,4% (уменьшение на 44,6%, $p = 0,003$) случаев, а высокой плотности увеличилось с 34,0% до 78,6% случаев (увеличение на 44,6%, $p = 0,003$). Причем распределение CD163 из перитуморальной зоны (63,8% в первичных опухолях до 7,1% в метастазе с уменьшением на 56,7%, $p < 0,001$) сместилось в интрастромальную зону с 3,0% в первичной опухоли до 78,6% (увеличение на 75,8%, $p < 0,001$), при стабильной картине в смешанной зоне с 14,9% до 14,3% ($p = 0,956$) в метастазе. Отмечается различие в распределении макрофагов CD163 в метастазах основной группы, в которой преобладает смешанное распределение TAM клеток, на 41,3% (55,6% в основной и 14,3% в группе сравнения, $p = 0,040$), тогда как в группе

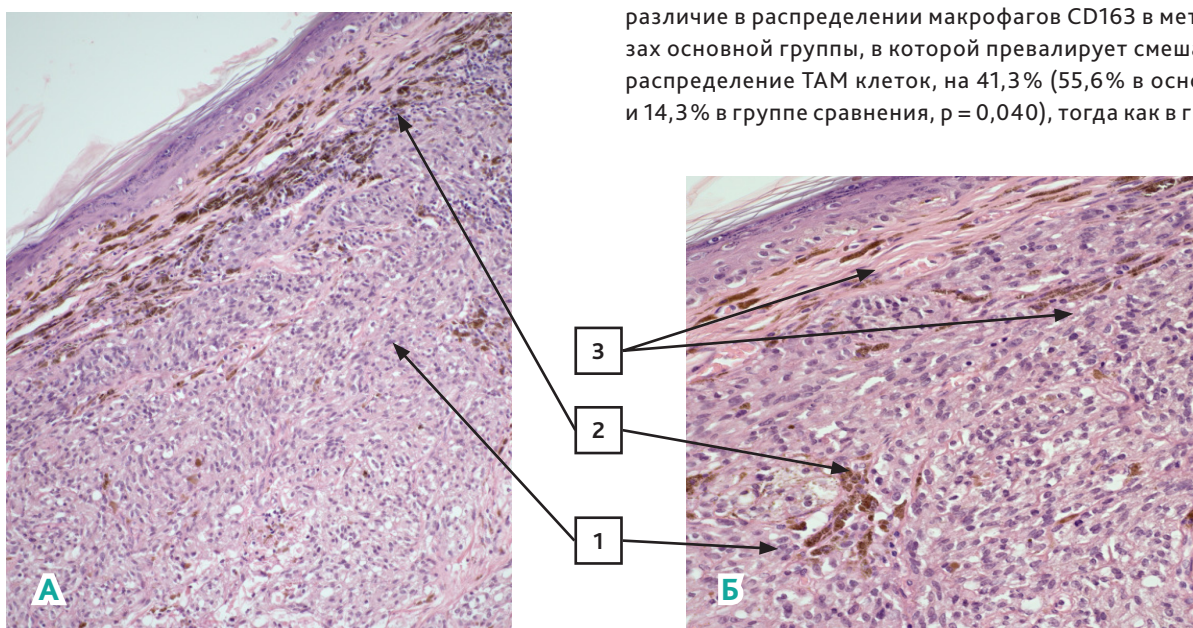


Рисунок 12. Пациентка X. Первичная меланома кожи, окраска гематоксилин-эозином (1 — опухолевая ткань меланомы; 2 — меланофаги; 3 — меланин в клетках меланомы). А — увеличение $\times 200$, Б — увеличение $\times 400$.

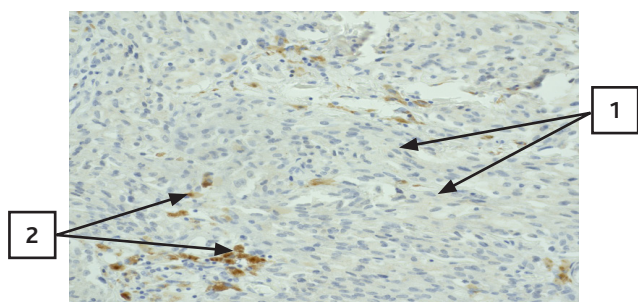


Рисунок 13. Пациентка X. Первичная меланома кожи, увеличение $\times 400$, CD68 находятся перитуморально менее 2% (1 – клетки меланомы с крупными ядрами; 2 – макрофаги CD68).

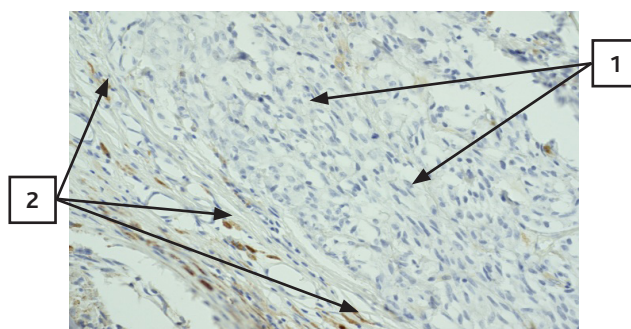


Рисунок 14. Пациентка X. Первичная меланома кожи, увеличение $\times 400$, единичные клетки CD163 расположены перитуморально (1 – опухолевые клетки; 2 – группы макрофагов CD163 вокруг скоплений опухолевых клеток).

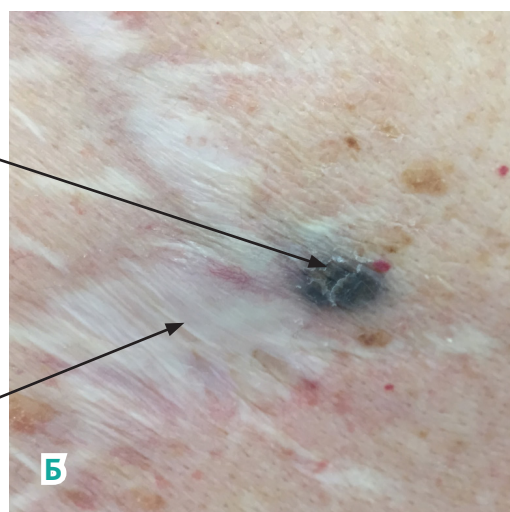


Рисунок 15 (А, Б). Пациентка X. Местный рецидив меланомы кожи (1) в зоне наибольшего натяжения и рубцевания (2). А. Общий вид послеоперационного рубца с метастазом меланомы. Б. Участок послеоперационного рубца с наибольшим натяжением и метастазом меланомы.

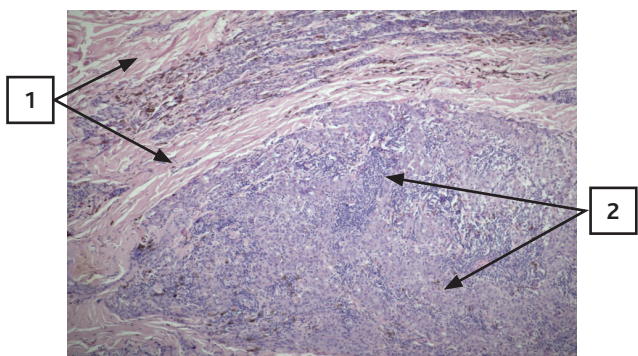


Рисунок 16. Метастаз меланомы в послеоперационный рубец. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 100$ (1 – рубцовая ткань; 2 – опухолевая ткань меланомы).

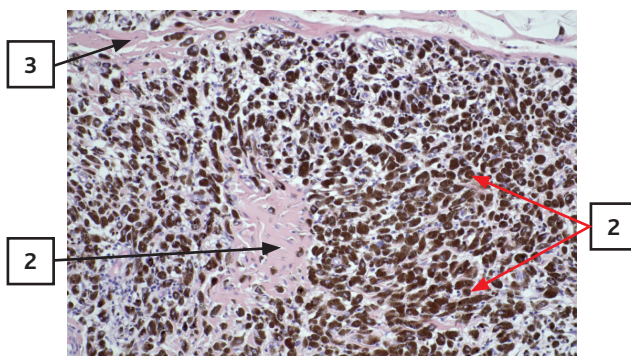


Рисунок 17. Метастаз в послеоперационный рубец. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 400$ (1 – скопления меланофагов; 2 – опухолевая ткань; 3 – рубцовая ткань).

Собственные исследования

сравнения отмечено преимущественно интрастромальное — больше на 34,2% (78,6% и 44,4%), но статистически это не подтверждено, $p = 0,106$ (табл. 3).

ВБП за 5 лет оказалась на 22,6% ($p = 0,003$), а ОВ на 13,1% ($p = 0,029$) выше в основной группе (с пластическим замещением дефекта) по отношению к группе сравнения (без пластического замещения дефекта тканей).

Известно, что продолжительное воспаление ведет к повышенной плотности лимфатических сосудов, расширению и гиперплазии лимфатической сосудистой сети [27], увеличению лимфоотока [28] и учащению регионарного метастазирования в лимфатические узлы [29], что коррелирует с худшей статистикой выживаемости [30]. Также известно, что выбор метода пластического закрытия послеоперационного дефекта позволяет избежать осложнений, связанных с натяжением краев раны и формированием порочных рубцов [31]. Гипотетически, при устранении факторов,

способствующих увеличению распространения опухоли, возможно влиять на выживаемость пациентов уже на первичном этапе лечения — хирургическом. При исследовании ВБП и ОВ у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa стадий и выполненной пластикой дефекта тканей эти показатели оказались лучше, чем у пациентов после обычного ушивания. Группы сравнения были статистически сопоставимы по полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, индексу массы тела ($p > 0,05$), а различия были только в способе закрытия операционного дефекта. У пациентов, дефект тканей которых закрывался обычным линейным ушиванием, практически во всех случаях наблюдалось натяжение краев раны с последующим развитием более грубых рубцов, нежели у пациентов, которым была произведена пластика дефекта тканей с полным исключением натяжения краев раны. Из литературных данных известно, что фибробласты, ассоциированные с меланомой, подавляют активность цитотоксических Т-лимфоцитов, влияют на передачу сигналов Т-клеток [13] и снижают цитотоксическую активность НК-клеток [14]. Большинство опубликованных данных указывают на иммуносупрессивную роль ацидоза, который также способствует более «мигрирующему» фенотипу клеток меланомы [16]. Также известно, что натяжение краев раны создает напряжение для дермальных фибробластов, способствует их чрезмерной активации и приводит к усилению генерации коллагена и фибронектина [22], а рубцевание [20] и лимфатическая недостаточность, как результат рубцевания лимфатических сосудов после операции [21] при длительном воспалении, приводят к недостаточности как острого, так и хронического иммунного ответа [19]. Воспалительные состояния могут индуцировать пластичность меланомы в сторону более «мигрирующего» фенотипа и способствовать миграции клеток меланомы вдоль внешней поверхности кровеносных сосудов и их периваскулярной инвазии [25]. В свою очередь, макрофаги переносят

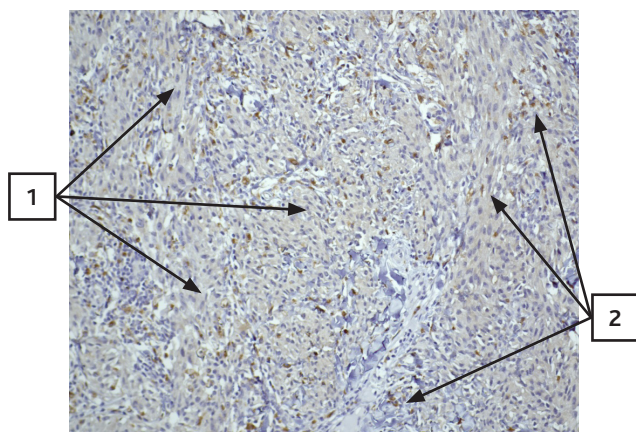


Рисунок 18. Метастаз меланомы в послеоперационный рубец, увеличение $\times 200$. (1 – скопления клеток меланомы; 2 – пигментированные клетки). Окраска маркером CD68.

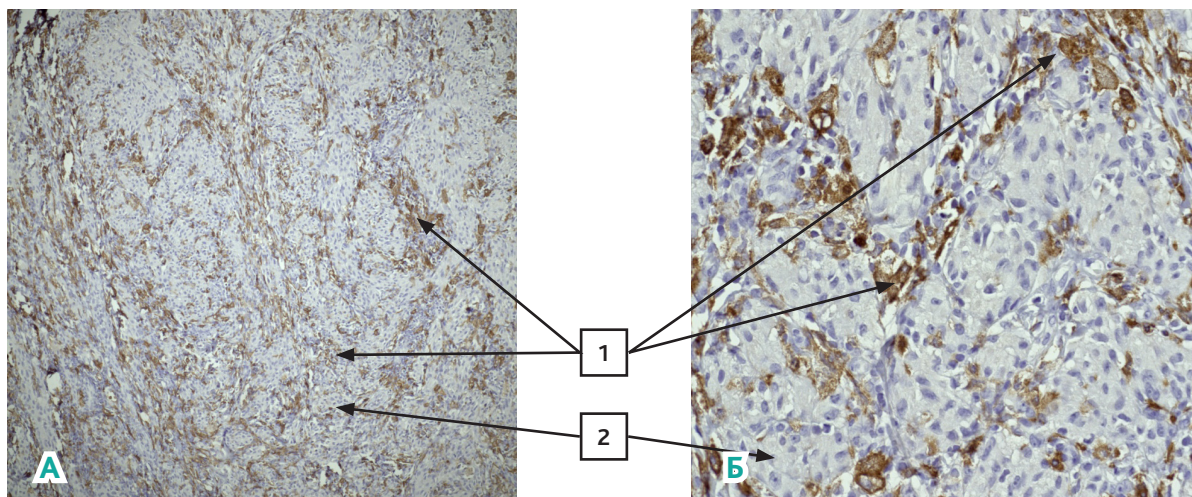


Рисунок 19. Метастаз меланомы в послеоперационный рубец. Окрашены группы макрофагов CD163 (1) вокруг скоплений опухолевых клеток (2). А. Увеличение $\times 100$; Б. Увеличение $\times 400$.

цитоплазматические молекулы в клетки меланомы или сливаются с ними, что приводит к усилению диссеминации клеток меланомы *in vivo* [26]. Дифференцировка TAM клеток в сторону M2 опосредуется гипоксией и различными сигнальными молекулами, продуцируемыми опухолевыми и стромальными клетками [8], что доказывается снижением поляризации макрофагов в M2-сторону у пациентов с выполненной пластикой по сравнению с пациентами с обычным ушиванием раны. Рост опухоли и метастазирование меланомы определяются сложным перекрестным взаимодействием между опухолевыми клетками и окружающей микросредой посредством секреции онкогенных медиаторов [8], что теоретически может влиять и на отдаленное метастазирование. В результате исследования выяснено, что у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa стадий пластическое замещение дефекта тканей по сравнению с обычным ушиванием привело к уменьшению плотности провоспалительных макрофагов CD68 в интрастромальном компоненте опухоли в метастатических очагах, а также выявлено, что TAM клетки реже поляризовались в M2 сторону и мигрировали в интрастромальный компонент опухоли, что проявлялось более частым смешанным их содержанием. В итоге выживаемость у данной категории пациентов была лучше. Эти данные подтверждаются результатами исследований других авторов, которые показали, что повышенное содержание макрофагов M2, создающих иммуносупрессивную среду, усиливает рост опухоли как в первичных, так и метастатических очагах [4,11]. Соответственно, снижение поляризации макрофагов M1 в M2 и концентрации M2-клеток в интрастромальном компоненте опухоли сочетается с улучшением прогноза выживаемости, что и подтверждается в данном исследовании.

Таким образом, воздействуя на начальный этап лечения — оперативный — и учитывая главную задачу (закрытие послеоперационного дефекта без натяжения), сократив время послеоперационного воспаления, предотвратив ишемию сшиваемых тканей и образование грубых рубцов, возможно улучшить показатели выживаемости паци-

ентов с первичной меланомой кожи 0–IIa стадий. Это возможно только при пластическом замещении дефекта тканей. Данные мероприятия могут вести к уменьшению плотности в интрастромальном распространении провоспалительных макрофагов CD68 в операционном очаге, а также менее частую поляризацию TAM клеток в M2 сторону и миграцию в интрастромальный компонент опухоли, более частому смешанному содержанию по сравнению с пациентами без пластического замещения, что в итоге улучшает ВБП и ОВ у данной категории пациентов. Пластическое замещение дефекта тканей после удаления первичной меланомы кожи позволяет получить максимально быстрое заживление с наименьшими воспалительными явлениями и исключить грубое рубцевание тканей. Таким образом, хирургический этап лечения пациентов с первичной меланомой кожи в виде пластического замещения дефекта тканей после удаления опухоли позволяет улучшить пятилетние результаты выживаемости (ВБП на 22,6% ($p = 0,003$) и ОВ на 13,1% ($p = 0,029$) у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa стадий.

ВЫВОДЫ

1. Пластический способ закрытия операционного дефекта у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa стадий, по-видимому, может влиять на поляризацию TAM клеток.
2. Хирургический этап лечения пациентов с первичной меланомой кожи в виде пластического замещения дефекта тканей после удаления опухоли позволяет улучшить пятилетние результаты выживаемости (ВБП на 22,6% ($p = 0,003$) и ОВ на 13,1% ($p = 0,029$) у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa стадий.

Информация о конфликте интересов. Конфликта интересов нет.

Информация о спонсорстве. За счет личных средств.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергей А. Яргунин, к. м. н., заведующий 6-м онкологическим отделением, врач-онколог, ГБУЗ «Краснодарский онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия, e-mail: syargya@yandex.ru

Игорь В. Решетов, д. м. н., академик РАН, директор Института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, кафедра онкологии и пластической хирургии, Москва, Россия, e-mail: reshetoviv@mail.ru

Яков Н. Шойхет, д. м. н., член-корр. РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия, e-mail: starok100@mail.ru

Станислав Н. Пятаков, д. м. н., заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Городская больница № 4 города Сочи» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия, e-mail: spyatakov@inbox.ru

Собственные исследования

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-2

For citation: Yargunin S. A., Reshetov I. V., Shoikhet Ya. N. 3, Pyatakov S. N. Dynamics of changes in tumor-associated macrophages in patients with primary skin melanoma depending on the method of surgical treatment. *Malignant Tumors*. 2023 ; 13 (2) : 2 (In Russ.).

DYNAMICS OF CHANGES IN TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES IN PATIENTS WITH PRIMARY SKIN MELANOMA DEPENDING ON THE METHOD OF SURGICAL TREATMENT

S. A. Yargunin¹, I. V. Reshetov², Ya. N. Shoikhet³, S. N. Pyatakov⁴

¹ Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia

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

³ Altay State Medical University, Barnaul, Russia

⁴ State Hospital № 4, Sochi, Russia

Summary: Skin melanoma is one of the deadliest among human skin tumors, and surgery remains the first and main method in its combined treatment. Despite the seemingly radical nature of surgical interventions in patients with primary skin melanoma, the frequency of locoregional recurrence and metastasis remains high. The question of the impact of surgical treatment on the evolution of the melanoma microenvironment remains unclear.

Aim: to investigate the dynamics of polarization in tumor-associated macrophages in patients with primary skin melanoma of stage 0–IIa and in subsequent metastatic lesions to assess the impact of postoperative ischemia on survival of patients.

Results: it was found that in patients with primary skin melanoma of stage 0–IIa plastic replacement of a tissue defect, compared with conventional suturing, can lead to a decrease in the density in the intrastromal distribution of pro-inflammatory CD68 + macrophages in the surgical focus, as well as less frequent polarization of TAM cells in the M2 direction and migration to the intrastromal component of the tumor, their more frequent mixed content, which, as a result, affects the survival of this category of patients for the better.

Conclusions: plastic closing a surgical defect in patients with primary skin melanoma of stage 0–IIa may affect the duration of postoperative ischemia and the polarization of TAM cells. Plastic replacement of a tissue defect after tumor removal improves five-year survival rates (PFS by 22,6 % (p = 0.003) and OS by 13,1 % (p = 0.029).

Key words: skin melanoma, surgical treatment, plastic replacement of tissue defects, tumor microenvironment, progression-free survival, overall survival.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey A. Yargunin, MD, PhD, Oncologist, Department of General Oncology, Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia, e-mail: syargya@yandex.ru

Igor V. Reshetov, MD, PhD, DSc, Oncologist, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Cluster Oncology named after prof. L. L. Levshina of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education Federal Scientific and Practical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Department of Oncology and Plastic Surgery, Moscow, Russia, e-mail: reshetoviv@mail.ru

Yakov N. Shoikhet, MD, PhD, DSc, Corresponding Member, Russian Academy of Medical Sciences, Head Department of Hospital Surgery, Altay State Medical University, Barnaul, Russia, e-mail: starok100@mail.ru

Stanislav N. Pyatakov, Deputy Chief Physician for the Medical Department of the City Hospital No. 4, Sochi, Russia, e-mail: spyatakov@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bakker A., Maertens K. J., Van Son M. J., Van Loey N. E. Psychological consequences of pediatric burns from a child and family perspective: a review of the empirical literature. *Clin Psychol Rev.* 2013 Apr; 33 (3): 361–71. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.12.006>.
2. Salmi S., Siiskonen H., Sironen R., Tyynelä – Korhonen K., Hirschovits – Gerz B., Valkonen M. et al. The number and localization of CD68 + and CD163 + macrophages in different stages of cutaneous melanoma. *Melanoma Research*: June 2019 — Volume 29 — Issue 3-p 237–247. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000522>.
3. Simiczyjew A., Dratkiewicz E., Mazurkiewicz J., Ziętek M., Matkowski R., Nowak D. The Influence of Tumor Microenvironment on Immune Escape of Melanoma. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 7; 21 (21): 8359. PMID: 33171792. <https://doi.org/10.3390/ijms21218359>.
4. Chanmee T., Ontong P., Konno K., Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel).* 2014 Aug 13; 6 (3): 1670–90. <https://doi.org/10.3390/cancers6031670>.
5. Piaggio F., Kondylis V., Pastorino F., Di Paolo D., Perri P., Cossu I. et al. A novel liposomal clodronate depletes tumor-associated macrophages in primary and metastatic melanoma: anti-angiogenic and anti-tumor effects. *J. Control Release.* 2016 Feb 10; 223: 165–177. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.12.037>.
6. Falleni M., Savi F., Tosi D., Agape E., Cerri A., Moneghini L., Bulfamante G. P. M1 and M2 macrophages' clinico-pathological significance in cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2017 Jun; 27 (3): 200–210. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000352>.
7. Georgescu S. R., Tampa M., Mitran C. I., Mitran M. I., Caruntu C., Caruntu A. et al. Tumor Microenvironments in Organs, Tumour Microenvironment in Skin Carcinogenesis. In *Tumor Microenvironments in Organs*; Springer: Cham, Switzerland, 2020; pp. 123–142. ISBN 9783030362133. https://doi.org/10.1007/978-3-030-36214-0_10.
8. Pieniazek M., Matkowski R., Donizy P. Macrophages in skin melanoma-the key element in melanomagenesis. *Oncol Lett.* 2018 Apr; 15 (4): 5399–5404. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8021>.
9. Smith M. P., Sanchez-laorden B., Brien K. O., Brunton H., Young H., Dhomen N., et al. The immune-microenvironment confers resistance to MAP kinase pathway inhibitors through macrophage-derived TNF α . *Cancer Discov.* 2014 Oct; 4 (10): 1214–1229. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-1007>.
10. Noy R., Pollard J. W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity* 2014; 41: 49–61. PMID: 25035953. PMCID: PMC4137410. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.010>.
11. Caux C., Ramos R. N., Prendergast G. C., Bendriss – Vermare N., Ménétrier – Caux C. A Milestone Review on How Macrophages Affect Tumor Growth. *Cancer Res.* 2016 Nov 15; 76 (22): 6439–6442. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2631>.
12. Quail D. F., Joyce J. A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med.* 2013 Nov; 19 (11): 1423–37. <https://doi.org/10.1038/nm.3394>.
13. Érsek B., Silló P., Kakir U., Molnár V., Bencsik A., Mayer B. et al. Melanoma-associated fibroblasts impair CD8 + T cell function and modify expression of immune checkpoint regulators via increased arginase activity. *Cell Mol Life Sci.* 2021 Jan; 78 (2): 661–673. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03517-8>.
14. Ziani L., Safta – Saadoun T. B., Gourbeix J., Cavalcanti A., Robert C., Favre G. et al. Melanoma-associated fibroblasts decrease tumor cell susceptibility to NK cell-mediated killing through matrix-metalloproteinases secretion. *Oncotarget.* 2017 Mar 21; 8 (12): 19780–19794. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15540>.
15. Díaz F. E., Dantas E., Geffner J. Unravelling the Interplay between Extracellular Acidosis and Immune Cells. *Mediators Inflamm.* 2018 Dec 30; 2018: 1218297. <https://doi.org/10.1155/2018/1218297>.
16. Böhme I., Bosserhoff A. Extracellular acidosis triggers a senescence-like phenotype in human melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020 Jan; 33 (1): 41–51. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12811>.
17. Marzagalli M., Ebel N. D., Manuel E. R. Unraveling the crosstalk between melanoma and immune cells in the tumor microenvironment. *Semin Cancer Biol.* 2019 Dec; 59: 236–250. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.002>.
18. Tan S., Khumalo N., Bayat A. Understanding Keloid Pathobiology From a Quasi-Neoplastic Perspective: Less of a Scar and More of a Chronic Inflammatory Disease With Cancer-Like Tendencies. *Front Immunol.* 2019 Aug 7; 10: 1810. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01810>.
19. Das S., Skobe M. Lymphatic vessel activation in cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1131: 235–41. <https://doi.org/10.1196/annals.1413.021>.
20. Rutkowski J. M., Moya M., Johannes J., Goldman J., Swartz M. A. Secondary lymphedema in the mouse tail: lymphatic hyperplasia, VEGF-C upregulation, and the protective role of MMP-9. *Microvasc Res.* 2006 Nov; 72 (3): 161–71. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2006.05.009>.

Собственные исследования

21. Zampell J. C., Yan A., Elhadad S., Avraham T., Weitman E., Mehrara B. J. CD4 (+) cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis in response to lymphatic fluid stasis. *PLoS One*. 2012; 7 (11): e49940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049940>.
22. Backs J., Song K., Bezprozvannaya S., Chang S., Olson E. N. CaM kinase II selectively signals to histone deacetylase 4 during cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest*. 2006 Jul; 116 (7): 1853–64. <https://doi.org/10.1172/JCI27438>.
23. Humphrey J. D., Dufresne E. R., Schwartz M. A. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014 Dec; 15 (12): 802–12. <https://doi.org/10.1038/nrm3896>.
24. Salica J. P., Guerrieri D., Maffia P., Croxatto J., Chuluyan H. E., Gallo J. E. Transglutaminase binding fusion protein linked to SLPI reduced corneal inflammation and neovascularization. *BMC Ophthalmol*. 2015 Feb 4; 15: 12. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-15-12>.
25. Bald T., Quast T., Landsberg J., Rogava M., Glodde N., Lopez-Ramos D. et al. Ultraviolet-radiation-induced inflammation promotes angiogenesis and metastasis in melanoma. *Nature*. 2014 Mar 6; 507 (7490): 109–13. <https://doi.org/10.1038/nature13111>.
26. Roh-Johnson M., Shah A. N., Stonick J. A. et al. Macrophage-Dependent Cytoplasmic Transfer during Melanoma Invasion In Vivo. *Dev Cell*. 2017 Dec 4; 43 (5): 549–562. e6. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.11.003>.
27. Harrell M. I., Iritani B. M., Ruddell A. Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis. *Am J Pathol*. 2007 Feb; 170 (2): 774–86. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060761>.
28. Abouelkheir G. R., Upchurch B. D., Rutkowski J. M. Lymphangiogenesis: fuel, smoke, or extinguisher of inflammation's fire? *Exp Biol Med* (Maywood). 2017 Apr; 242 (8): 884–895. <https://doi.org/10.1177/1535370217697385>.
29. Sund B. New developments in wound care. vol. 86. PJB. PJB Publications: London 1: 255 (Clinical Report CBS 836), 2000. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7380.88>.
30. Van der Auwera I., Cao Y., Tille J. C., Pepper M. S., Jackson D. G., Fox S. B. et al. First international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours. *Br J Cancer*. 2006 Dec 18; 95 (12): 1611–25. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603445>.
31. Behan F. C., Lo C. H., Sizeland A., Pham T., Findlay M. Keystone island flap reconstruction of parotid defects. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Jul; 130 (1): 36e–41e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182547f55>.
32. Tiainen S., Tumelius R., Rilla K., Hamalainen K., Tammi M., Tammi R., Kosma V.-M., Oikari S., Auvinen P. High numbers of macrophages, especially M2-like (CD163-positive), correlate with hyaluronan accumulation and poor outcome in breast cancer. *Histopathology*. 2015 May; 66 (6): 873–83. doi:10.1111/his.12607. Epub 2015 Jan 15.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-3

Цитирование: Федянин М. Ю., Трякин А. А., Райс А. Б., Кононец П. В., Абу-Хайдар О. Б., Гладилина И. А. и соавт. Мета-анализ исследований эффективности добавления анти-PD1 антител к химиотерапии первой линии распространённого рака пищевода. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (2) : 3.

МЕТА-АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОБАВЛЕНИЯ АНТИ-PD1 АНТИТЕЛ К ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ РАСПРОСТРАНЁННОГО РАКА ПИЩЕВОДА

М.Ю. Федянин^{1,2}, А.А. Трякин², А.Б. Райс², П.В. Кононец², О.Б. Абу-Хайдар², И.А. Гладилина², О.А. Малихова², С.А. Тюлядин², И.С. Стилиди²

¹ ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия

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

К 2022 году опубликованы результаты 6 рандомизированных исследований III фазы, которые посвящены изучению эффективности анти-PD1 антител при добавлении к химиотерапии первой линии при распространённом раке пищевода. При этом отсутствует четкий портрет пациента, у которого химио-иммунотерапия будет наиболее эффективна. В связи с этим проведение мета-анализа по изучению эффективности комбинированного подхода в отдельных подгруппах пациентов при совокупном анализе нескольких исследований поможет изменить клинические рекомендации.

Материалы и методы: Нами проведен мета-анализ исследований комбинаций различных анти-PD1 антител и химиотерапевтических режимов в первой линии у больных распространённым раком пищевода с целью идентификации отдельных клинических групп с максимальным выигрышем от применения комбинации.

Результаты: В мета-анализ были включены данные 6 рандомизированных исследований, в которых приняли участие 3813 пациентов. Выявлены достоверные различия в общей выживаемости в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,69, 95% ДИ 0,63–0,75; $p < 0,001$). Аналогично во всей группе пациентов значимо улучшалась выживаемость без прогрессирования (ОР 0,62, 95% ДИ 0,56–0,69; $p < 0,001$) и увеличивался шанс достижения объективного эффекта (ОШ 2,12, 95% ДИ 1,85–2,42; $p < 0,001$). При подгрупповых анализах не отмечено значимого выигрыша в ОВ от добавлении анти-PD1 антител к химиотерапии при экспрессии PD-L1 CPS < 1 (ОР 0,58, 95% ДИ 0,31–1,1; $p = 0,1$), при отсутствии в анамнезе факта курения (ОР 0,9, 95% ДИ 0,67–1,23, $p = 0,52$).

Выводы: Добавление ингибиторов иммунных контрольных точек к химиотерапии первой линии больных распространённым раком пищевода значимо улучшает результаты лечения. Имеющиеся данные не позволяют уверенно выделить подгруппу пациентов, не выигрывающую от применения химио-иммунотерапии.

Ключевые слова: рак пищевода, мета-анализ, иммунотерапия, химиотерапия

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 году в мире было диагностировано свыше 604 тыс. новых случаев рака пищевода (РП), умерло 544 тыс. человек [15]. РП у многих пациентов диагностируется на поздних стадиях. Так, в Российской Федерации в 2020 году III и IV стадии были установлены у 30% и 33% больных соответственно [1]. РП представлен двумя основными морфологическими вариантами — аденокарциномой и плоскоклеточным раком. Первый вариант более распространен в странах Западной Европы и США, тогда как плоскоклеточный рак пищевода (пРП) остается преобладающим в странах Азии и в России. Долгие годы основной терапии метастатического пРП составляли комбинации цисплатина и фторурацила или таксанов и цисплатина,

медиана общей выживаемости (ОВ) на которых обычно не превышает 10 месяцев [2,9]. Новый класс препаратов — анти-PD1 моноклональные антитела — впервые за многие годы позволил улучшить отдаленные результаты терапии пациентов с метастатическим пРП. В недавно опубликованных рандомизированных исследованиях было показано, что их добавление к химиотерапии первой линии увеличило выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ, однако данные по предиктивному значению ряда факторов, включая экспрессию PD-L1, были противоречивыми.

В связи с этим нами был проведен мета-анализ рандомизированных исследований по изучению комбинации анти-PD1 антител и химиотерапии с целью определения клинических групп, в которых данный подход был бы наиболее эффективен.

Собственные исследования

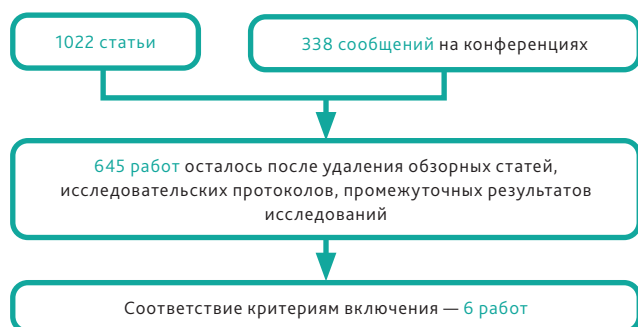


Рисунок 1. Диаграмма отбора исследований для мета-анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами выполнен поиск статей в базе данных PubMed, в которых упоминаются сочетание анти-PD1 антител и химиотерапии в первой линии лечения распространённого рака пищевода. Компьютерный поиск был дополнен изучением списка литературы обзорных статей и оригинальных работ, а также тезисов, представленных на конференциях ASCO и ESMO за все время до июля 2022 года.

Критерии включения результатов исследования:

1. Проспективное рандомизированное исследование III фазы у пациентов с распространённым раком пищевода;
2. Первая линия терапии;
3. Химиотерапия в качестве группы контроля;
4. Представлены данные по сравнению ОВ и/или ВБП и/или объективный ответ (ОО).

Диаграмма отбора исследований для анализа представлена на рис. 1.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Различия в ОВ представляли в виде отношения рисков смерти сравниваемых групп и 95% доверительного интервала (ДИ) к данному показателю. Различия в ВБП представляли в виде отношения рисков прогрессирования или смерти сравниваемых групп и 95% ДИ к данному показателю. Различия в частоте ОО, нежелательных явлений 3–4 степени и серьезных нежелательных явлений представляли в виде отношения шансов достижения изучаемого параметра сравниваемых групп и 95% ДИ к данному показателю. Анализ проводился во всей популяции больных, а также в подгруппах, для которых были представлены данные в статьях (пол, экспрессия

Таблица 1. Характеристика пациентов рандомизированных исследований, включенных в мета-анализ.

Исследование	Checkmate 648 (6)	Checkmate 648 (6)	KEYNOTE-590 (7)	ORIENT-15 (8)	ESCORT-1st (9)	JUPITER-06 (10)	RATIONALE-306 (11)
Кол-во пациентов в группе ИТ + ХТ/общее кол-во пациентов	321/970	325/970	373/749	327/659	298/596	257/514	326/649
Иммунопрепарат	Ниволумаб	Ниволумаб с ипилимумабом ¹	Пембролизумаб	Синтилимаб	Камрелизумаб	Торипалимаб	Тислелизумаб
Химиотерапия ²	PF	PF	PF	ТР (93%), PF (7%)	ТР	ТР	ТР (55%) PF (45%)
ОР ОВ (95% ДИ)	0,74 (0,58–0,96)	0,78 (0,62–0,98)	0,73 (0,63–0,86)	0,63 (0,51–0,78)	0,7 (0,56–0,88)	0,58 (0,43–0,78)	0,66 (0,54–0,8)
PD-L1 CPS ≥ 1	87%	87%	нд	92%	нд	78%	нд
PD-L1 CPS ≥ 10	43%	43%	51%	57%	нд	41%	36%
PD-L1 TPS ≥ 1	49%	49%	нд	55%	55%	нд	нд
PD-L1 TPS ≥ 10	31%	31%	нд	36%	34%	нд	нд
Антитело для оценки PD-L1	28–8	28–8	22C3	22C3	6E8	JS311	SP263
Женщины	18%	16%	16%	15%	13%	15%	13%
Не курильщики	21%	14%	нд	нд	нд	нд	23%
Возраст < 65 лет	нд	нд	57%	59%	нд	62%	нд
Статус ECOG1	54%	54%	60%	77%	77%	75%	67%
Азиаты	72%	73%	54%	100%	100%	100%	25%
Ранее проводимая ЛТ	нд	нд	нд	19%	16,0%	14,0%	12%
Плоскоклеточный рак	97%	99%	73%	100%	100%	100%	100%

¹ Комбинация ниволумаб + ипилимумаб применялась

² Химиотерапия – самостоятельная химиотерапия в группе контроля и в комбинации с иммунопрепаратом в экспериментальной группе; PF – цисплатин+фторурацил, ТР – паклитаксел + цисплатин.

нд – нет данных; ИТ – иммунотерапия; ХТ – химиотерапия.

Собственные исследования

PD-L1 < 1 или ≥ 1 , PD-L1 < 10 или ≥ 10 , PD-L1 CPS < 10 или ≥ 10 , PD-L1 CPS < 1 или ≥ 1 , возраст < 65 лет, возраст ≥ 65 лет, азиатская или неазиатская расы, режим химиотерапии — CF (цисплатин с фторурацилом) или PC (паклитаксел с цисплатином), наличие или отсутствие метастазов в печени, ECOG 0 или 1, гистотип — аденокарцинома или плоскоклеточный рак, наличие локорегионарного прогрессирования или отдаленных метастазов, наличие поражения только 1 органа или 2 и более органов, наличие или отсутствия факта курения в анамнезе). В исследовании Rationale-306 экспрессия PD-L1 определялась антителом SP263 и оценивалась методикой Tumor Area Positivity (TAP). Тем не менее мы посчитали возможным отнести его при анализе к CPS, так как при раке желудка ранее была показана конкордантность данного подхода и оценки экспрессии PD-L1 CPS клоном 22C3 [16].

Стандартную ошибку вычисляли из 95% ДИ. Статистический анализ включал в себя тест χ^2 для подтверждения однородности результатов включенных в анализ исследований. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов исследований ($p > 0,1$) метод „generic inverse variance“ с фиксированным эффектом применяли для оценки отношения рисков прогрессирования и смерти и построения 95% ДИ. В другом случае применялась модель случайных эффектов. С целью исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, проводилось построение воронкообразных графиков (со значениями стандартной ошибки (log OP) по оси ординат и отношением рисков (OR).

Мета-анализ проводился с использованием программы Review Manager (RevMan, Computer program),

Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования, включенные в мета-анализ

В мета-анализ были включены данные 6 рандомизированных исследований по изучению комбинаций анти-PD1 антител и химиотерапии в первой линии терапии распространенного рака пищевода (рис. 1). Характеристика представлена в табл. 1.

В таблице с характеристиками исследований представлены данные исследования Checkmate-648, в котором пациенты были рандомизированы на 3 группы лечения: в первой группе пациенты получали иммунотерапию в комбинации с химиотерапией, во второй — комбинацию ипилимумаба с ниволумабом, в третьей — химиотерапию. В дальнейший анализ данное исследование не было включено, так как целью мета-анализа являлась оценка эффективности добавления анти-PD1 препаратов к химиотерапии.

Результаты мета-анализа

Общая выживаемость

В анализ результатов добавления ингибиторов иммунных контрольных точек к первой линии химиотерапии были включены данные 5 рандомизированных исследований: 1902 пациента получали лечение комбинацией и 1910 — только химиотерапией. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ,

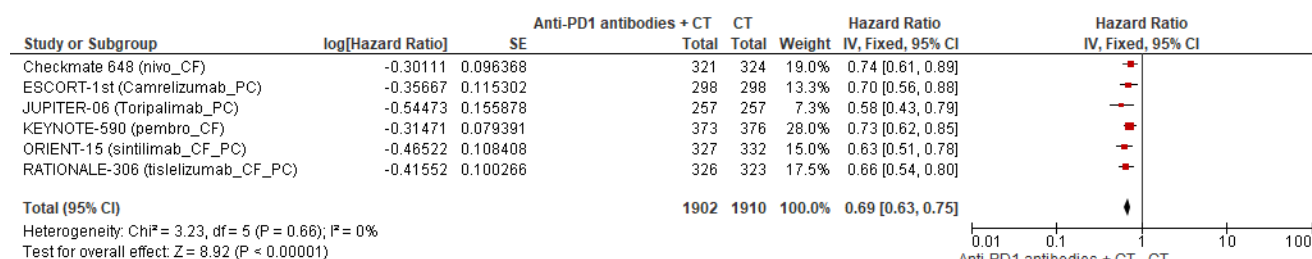


Рисунок 2а. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОБ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител.

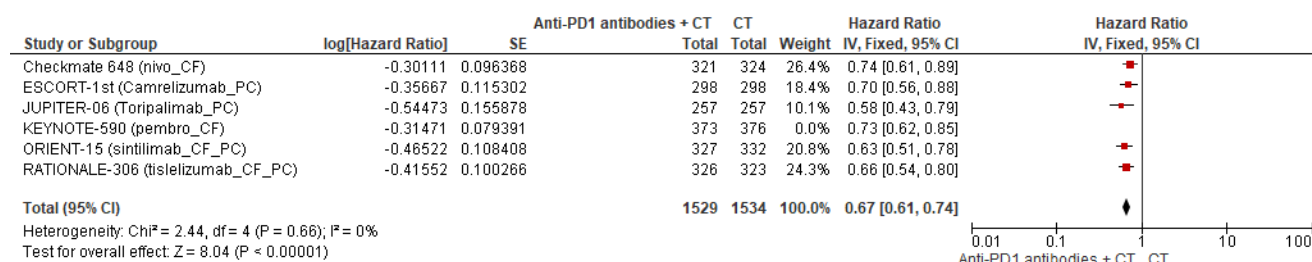


Рисунок 2б. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОБ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) только при плоскоклеточном раке пищевода.

Собственные исследования

в отношении ОВ показал отсутствие значимых различий — $p = 0,66$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены достоверные различия в общей выживаемости в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,69, 95% ДИ 0,63–0,75; $p < 0,001$; рис. 2а). Аналогичные результаты были получены и при анализе исследований с плоскоклеточным гистотипом (рис. 2б).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках $< 1\%$ доступны были в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал наличие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,04$ ($I^2 = 63\%$). При этом выявлены пограничные различия в ОВ в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,74, 95% ДИ 0,55–0,99; $p = 0,05$, рис. 3).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией

PD-L1 на опухолевых клетках $\geq 1\%$ также доступны были в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,64$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимые различия в ОВ в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,61, 95% ДИ 0,52–0,71; $p < 0,001$, рис. 4).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 в рамках CPS ≥ 1 доступны были в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,58$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимые различия в ОВ в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,64, 95% ДИ 0,56–0,73; $p < 0,001$, рис. 5).

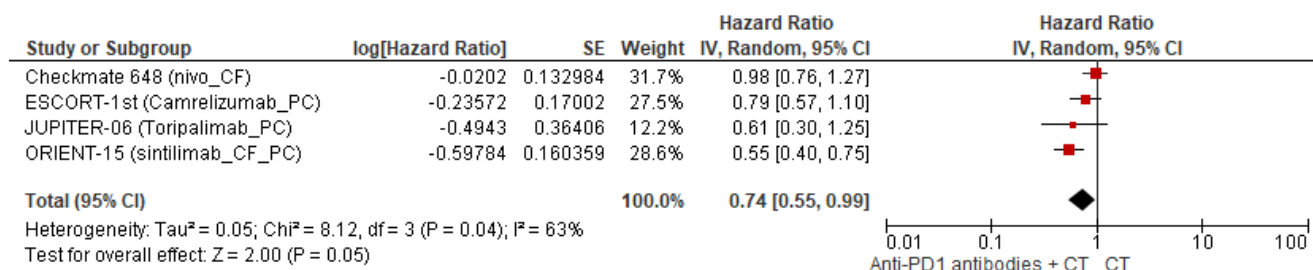


Рисунок 3. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках $< 1\%$.

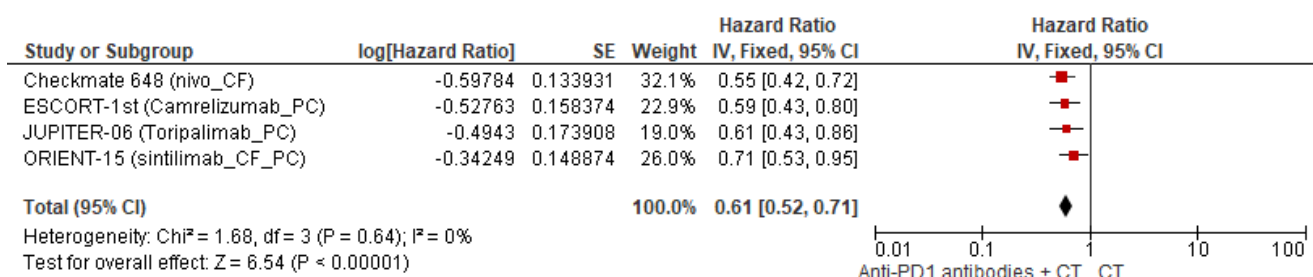


Рисунок 4. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках $\geq 1\%$.

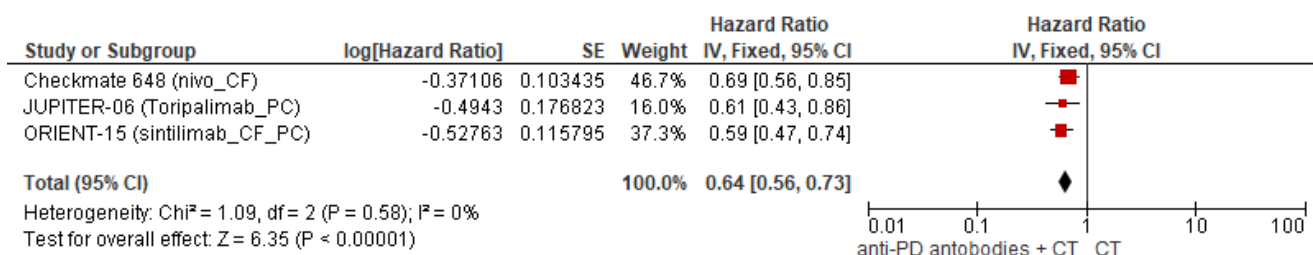


Рисунок 5. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 1 .

Собственные исследования

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 в рамках CPS < 1 доступны были только в 3 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал наличие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,09$ ($I^2 = 58\%$). При этом не выявлены различия в ОВ (ОР 0,58, 95% ДИ 0,31–1,1, $p = 0,1$, рис. 6).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках менее 10% доступны были в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,63$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимые различия в ОВ в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,73, 95% ДИ 0,64–0,84; $p < 0,001$, рис. 7).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрес-

сией PD-L1 на опухолевых клетках $\geq 10\%$ доступны были в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,87$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимые различия в ОВ в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,58, 95% ДИ 0,48–0,7; $p < 0,001$, рис. 8).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 в рамках CPS ≥ 10 доступны были только в 3 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,99$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимые различия в ОВ в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,64, 95% ДИ 0,54–0,76; $p < 0,001$, рис. 9а). Аналогичные результаты получены и при плоскоклеточном гистотипе (рис. 9б).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экс-

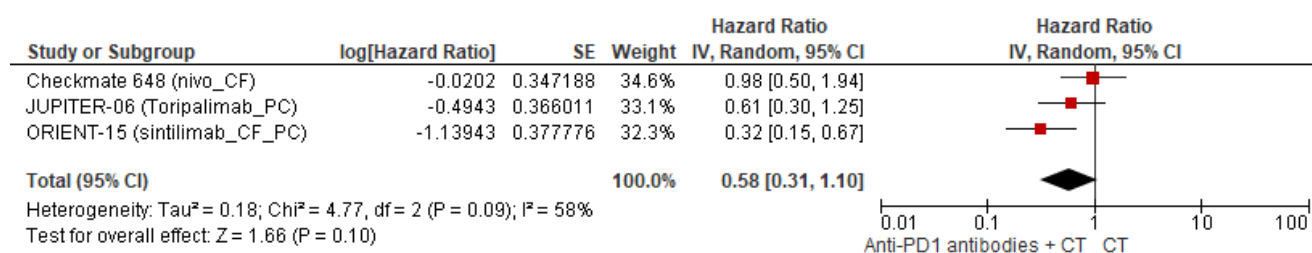


Рисунок 6. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 CPS < 1.

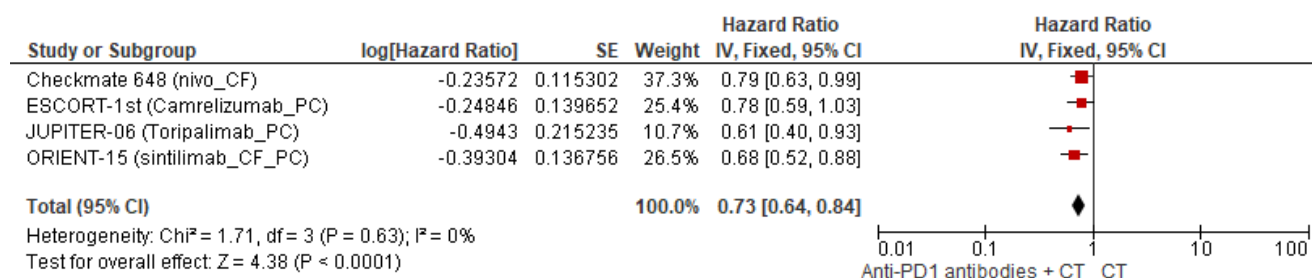


Рисунок 7. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках < 10%.

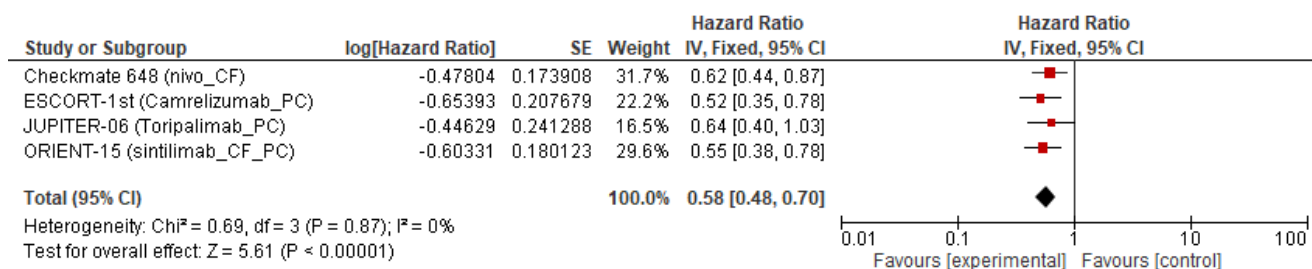


Рисунок 8. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках $\geq 10\%$.

Собственные исследования

прессией PD-L1 в рамках CPS < 10 доступны были только в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,26$ ($I^2 = 26\%$). При этом выявлены различия в ОВ

в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,79, 95% ДИ 0,72–0,87, $p < 0,001$, рис. 10а). Аналогичные результаты получены и при плоскоклеточном гистотипе (рис. 10b).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов мужского пола

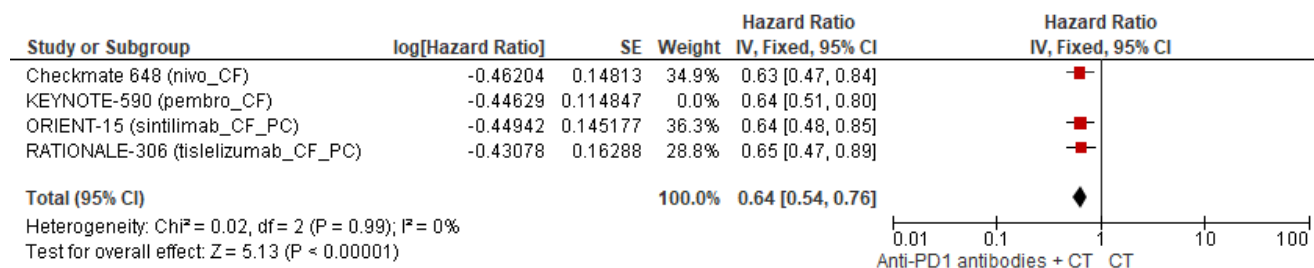


Рисунок 9а. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10.

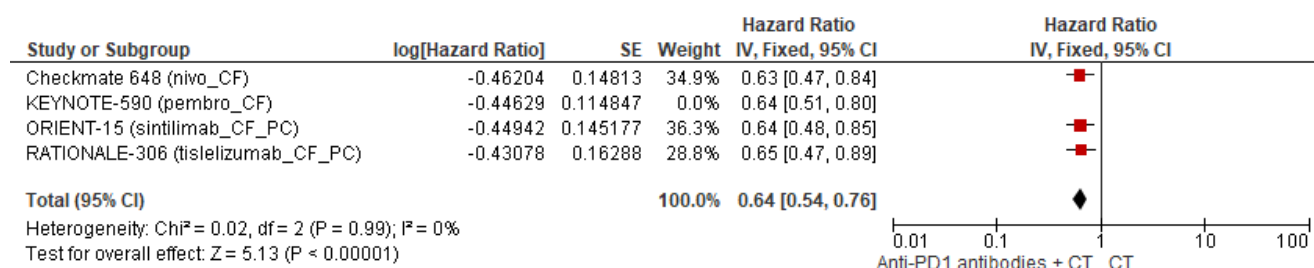


Рисунок 9б. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PDL на опухолевых клетках CPS ≥ 10 при плоскоклеточном гистотипе.

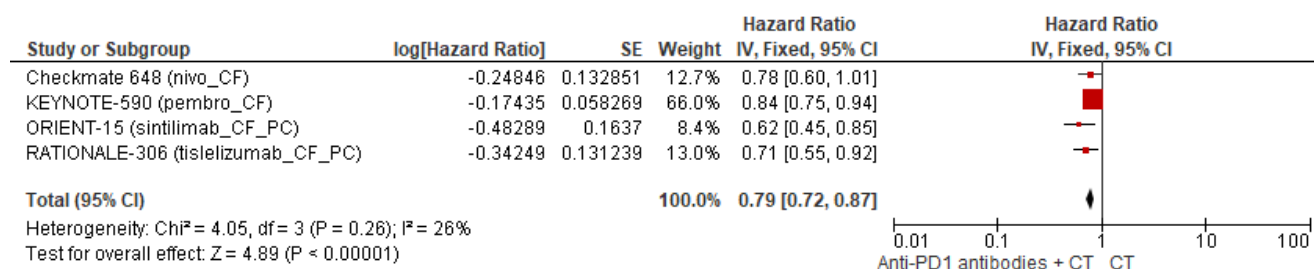


Рисунок 10а. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 CPS < 10.

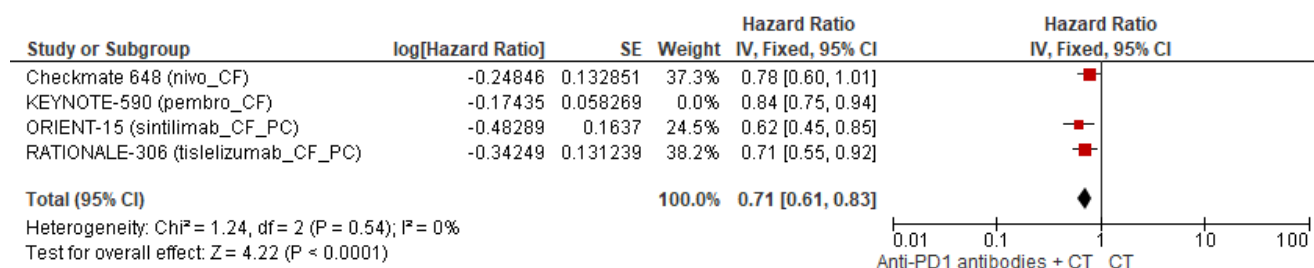


Рисунок 10б. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PDL на опухолевых клетках CPS < 10 при плоскоклеточном гистотипе.

Собственные исследования

доступны были во всех 6 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,52$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимые различия в общей выживаемости в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,66, 95% ДИ 0,6–0,72, $p < 0,001$, рис. 11a). Аналогичные результаты были получены и при плоскоклеточном гистотипе (рис. 11b).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов женского пола доступны были во всех 6 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,45$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимые различия в общей выживаемости в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,78, 95% ДИ 0,62–0,98, $p = 0,03$, рис. 12a). При плоскоклеточном гистотипе значимых различий в общей выживаемости не получено (рис. 12b).

Была выявлена схожая эффективность в отношении ОВ комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппах пациентов азиатской и неазиатской рас: ОР 0,66, 95% ДИ 0,6–0,73 и ОР 0,71, 95% ДИ 0,62–0,81 соответственно (рис. 1, 2 приложения).

Достоверный выигрыш в отношении ОВ в группе иммунотерапии и химиотерапии отмечался вне зависимо-

сти от применяемого режима химиотерапии — цисплатина/фторурацила и паклитаксела/цисплатина: ОР 0,67, 95% ДИ 0,58–0,77 и ОР 0,68, 95% ДИ 0,59–0,77 соответственно (рис. 3, 4 приложения).

На выигрыш в отношении ОВ в группе иммунотерапии и химиотерапии также не влияли такие факторы как наличие или отсутствие метастазов в печени (ОР 0,6, 95% ДИ 0,44–0,81 и ОР 0,7, 95% ДИ 0,6–0,83 соответственно (рис. 5, 6 приложения)), функциональный статус по шкале ECOG 0 или 1 (ОР 0,62, 95% ДИ 0,53–0,71 и ОР 0,7, 95% ДИ 0,63–0,77 соответственно (рис. 7, 8 приложения)), возраст младше или старше 65 лет (ОР 0,73, 95% ДИ 0,65–0,81, $p < 0,001$ и ОР 0,62, 95% ДИ 0,54–0,72 соответственно (рис. 9, 10 приложения)), вес менее или более 60 кг (ОР 0,72, 95% ДИ 0,59–0,88 и ОР 0,6, 95% ДИ 0,47–0,76 соответственно (рис. 11, 12 приложения)).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с поражением менее 2 органов доступны были в 2 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,44$ ($I^2 = 0\%$). При этом отмечена тенденция к различиям в ОВ в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,81, 95% ДИ 0,66–1,0, $p < 0,001$, рис. 13).

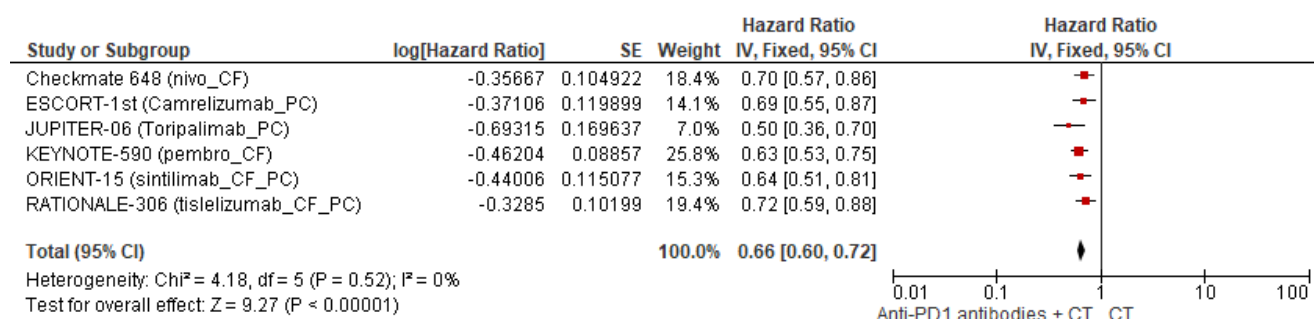


Рисунок 11a. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у мужчин.

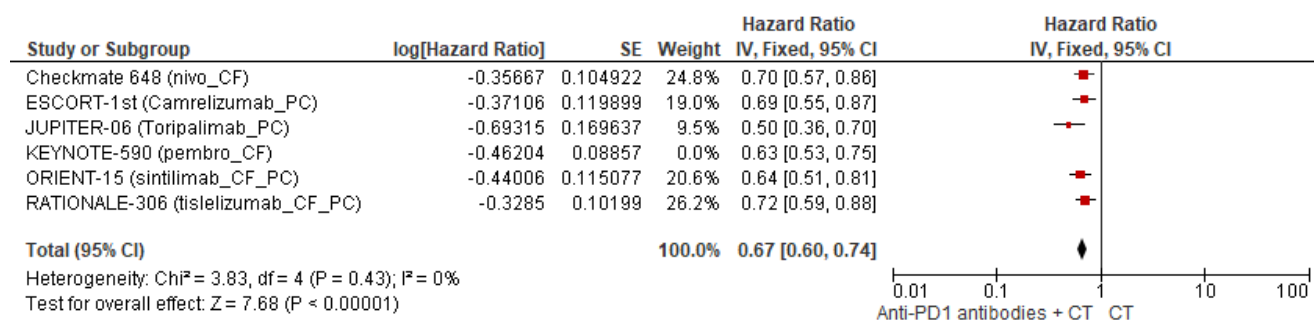


Рисунок 11b. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у мужчин при плоскоклеточном гистотипе.

Собственные исследования

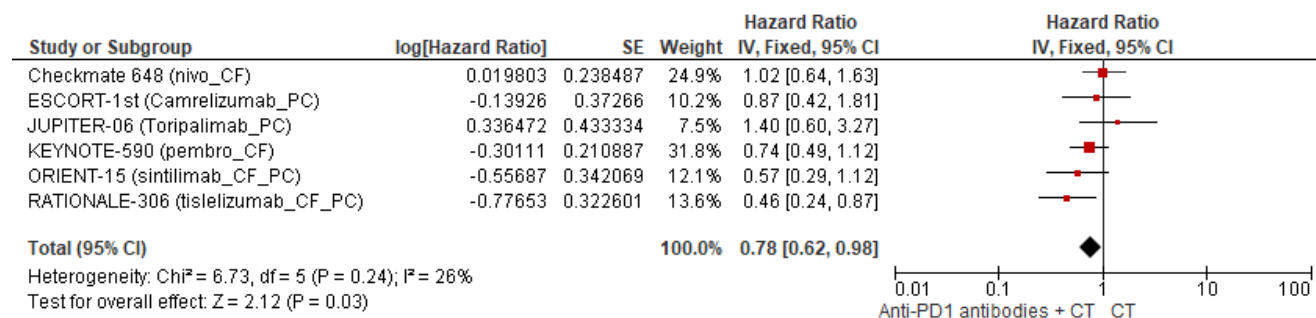


Рисунок 12а. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1-антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у женщин.

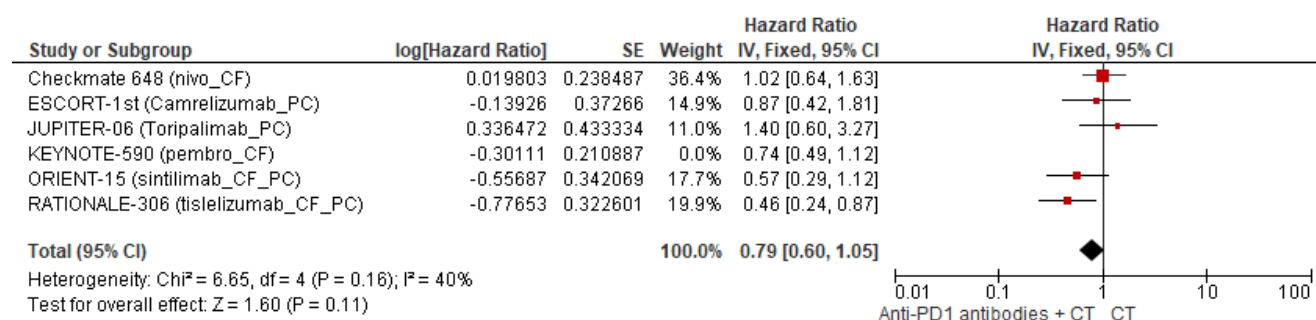


Рисунок 12б. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1-антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у женщин при плоскоклеточном гистотипе.

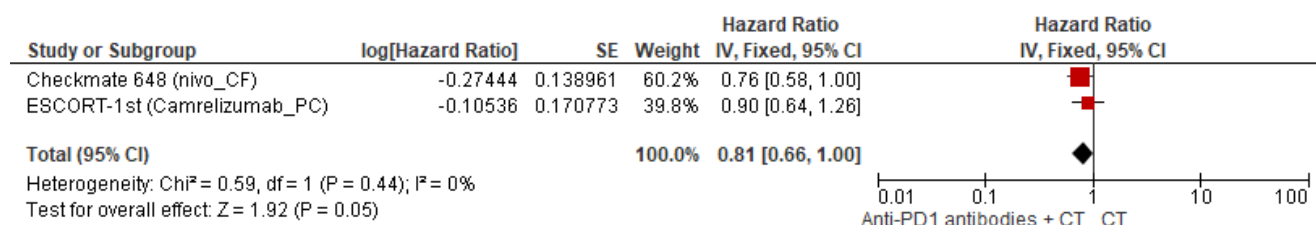


Рисунок 13. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1-антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с поражением менее 2 органов.

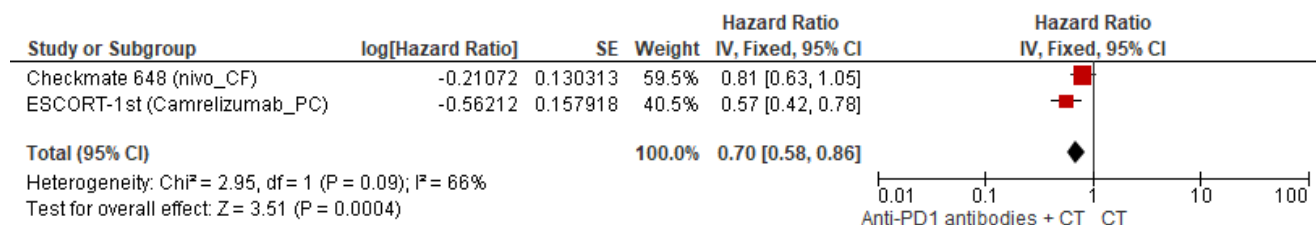


Рисунок 14. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1-антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с поражением 2 и более органов.

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с поражением 2 и более органов доступны были в 2 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, выявил наличие различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,08$ ($I^2 = 66\%$). При этом отме-

чено значимое различие в ОВ в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,7, 95% ДИ 0,58–0,86, $p < 0,001$, рис. 14).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с локорегионарным прогрессированием доступны были в 5 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, вклю-

Собственные исследования

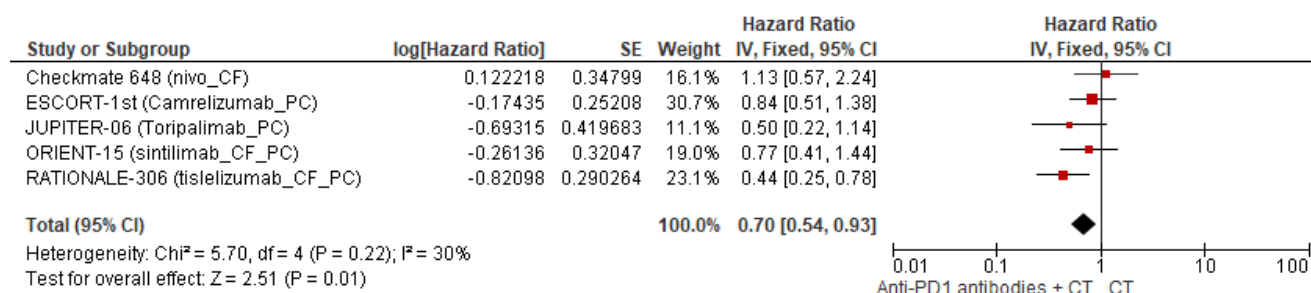


Рисунок 15. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с локорегионарным прогрессированием.

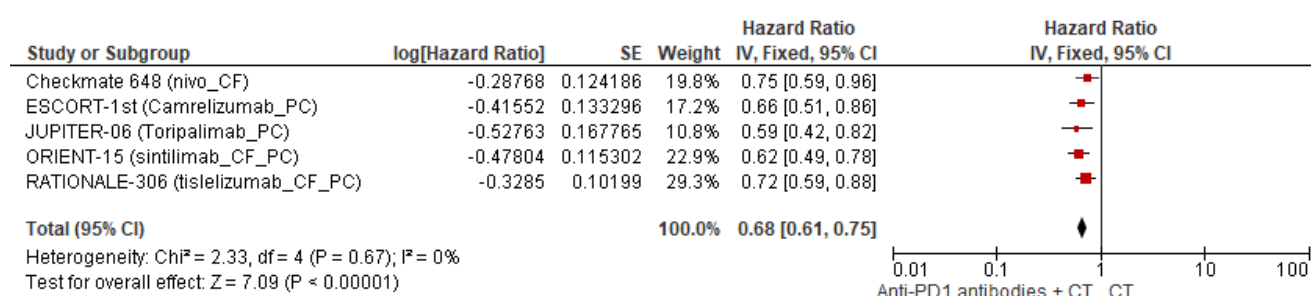


Рисунок 16. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с отдаленными метастазами.

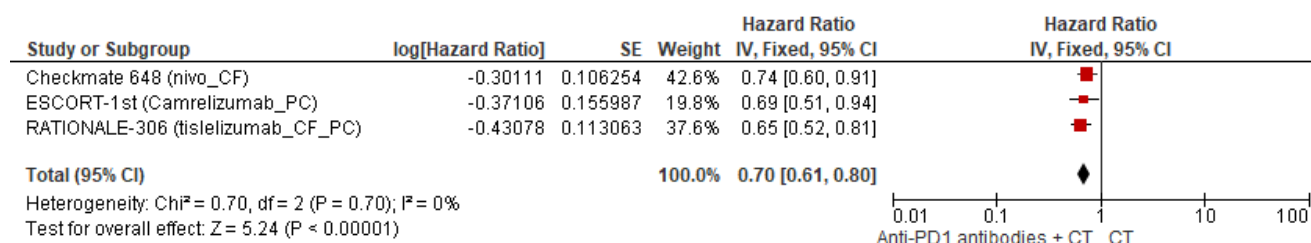


Рисунок 17. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов, курящих или куривших табак в анамнезе.

ченных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,22$ ($I^2 = 30\%$). При этом отмечены различия в общей выживаемости (ОР 0,7, 95% ДИ 0,54–0,93, $p = 0,01$, рис. 15).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с отдаленными метастазами доступны были в 5 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, не выявил различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,67$ ($I^2 = 0\%$). При этом отмечено значимое различие в общей выживаемости в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,68, 95% ДИ 0,61–0,75, $p < 0,001$, рис. 16).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов, курящих или куривших табак в анамнезе, доступны были в 3 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований,

включенных в мета-анализ, не выявил различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,7$ ($I^2 = 0\%$). При этом отмечено значимое различие в общей выживаемости в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,7, 95% ДИ 0,61–0,8, $p < 0,001$, рис. 17).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов без факта курения табака в анамнезе доступны были в 2 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,63$ ($I^2 = 0\%$). При этом не отмечено различий в ОВ (ОР 0,86, 95% ДИ 0,67–1,1, $p = 0,23$, рис. 18).

Сводные результаты мета-анализа факторов в отношении ОВ представлены в табл. 2 (в приложении).

Собственные исследования

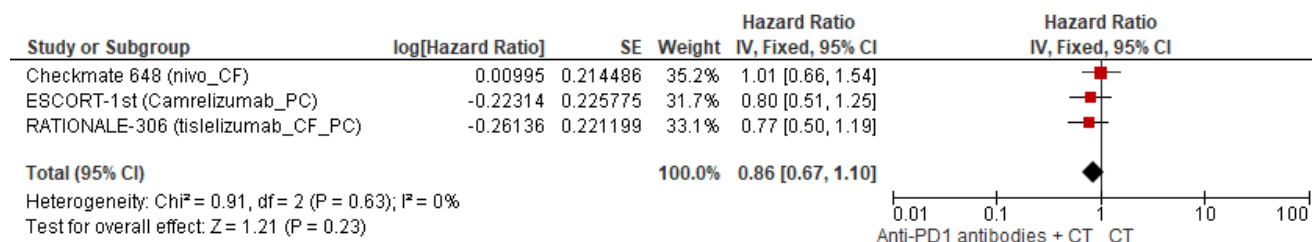


Рисунок 18. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов без факта курения табака в анамнезе.

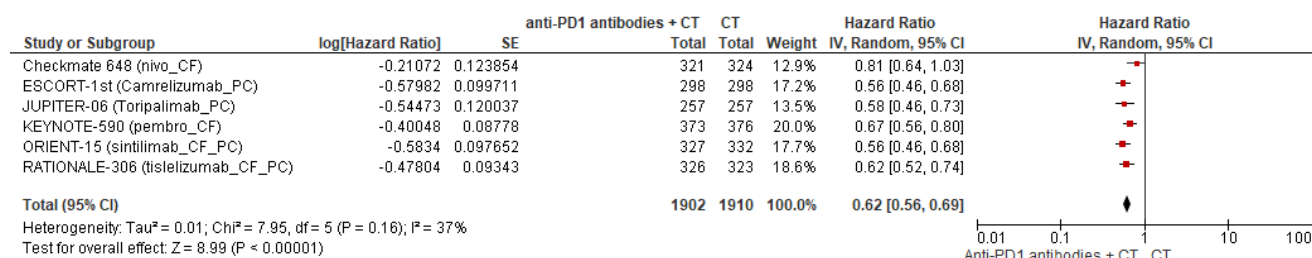


Рисунок 19а. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT).м

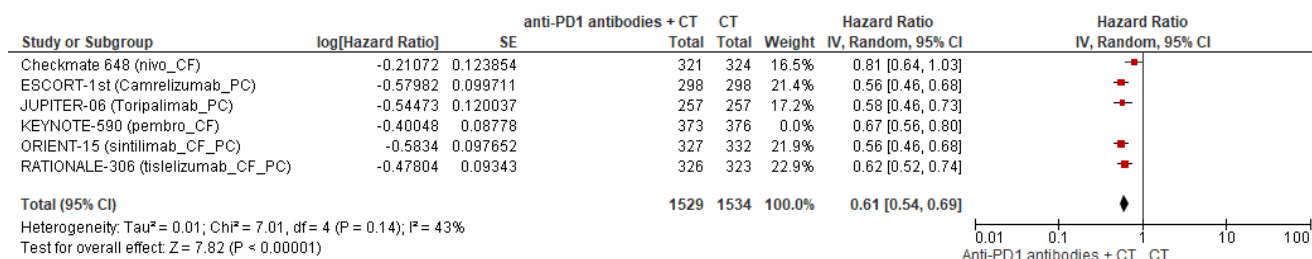


Рисунок 19б. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при плоскоклеточном раке.

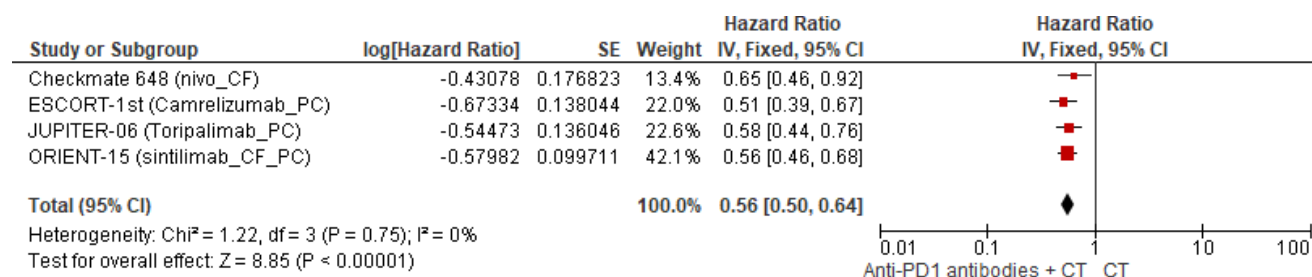


Рисунок 20. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках ≥ 1%.

Выживаемость без прогрессирования

В рамках сравнения химиотерапии с или без ингибиторов иммунных контрольных точек была также оценена выживаемость без прогрессирования (ВБП) в первой линии лечения.

Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ в отношении ВБП, показал отсутствие различий — $p = 0,16$ ($I^2 = 37\%$). При анализе

данных всех включенных в 6 рандомизированных исследований пациентов выявлены достоверные различия в ВБП в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,62, 95% ДИ 0,56–0,69, $p < 0,001$, рис. 19а). Аналогичные результаты были получены и при плоскоклеточном гистотипе (рис. 19б).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках ≥ 1% доступны были в 4 исследо-

Собственные исследования

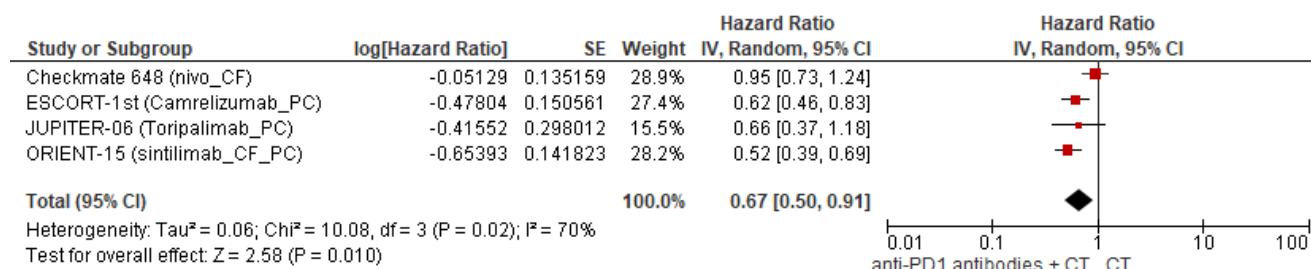


Рисунок 21. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках < 1%.

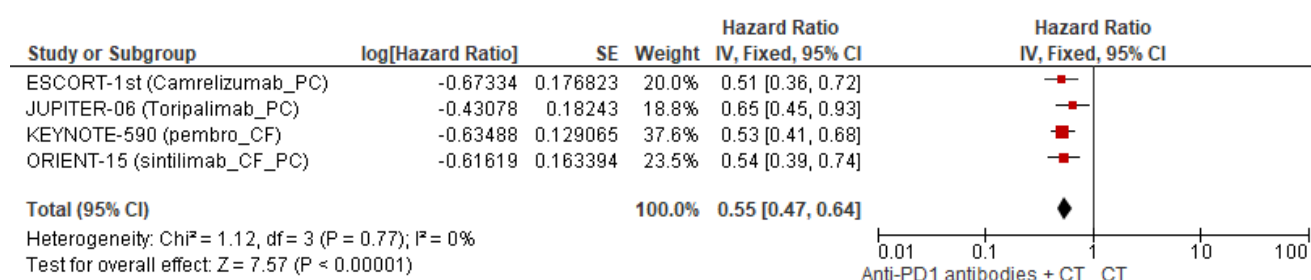


Рисунок 22. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках ≥ 10%.

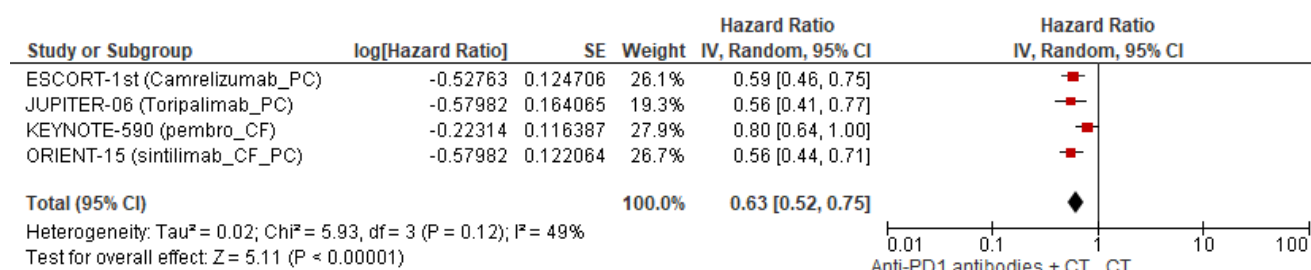


Рисунок 23. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках < 10%.

ваниях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,75$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимые различия в ВБП в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,56, 95% ДИ 0,5–0,64; $p < 0,001$, рис. 20).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках < 1% доступны были в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, выявил наличие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,02$ ($I^2 = 70\%$). При этом выявлены значимые различия в ВБП в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,67, 95% ДИ 0,5–0,91; $p = 0,01$, рис. 21).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрес-

сией PD-L1 на опухолевых клетках ≥ 10% доступны были в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,77$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимые различия в ВБП в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,55, 95% ДИ 0,47–0,64; $p < 0,001$, рис. 22).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках менее 10% доступны были в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал различия в данной подгруппе пациентов — $p = 0,12$ ($I^2 = 49\%$). При этом выявлены значимые различия в ВБП в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,63, 95% ДИ 0,52–0,75; $p < 0,001$, рис. 23).

Собственные исследования

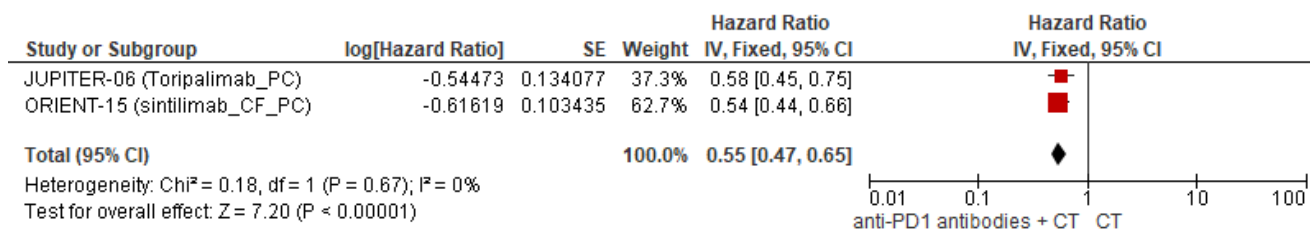


Рисунок 24. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1-антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 CPS $\geq$ 1%.

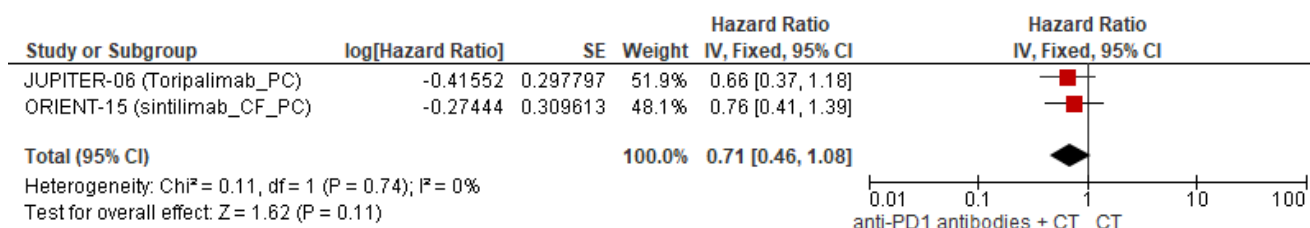


Рисунок 25. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1-антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 CPS < 1%.

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 CPS $\geq$ 1% доступны были в 2 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,67$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимые различия в ВБП в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,55, 95% ДИ 0,47–0,65; $p < 0,001$, рис. 24).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 CPS менее 1% доступны были в 2 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,74$ ($I^2 = 0\%$). При этом не выявлены значимые различия в ВБП (ОР 0,71, 95% ДИ 0,46–1,08; $p = 0,11$, рис. 25).

Достоверный выигрыш в отношении ВБП в группе иммунотерапии и химиотерапии отмечался вне зависимости от пола пациента: мужской ОР 0,57, 95% ДИ 0,52–0,63 и женский ОР 0,72, 95% ДИ 0,55–0,94 (рис. 13, 14 приложения), возраста младше или старше 65 лет: ОР 0,62, 95% ДИ 0,55–0,7 и ОР 0,56, 95% ДИ 0,48–0,66 соответственно (рис. 15, 16 приложения), принадлежности к азиатской или неазиатской этнической группе: ОР 0,57, 95% ДИ 0,52–0,63 и ОР 0,7, 95% ДИ 0,56–0,88 соответственно (рис. 17 приложения), функционального статуса по шкале ECOG 0 или 1: ОР 0,56, 95% ДИ 0,47–0,67 и ОР 0,61, 95% ДИ 0,54–0,68 соответственно (рис. 18, 19 приложения), локорегионарного или отдаленного метастазирования: ОР 0,62, 95% ДИ 0,46–0,83 и ОР 0,55, 95% ДИ 0,48–0,62 соответственно (рис. 20, 21 приложения), наличия или отсутствия метастазов в печени: ОР 0,61, 95% ДИ 0,46–0,79 и ОР 0,55, 95% ДИ 0,47–0,64 соответственно

(рис. 22, 23 приложения), режима химиотерапии — цисплатина/фторурацила и паклитаксела/цисплатина: ОР 0,71, 95% ДИ 0,62–0,81 и ОР 0,56, 95% ДИ 0,5–0,63 соответственно (рис. 24, 25 приложения).

Сводные результаты мета-анализа факторов в отношении ВБП представлены в табл. 3 (в приложении).

Частота объективных ответов

Также нами было проведено сравнение частоты объективных ответов на фоне различных вариантов терапии. Общее число включенных пациентов составило 1901 в группе комбинации и 1910 — в группе химиотерапии. Добавление анти-PD1 антител к химиотерапии значимо, практически в 2 раза, повышает шанс достижения объективного эффекта (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p = 0,5$, ($I^2 = 0\%$); ОШ 2,12, 95% ДИ 1,85–2,42; $p < 0,001$; 6 исследований, рис. 26a). Аналогичные результаты были получены и в группе плоскоклеточного гистотипа (рис. 26b).

Токсичность лечения

Нами было проведено сравнение частоты нежелательных явлений на фоне различных вариантов терапии. Добавление анти-PD1 антител к химиотерапии незначимо повышало шанс развития нежелательных явлений 3–4 степени (имеются различия в однородности исследований — $p = 0,19$, ($I^2 = 33\%$); ОШ 1,15, 95% ДИ 0,98–1,36; $p = 0,1$; 6 исследований, рис. 27a). Аналогичные результаты были получены и в группе плоскоклеточного гистотипа (рис. 27b).

Добавление анти-PD1 антител к химиотерапии значимо повышало шанс развития серьезных нежелательных явлений (отсутствуют различия в однородности исследований — $p = 0,81$, ($I^2 = 0\%$); ОШ 1,43, 95% ДИ 1,18–1,73; $p < 0,001$; 5 исследований, рис. 28).

Собственные исследования

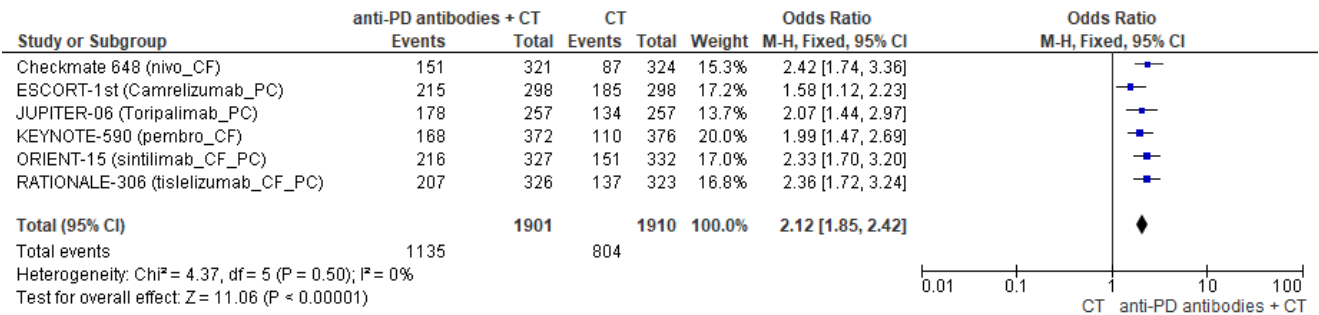


Рисунок 26а. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение шанса достижения объективного эффекта при применении химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT).

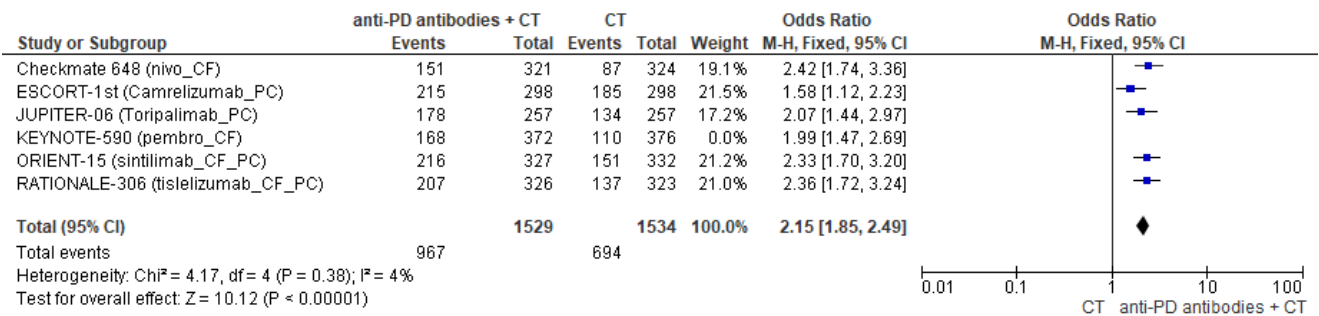


Рисунок 26б. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение шанса достижения объективного эффекта при применении химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при плоскоклеточном раке.

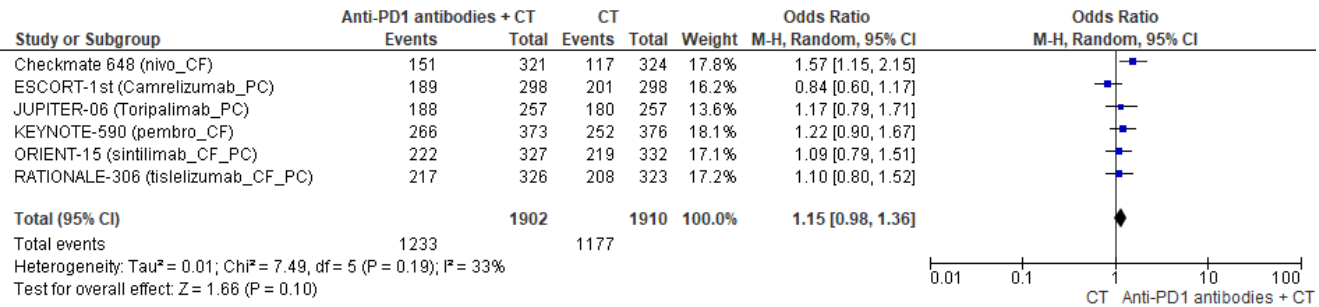


Рисунок 27а. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение шанса развития нежелательных явлений 3–4 степени при применении химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT).

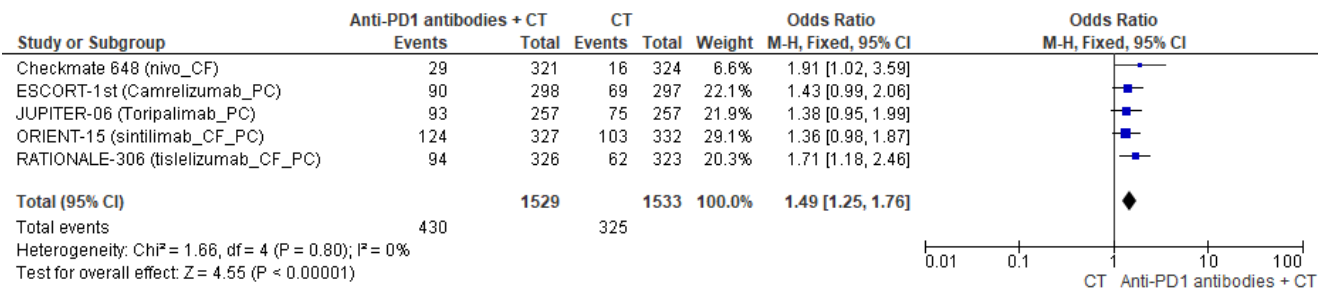


Рисунок 28. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение шанса развития серьезных нежелательных явлений при применении химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител (Anti-PD1 antibodies + CT).

Собственные исследования

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Долгие годы лечение распространенного плоскоклеточного рака пищевода ограничивалось лишь одной химиотерапией на основе препаратов платины, фторурацила и таксанов, и лишь появление anti-PD1 моноклональных антител позволило сделать значимый прогресс. В 5 рандомизированных исследованиях сравнивалась эффективность и безопасность добавления anti-PD1 антител к химиотерапии первой линии у пациентов преимущественно с плоскоклеточным раком пищевода. В них были достигнуты достаточно однородные результаты — улучшение ОВ (все исследования), ВБП (5 исследований из 6) и частоты ОО (все исследования). [6,8,10–12,14] Выигрыш в отношении ОВ и ВБП достигался практически во всех подгруппах больных вне зависимости от возраста, пола, расы, распространенности опухолевого процесса, статуса по шкале ECOG.

Тем не менее, у подавляющего числа пациентов в ближайший год развивается прогрессирование заболевания, а сама химио-иммунотерапия сопряжена с высокой стоимостью и большей токсичностью, что диктует необходимость выделения больных, имеющих наибольший шанс ответа на нее. Наиболее распространенным предиктором ответа является экспрессия PD-L1, определяемая на опухолевых клетках (TPS) или на опухолевых клетках и микроокружении (CPS). В данном мета-анализе было показано, что выигрыш в отношении ОВ от добавления иммунотерапии был схож вне зависимости от экспрессии PD-L1, ОР варьировало от 0,58 до 0,83. Данные результаты об отсутствии предиктивной роли экспрессии PD-L1 не совпадают со схожими по дизайну исследованиями, проведенными при других плоскоклеточных раках. Так, в исследованиях KEYNOTE-826 (рак шейки матки) и KEYNOTE-048 (опухоли головы и шеи) добавление пембролизумаба к химиотерапии первой линии увеличивало продолжительность жизни пациентов только при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 1 [3,5]. Интересно, что именно для пембролизумаба при раке пищевода (исследование Keynote-590) также прослеживалась тенденция к выигрышу у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 10 ОР 0,64 против CPS < 10 ОР 0,84). Может ли это быть связано с особенностями тестирования PD-L1? Вряд ли, так как во всех исследованиях мы видим схожую частоту выявления различной экспрессии PD-L1 как на опухолевых клетках, так и на микроокружении. Кроме того, в исследованиях ORIENT-15 и Keynote-590 использовался одинаковый диагностический клон 22C3, несмотря на это предиктивное значение экспрессии в первом исследовании не удалось продемонстрировать.

Другим возможным объяснением различий между исследованиями мог стать химиотерапевтический партнер для антитела. В исследованиях KEYNOTE-590 и CheckMate-648 все пациенты получали стандартную для стран Запада комбинацию цисплатина и фторурацила, тогда как для исследований из Азии допускалось применение более удобного режима паклитаксел плюс цисплатин. Несмотря на раз-

личие в режимах, улучшение ОВ от добавления иммунотерапии было практически идентичным в обеих группах химиотерапии.

Другим потенциальным предиктивным фактором чувствительности опухоли к иммунотерапии является факт курения табака. Как и при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), для плоскоклеточного рака пищевода курение является одним из наиболее важных факторов риска его развития. Мета-анализ исследований по иммунотерапии при НМРЛ показал, что достоверный выигрыш в отношении ОВ от ее добавления отмечался только у бывших или настоящих курильщиков [7]. В нашем мета-анализе были получены схожие данные: достоверное улучшение ОВ отмечалось лишь у курильщиков (ОР 0,7, 95% ДИ 0,61–0,8) в отличие от некурильщиков (ОР 0,86, 95% ДИ 0,67–1,1). Влиянием курения на эффективность иммунотерапии при плоскоклеточном раке пищевода можно объяснить и несколько меньшую чувствительность к ней женщин (ОР в отношении ОВ 0,79, 95% ДИ 0,6–1,05) по сравнению с мужчинами (ОР 0,67, 95% ДИ 0,6–0,74), что обычно объясняется большей долей курильщиков среди последних. К сожалению, из данных опубликованных исследований, включенных в мета-анализ, невозможно провести анализ взаимосвязи курения с другими прогностическими и предиктивными факторами.

Очевидно, что необходим поиск новых маркеров, позволяющих отбирать кандидатов для проведения иммунотерапии при плоскоклеточном раке пищевода. Перспективным направлением видится идентификация специфических экспрессионных профилей опухоли [4,13].

Ограничением этого мета-анализа является невозможность включения в него индивидуальных данных пациентов и отсутствие в оригинальных публикациях поданализов в зависимости от различных границ экспрессии PD-L1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном мета-анализе 6 рандомизированных исследований мы продемонстрировали, что добавление anti-PD1 антител к химиотерапии в первой линии достоверно увеличивает показатели ОВ, ВБП и частоту ОО у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода. Имеющиеся данные не позволяют уверенно выделить подгруппу пациентов с наибольшим выигрышем от применения химио-иммунотерапии, что диктует необходимость поиска новых маркеров.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михаил Ю. Федянин, д. м. н., руководитель химиотерапевтической службы ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: fedianinmu@mail.ru

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

Анастасия Б. Райс, аспирант, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: anastasia.rice13@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

Ирина А. Гладиллина, 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

Сергей А. Тюлядин, д. м. н. профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: stjulandin@gmail.com

Иван С. Стилиди, д. м. н. профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: director@ronc.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-3

For citation: Fedyanin M. Yu., Tryakin A. A., Rays A. B., Kononets P. V., Abou-Haidar O. B., Gladilina I. A. et al. Meta-analysis of studies on the effectiveness of adding anti-PD1 antibodies to the first-line chemotherapy in advanced esophageal cancer. Malignant Tumors. 2023 ; 13 (2) : 3 (In Russ.).

META-ANALYSIS OF STUDIES ON THE EFFECTIVENESS OF ADDING ANTI-PD1 ANTIBODIES TO THE FIRST-LINE CHEMOTHERAPY IN ADVANCED ESOPHAGEAL CANCER

M. Yu. Fedyanin^{1,2}, A. A. Tryakin², A. B. Rays², P. V. Kononets², O. B. Abou-Haidar², I. A. Gladilina², O. A. Malikhova², S. A. Tyulyandin², I. S. Stilidi²

¹ Moscow Multidisciplinary Clinical Center „Kommunarka“, Moscow, Russia

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

Introduction: The results of six randomized control trials have been published by 2022, which evaluated the efficacy of adding PD-1 inhibitors to the first-line chemotherapy in patients with metastatic esophageal cancer. However, it still remains unclear which patients derive the most clinical benefit from combined therapy. Therefore, it is necessary to evaluate the efficacy of the combination of anti-PD1 treatment with chemotherapy in different patient subgroups.

Materials and methods: We conducted a meta-analysis of randomized controlled trials in patients with stage IV esophageal cancer who received anti-PD1 drugs with different chemotherapeutic regimens in the first-line setting to select patients who benefit the most from the combined therapy.

Results: Six randomized trials were included in the analysis for a total of 3,813 patients. Patients who received combination therapy had significantly longer OS (HR = 0.69, 95% CI: 0.63–0.75; $p < 0.001$), PFS (HR = 0.62, 95% CI: 0.56–0.69; $p < 0.001$),

Собственные исследования

and better ORR (OR = 2.12, 95 % CI: 1.85–2.42; $p < 0.001$) than those who received chemotherapy alone. Subgroup analyses showed no benefit of adding PD1-inhibitors to chemotherapy in patients with PD-L1 CPS < 1 in terms of OS (HR = 0.58, 95 % CI: 0.31–1.1; $p = 0.1$) as well as in never-smokers (HR = 0.9, 95 % CI: 0.67–1.23; $p = 0.52$).

Conclusions: The addition of PD-1 inhibitors to the first-line chemotherapy in patients with metastatic esophageal cancer significantly improves treatment outcomes. Our results could not strongly suggest the selected patients' cohort which would benefit the most from the combination of PD-1 inhibitors and chemotherapy use.

Keywords: esophageal cancer; meta-analysis; immunotherapy; chemotherapy

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, Head of Chemotherapy Service, Moscow Multidisciplinary Clinical Center „Kommunarka“, Senior Research Associate, Department of Chemotherapy No 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: fedyaninmu@mail.ru

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

Anastasia B. Rays, Graduate student, Oncologist Department of Chemotherapy No 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: anastasia.rice13@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

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

Sergey A. Tyulyandin, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher, Department of Chemotherapy No 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@gmail.com

Ivan S. Stilidi, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, Director, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: director@ronc.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году [Электронный ресурс]. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el-versiya.pdf>.
2. Bleiberg H. [и др.]. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer // European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 1997. № 8 (33). С. 1216–1220.
3. Burtneß B. [и др.]. Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy for Recurrent / Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in KEYNOTE-048 : Subgroup Analysis by Programmed Death Ligand-1 Combined Positive Score // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022. № 21 (40). С. 2321–2332.
4. Chen Y. P. [и др.]. Identification and validation of novel microenvironment-based immune molecular subgroups of head and neck squamous cell carcinoma : implications for immunotherapy. // Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2019. № 1 (30). С. 68–75.
5. Colombo N. [и др.]. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer // The New England journal of medicine. 2021. № 20 (385). С. 1856–1867.
6. Doki Y. [и др.]. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma // The New England journal of medicine. 2022. № 5 (386). С. 449–462.

7. Kim J. H., Kim H. S., Kim B. J. Prognostic value of smoking status in non-small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors : a meta-analysis // *Oncotarget*. 2017. № 54 (8). С. 93149–93155.
8. Lu Z. [и др.]. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15) : multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial // *BMJ (Clinical research ed.)*. 2022. (377).
9. Lu Z. [и др.]. Paclitaxel and cisplatin with or without cetuximab in metastatic esophageal squamous cell carcinoma : a randomized, multicenter phase II trial // *The Innovation*. 2022. № 3 (3). С. 100239.
10. Luo H. [и др.]. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma : The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2021. № 10 (326). С. 916.
11. Sun J. M. [и др.]. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590) : a randomised, placebo-controlled, phase 3 study // *Lancet (London, England)*. 2021. № 10302 (398). С. 759–771.
12. Wang Z. X. [и др.]. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06) : A multi-center phase 3 trial // *Cancer cell*. 2022. № 3 (40). С. 277–288.e3.
13. Xu J. [и др.]. 79 Tumor-immune signatures associated with response or resistance to tislelizumab (Anti-PD-1) in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020. № Suppl 3 (8). С. A49.1-A49.
14. Yoon H. [и др.]. RATIONALE-306 : Randomized, global, placebo-controlled, double-blind phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) 2022.
15. Global Cancer Observatory [Электронный ресурс]. URL: <https://gco.iarc.fr/> (дата обращения : 05.11.2022).
16. Investigation of PD-L1 expression and tislelizumab efficacy in gastroesophageal adenocarcinoma using a novel tumor and immune cell score with VENTA... | *OncologyPRO* [Электронный ресурс]. URL : <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/investigation-of-pd-l1-expression-and-tislelizumab-efficacy-in-gastroesophageal-adenocarcinoma-using-a-novel-tumor-and-immune-cell-score-with-venta>.

Собственные исследования

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 2. Сводные результаты метаанализа в отношении факторов, влияющих на ОВ.

Признак	Число исследований	ОР (95% ДИ)	p	I ²	P для гетерогенности
Вся группа	6	0,69 (0,63–0,76)	< 0,001	0%	0,55
Плоскоклеточный рак	6	0,67 (0,61–0,74)	< 0,001	0%	0,66
PD1 < 1	4	0,74 (0,55–0,99)	0,05	63%	0,04
PD1 ≥ 1	4	0,61 (0,52–0,71)	< 0,001	0%	0,64
PD1 CPS < 1	3	0,58 (0,31–1,1)	0,1	58%	0,09
PD1 CPS ≥ 1	3	0,64 (0,56–0,73)	< 0,001	0%	0,58
PD1 < 10	4	0,73 (0,64–0,84)	< 0,001	0%	0,63
PD1 ≥ 10	4	0,58 (0,48–0,7)	< 0,001	0%	0,87
PD1 CPS < 10	4	0,79 (0,72–0,87)	< 0,001	26%	0,26
PD1 CPS ≥ 10	4	0,64 (0,56–0,73)	< 0,001	0%	1
Мужской пол	6	0,64 (0,6–0,72)	< 0,001	0%	0,52
Мужской пол (плоскоклеточный рак)	5	0,67 (0,6–0,74)	< 0,001	0%	0,43
Женский пол	6	0,78 (0,62–0,98)	0,03	26%	0,24
Женский пол (плоскоклеточный рак)	5	0,79 (0,6–1,05)	0,11	40%	0,16
Неазиатская раса	4	0,71 (0,62–0,81)	< 0,001	12%	0,33
Азиатская раса	4	0,66 (0,6–0,74)	< 0,001	0%	0,71
Режим CF	4	0,67 (0,59–0,76)	< 0,001	0%	0,57
Режим PC	3	0,68 (0,59–0,77)	< 0,001	0%	0,87
ECOG PS 0	6	0,62 (0,53–0,71)	< 0,001	0%	0,55
ECOG PS 1	6	0,7 (0,63–0,77)	< 0,001	0%	0,87
Возраст < 65 лет	6	0,73 (0,65–0,81)	< 0,001	0%	0,79
Возраст ≥ 65 лет	6	0,62 (0,55–0,71)	< 0,001	0%	0,97
Вес < 60 кг	2	0,72 (0,59–0,88)	0,002	0%	0,87
Вес ≥ 60 кг	2	0,6 (0,47–0,76)	< 0,001	0%	0,87
Метастазы в печени	2	0,6 (0,44–0,81)	< 0,001	0%	0,86
Без метастазов в печени	2	0,7 (0,6–0,83)	< 0,001	0%	0,34
Поражение 2 и более органов	2	0,81 (0,66–1,0)	0,05	0%	0,44
Поражение менее 2 органов	2	0,7 (0,58–0,86)	< 0,001	66%	0,09
Локорегионарное прогрессирование	5	0,7 (0,54–0,93)	0,01	30%	0,22
Отдаленные метастазы	5	0,68 (0,61–0,75)	< 0,001	0%	0,67
Курение табака	3	0,7 (0,61–0,8)	< 0,001	0%	0,7
Отсутствие курения табака	3	0,86 (0,67–1,1)	0,23	0%	0,63

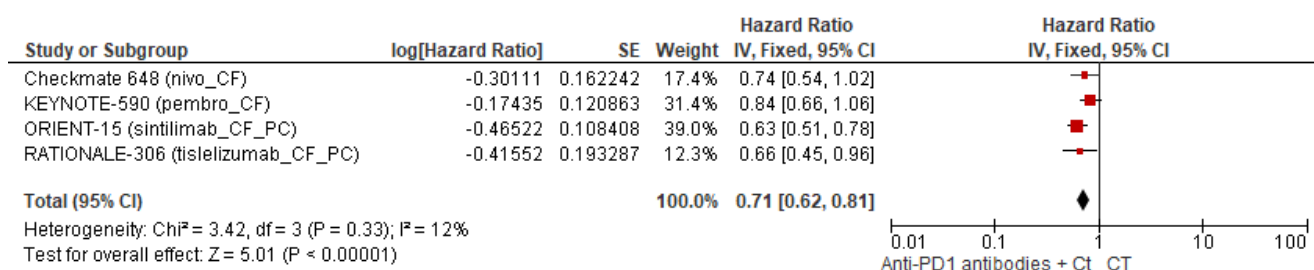


Рисунок 1а. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1-антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов не азиатских рас.

Собственные исследования

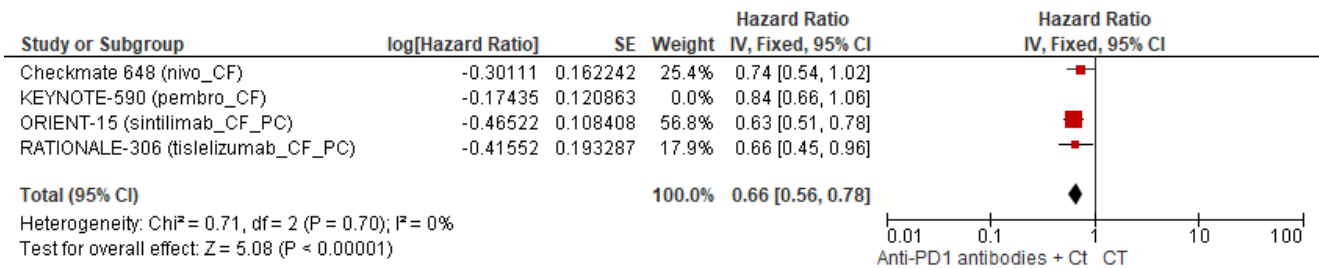


Рисунок 1b. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов не азиатских рас при плоскоклеточном гистотипе.

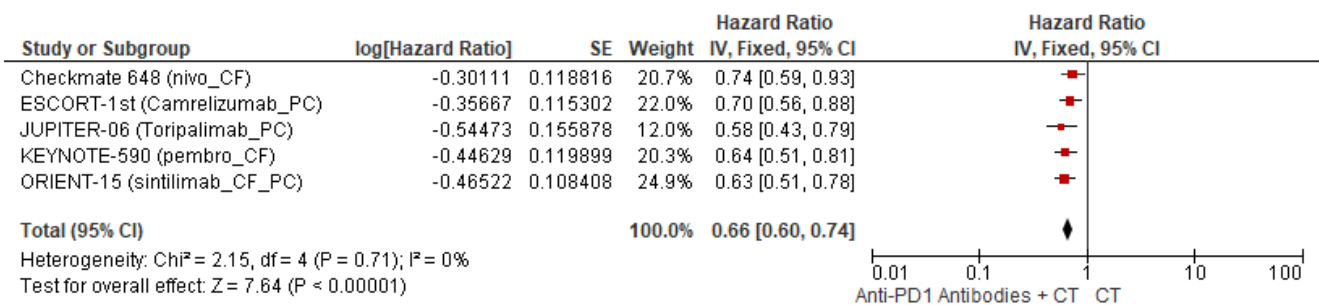


Рисунок 2a. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов азиатской расы.

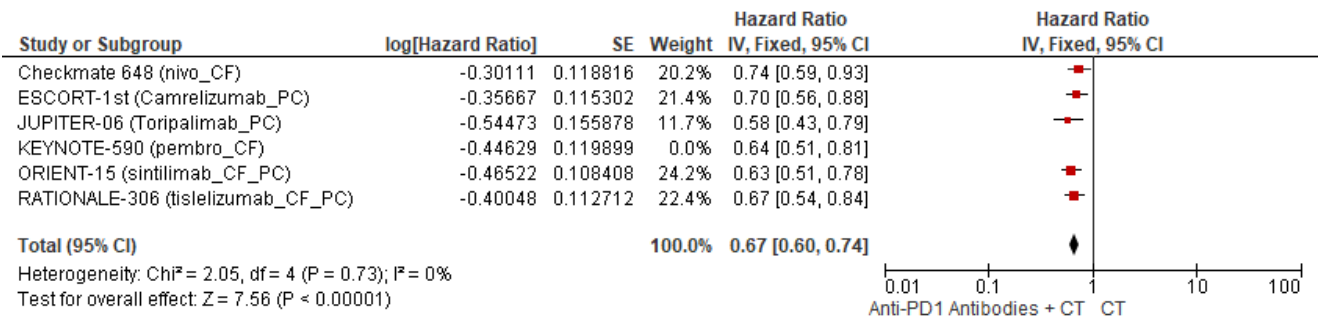


Рисунок 2b. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов азиатской расы при плоскоклеточном гистотипе.

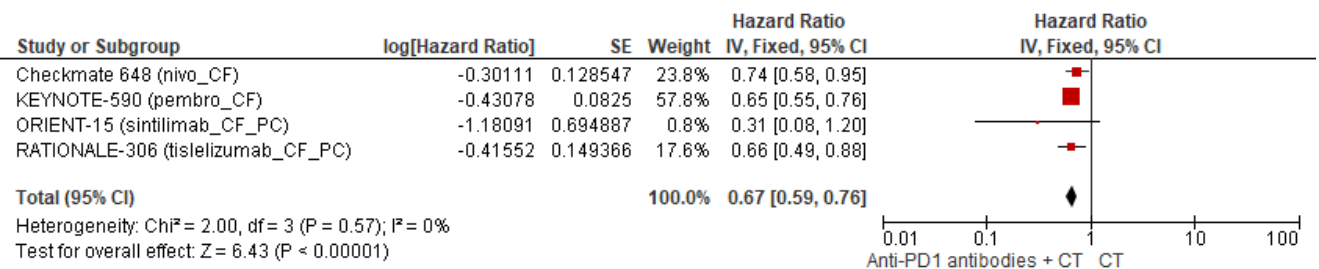


Рисунок 3a. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов, которым проводился режим химиотерапии с включением цисплатина и фторурацила.

Собственные исследования

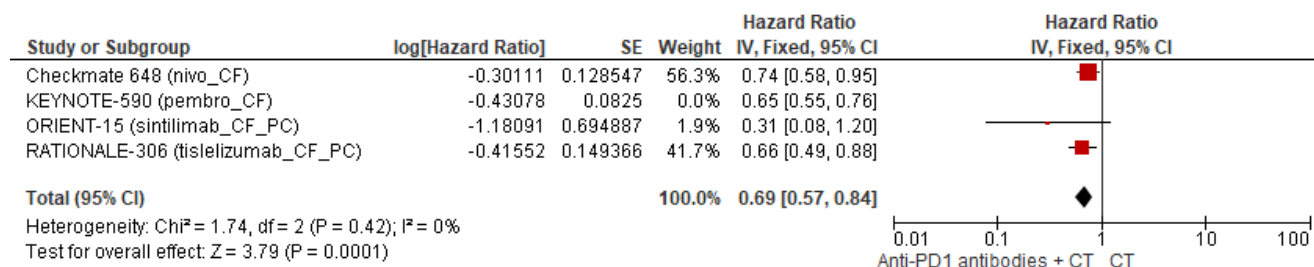


Рисунок 3б. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии (препараты платины и фторурацил) и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов при плоскоклеточном гистотипе.

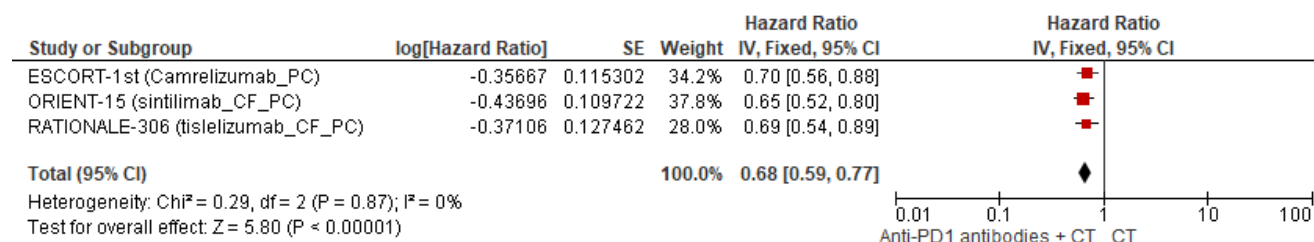


Рисунок 4. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов, которым проводился режим химиотерапии с включением паклитаксела и цисплатина.

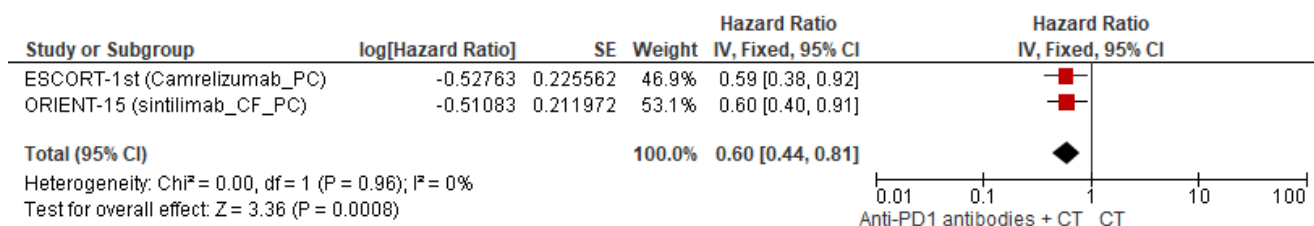


Рисунок 5. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с метастазами в печени.

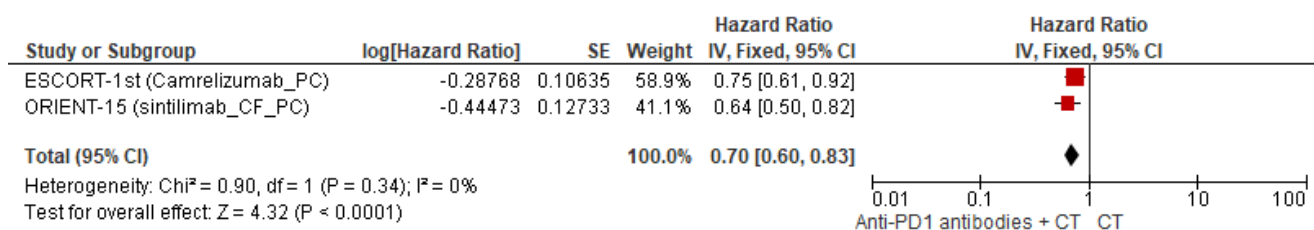


Рисунок 6. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов без метастазов в печени.

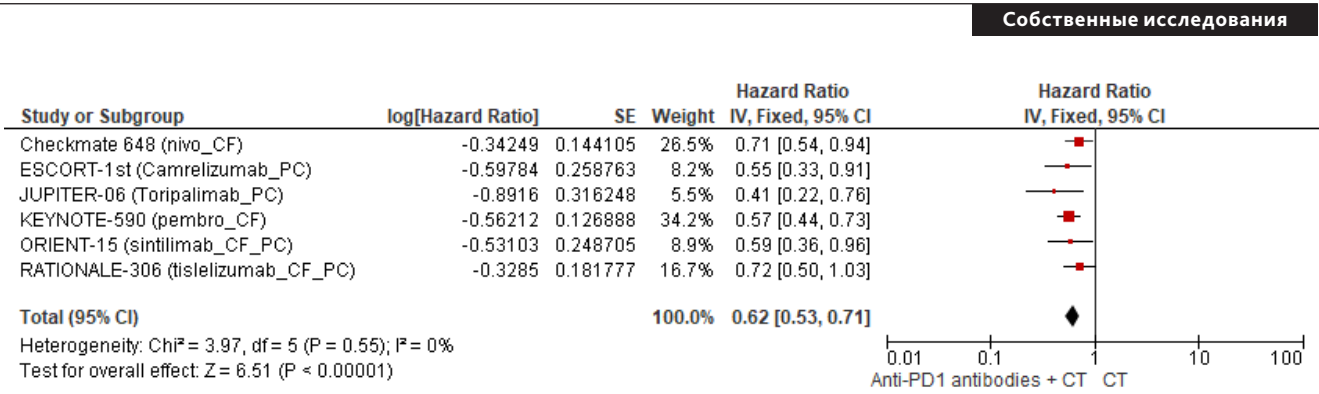


Рисунок 7а. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с функциональным статусом ECOG 0.

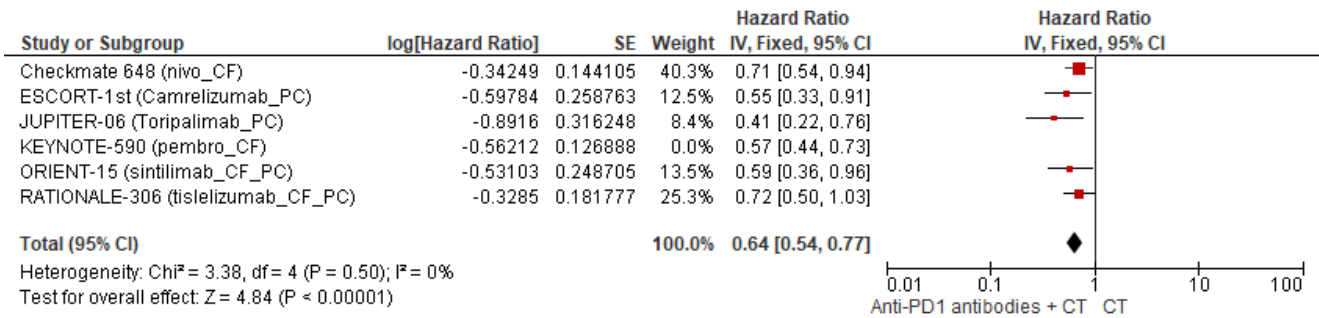


Рисунок 7б. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с функциональным статусом ECOG 0 при плоскоклеточном раке.

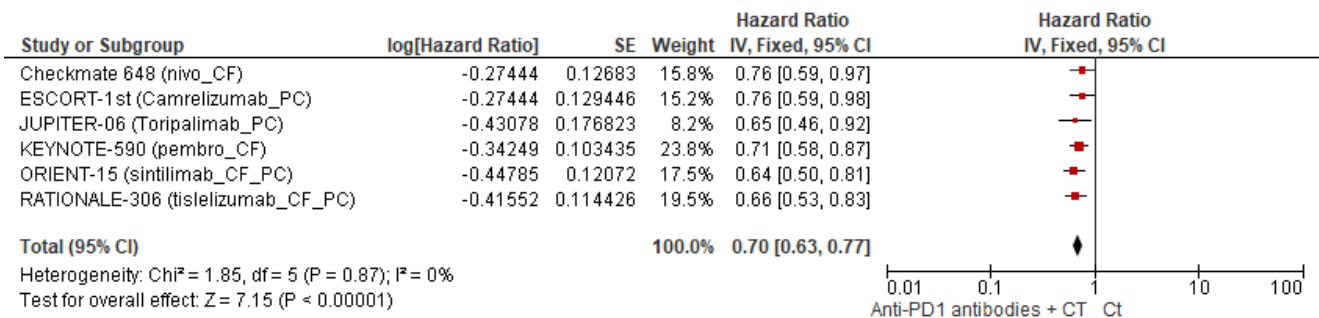


Рисунок 8а. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с функциональным статусом ECOG 1.

Собственные исследования

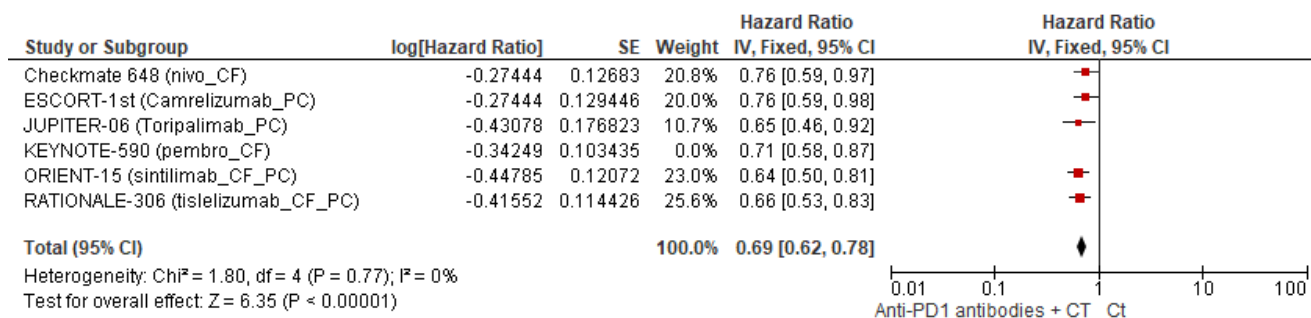


Рисунок 8б. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с функциональным статусом ECOG 1 при плоскоклеточном раке.

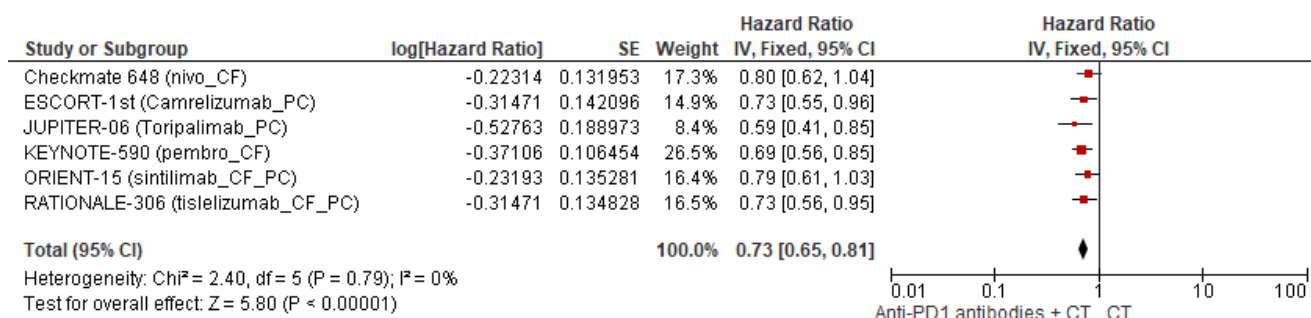


Рисунок 9а. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов в возрасте менее 65 лет.

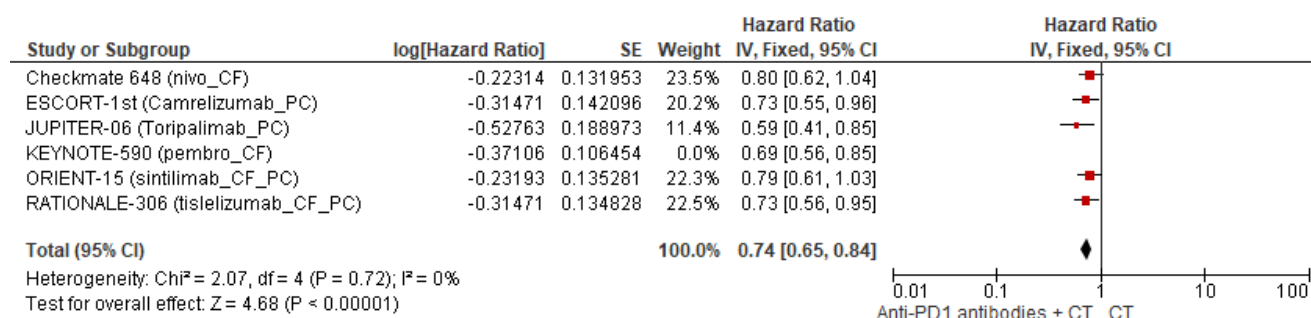


Рисунок 9б. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов в возрасте менее 65 лет при плоскоклеточном раке.

Собственные исследования

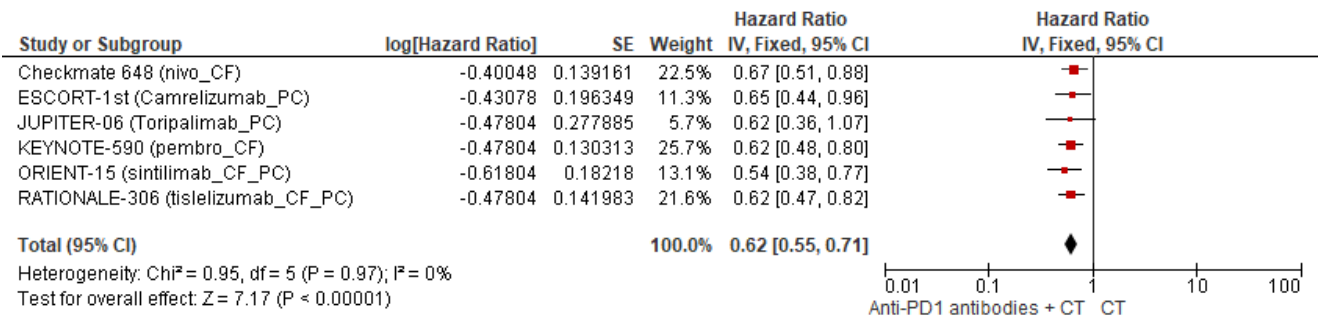


Рисунок 10а. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.

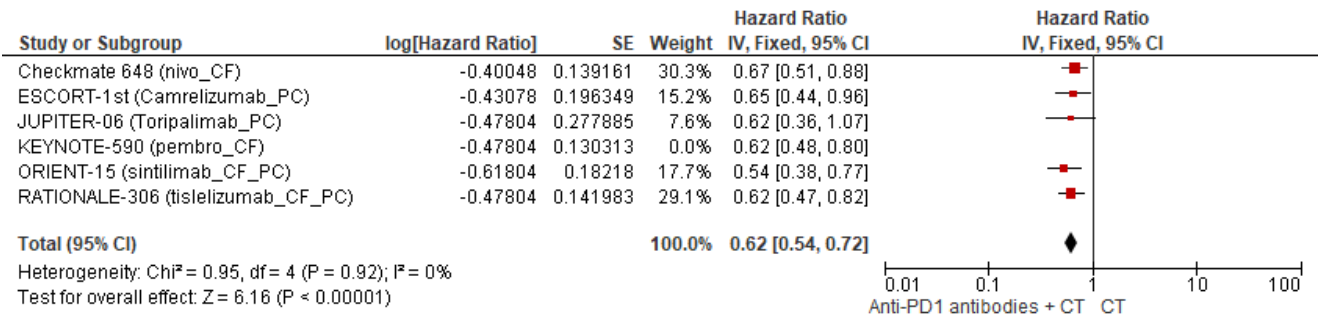


Рисунок 10b. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОВ): химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов в возрасте ≥ 65 лет при плоскоклеточном раке.

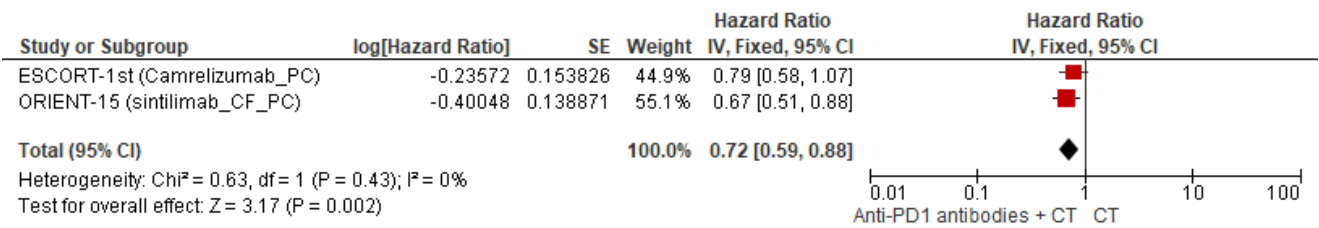


Рисунок 11. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с весом менее 60 кг.

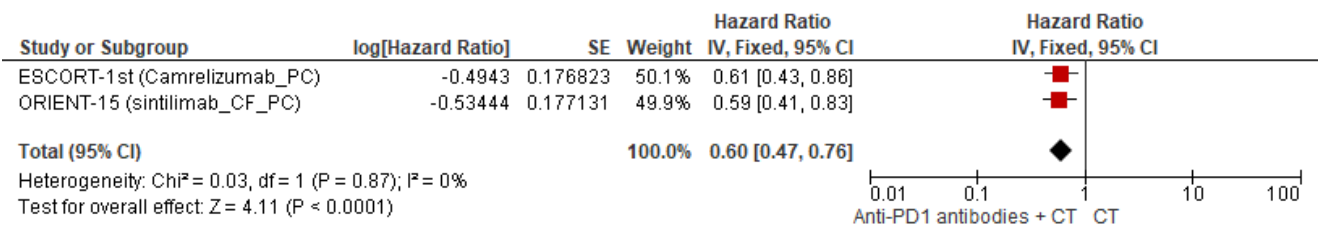


Рисунок 12. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с весом менее 60 кг.

Собственные исследования

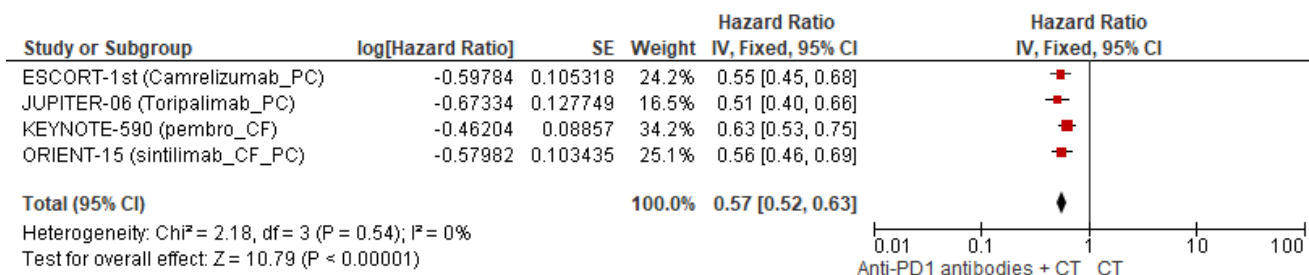


Рисунок 13. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (СТ) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + СТ) у мужчин.

Таблица 3. Сводные результаты метаанализа в отношении факторов, влияющих на ВБП.

Признак	Число исследований	ОР (95% ДИ)	p	I ²	P для гетерогенности
Вся группа	6	0,62 (0,56–0,69)	< 0,001	37%	0,16
Плоскоклеточный рак	6	0,61 (0,54–0,69)	< 0,001	43%	0,14
PD1 < 1	4	0,67 (0,5–0,91)	0,01	70%	0,02
PD1 ≥ 1	4	0,56 (0,5–0,64)	< 0,001	0%	0,75
PD1 CPS < 1	2	0,71 (0,46–1,08)	0,11	0%	0,74
PD1 CPS ≥ 1	2	0,55 (0,47–0,65)	< 0,001	0%	0,67
PD1 < 10	4	0,63 (0,52–0,75)	< 0,001	49%	0,12
PD1 ≥ 10	4	0,55 (0,47–0,64)	< 0,001	0%	0,77
Мужской пол	4	0,57 (0,52–0,63)	< 0,001	0%	0,54
Женский пол	6	0,72 (0,55–0,94)	0,01	0%	0,67
Неазиатская раса	1	0,7 (0,56–0,88)	0,003	-	-
Азиатская раса	4	0,57 (0,52–0,63)	< 0,001	0%	0,96
Режим CF	3	0,71 (0,62–0,81)	< 0,001	0%	0,39
Режим PC	3	0,56 (0,5–0,63)	< 0,001	0%	0,94
ECOG PS 0	4	0,56 (0,47–0,67)	< 0,001	0%	0,41
ECOG PS 1	4	0,61 (0,54–0,68)	< 0,001	36%	0,2
Возраст < 65 лет	4	0,62 (0,55–0,7)	< 0,001	0%	0,41
Возраст ≥ 65 лет	4	0,56 (0,48–0,66)	< 0,001	0%	0,5
Метастазы в печени	2	0,61 (0,46–0,79)	< 0,001	0%	0,76
Без метастазов в печени	2	0,55 (0,47–0,64)	< 0,001	0%	0,82
Локорегионарное прогрессирование	3	0,62 (0,46–0,83)	< 0,001	0%	0,89
Отдаленные метастазы	3	0,55 (0,48–0,62)	< 0,001	0%	0,88

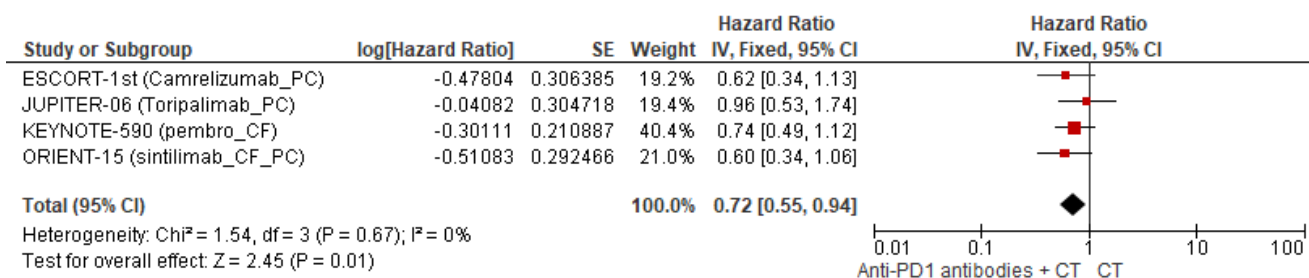


Рисунок 14. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (СТ) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + СТ) у женщин.

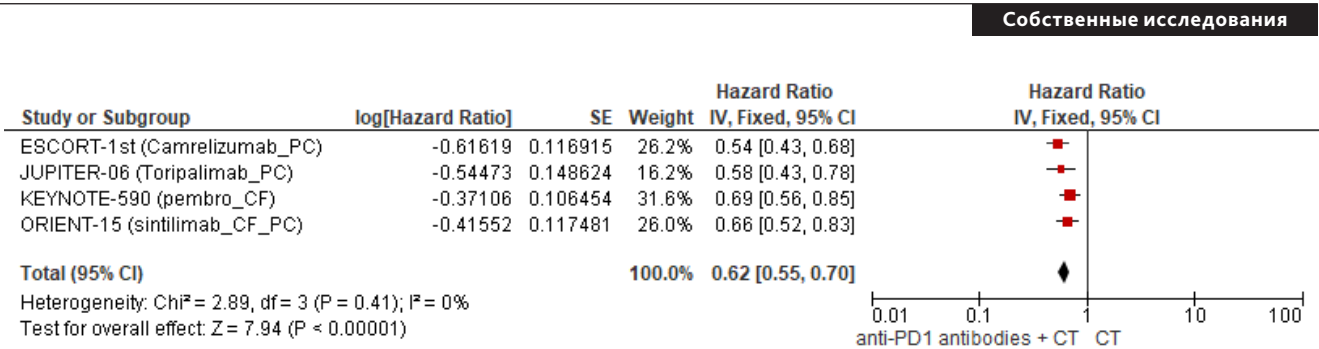


Рисунок 15. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов в возрасте < 65 лет.

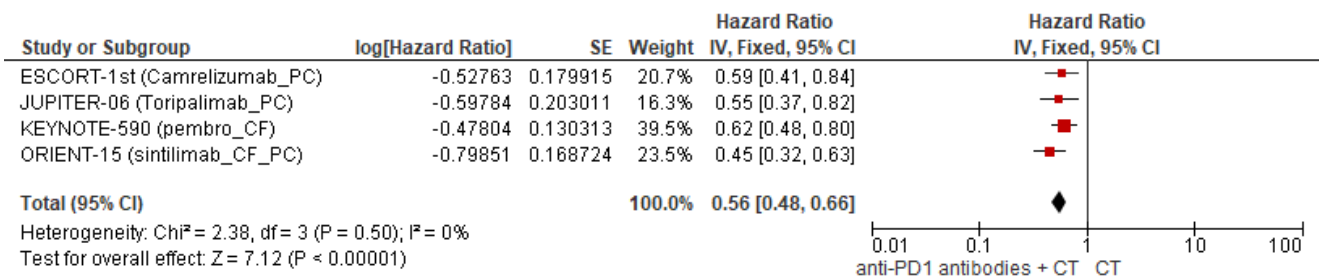


Рисунок 16. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.

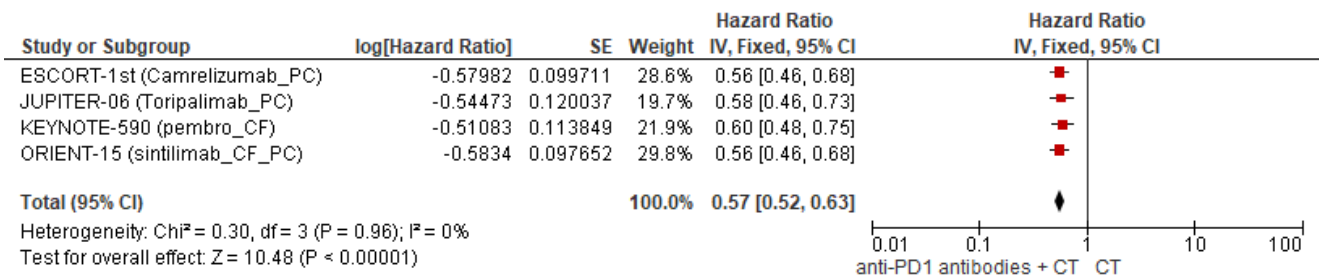


Рисунок 17. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов азиатской расы.

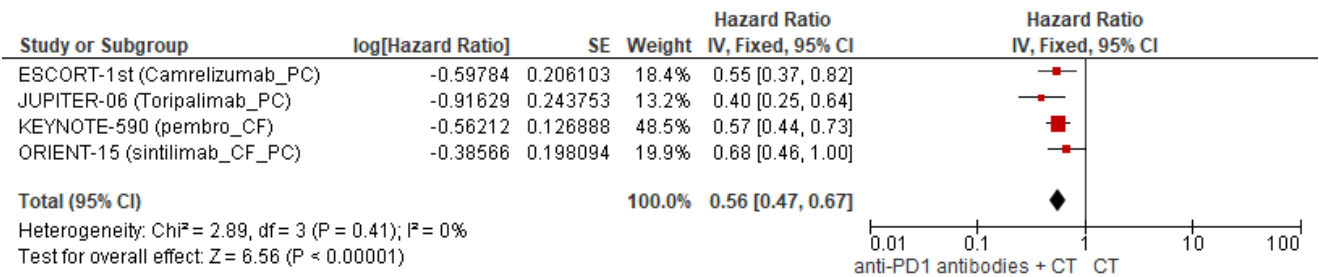


Рисунок 18. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с функциональным статусом ECOG 0.

Собственные исследования

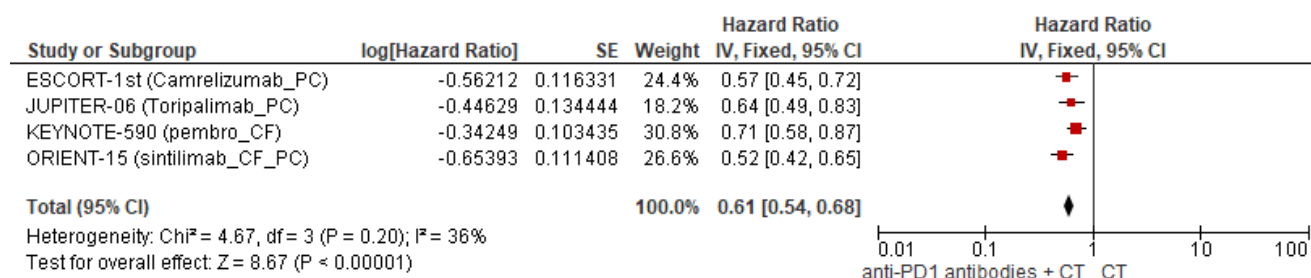


Рисунок 19. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с функциональным статусом ECOG 1.

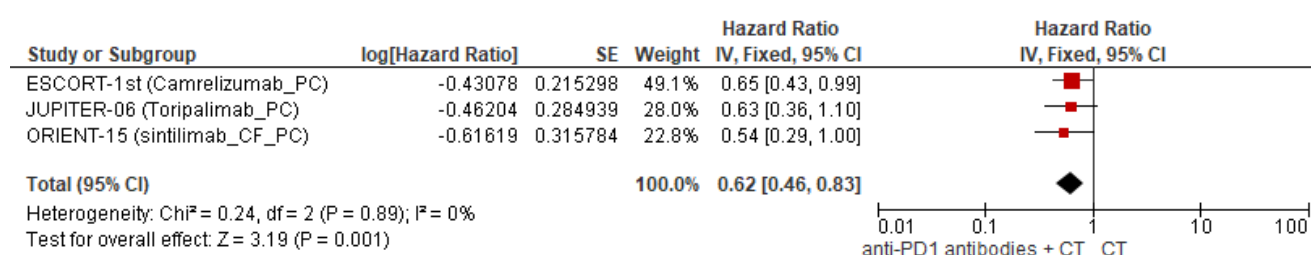


Рисунок 20. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с локорегионарным прогрессированием.

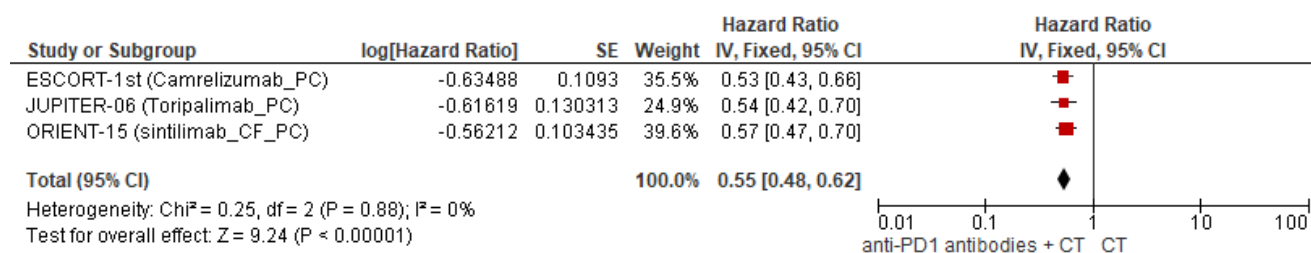


Рисунок 21. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с отдаленными метастазами.

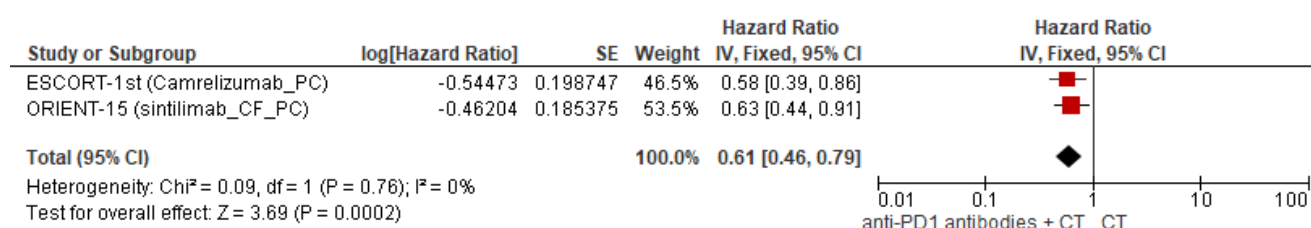


Рисунок 22. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов с метастазами в печени.

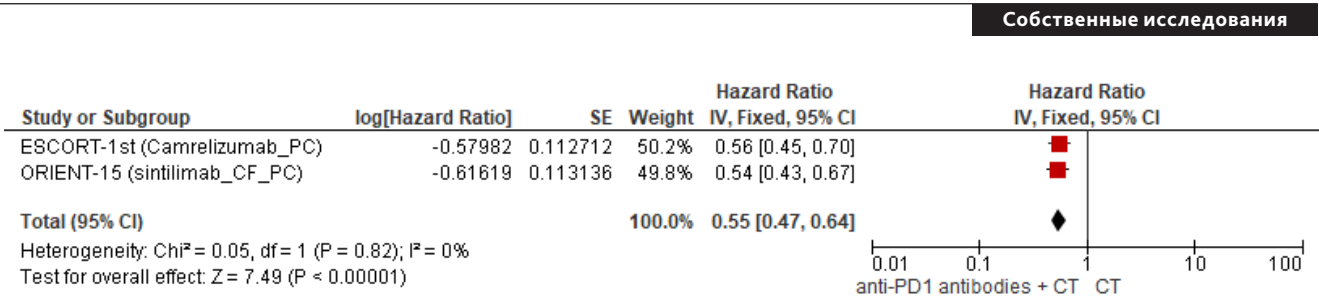


Рисунок 23. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) у пациентов без метастазов в печени.

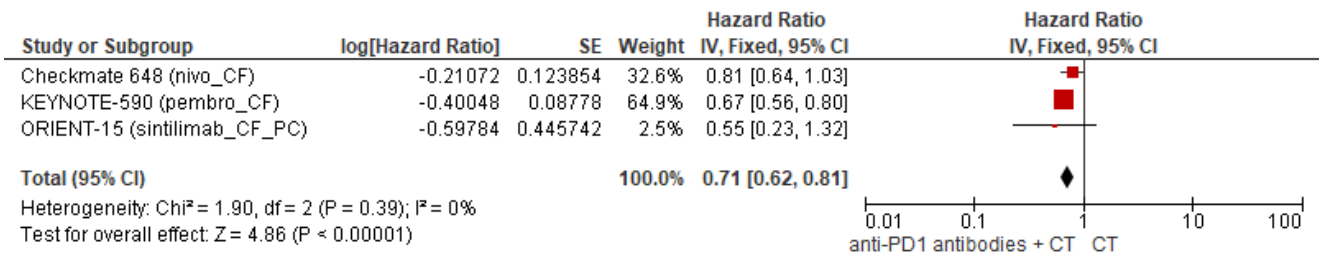


Рисунок 24. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при применении режима химиотерапии цисплатин с фторурацилом.

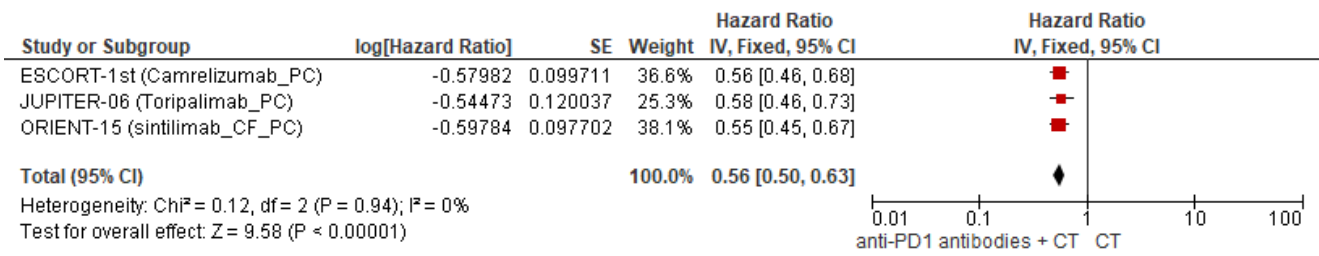


Рисунок 25. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при применении режима химиотерапии паклитаксел с цисплатином.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-4

Цитирование: Хатьков И. Е., Абдулхаков С. Р., Алексеенко С. А., Амелина И. Д., Андреев Д. Н., Артамонова Е. В. и соавт. Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Злокачественные опухоли 2023 : 13 (2) : 4.

РОССИЙСКИЙ КОНСЕНСУС ПО ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА

И. Е. Хатьков¹, С. Р. Абдулхаков², С. А. Алексеенко³, И. Д. Амелина⁴, Д. Н. Андреев⁵, Е. В. Артамонова⁶, Н. В. Бакулина⁷, Н. С. Бесова⁶, Л. В. Болотина⁸, Д. С. Бордин¹, О. С. Васнев¹, Л. Ю. Владимирова⁹, З. В. Галкова¹⁰, Б. И. Долгушин⁶, Л. Г. Жукова¹, Е. О. Игнатова⁶, Р. Е. Израйлов¹, В. А. Исаков¹¹, А. Е. Калинин⁶, А. М. Карачун⁴, Г. Г. Кармазановский¹², С. В. Кашин¹³, В. А. Кащенко¹⁴, В. А. Ким¹, П. В. Кононец⁶, Л. Н. Костюченко¹, Т. Н. Кузьмина¹, Ю. В. Кулезнева¹, С. А. Курилович¹⁵, Ю. А. Кучерявый¹⁶, М. А. Ливзан¹⁷, В. К. Лядов¹⁸, И. В. Маев⁵, О. А. Малихова⁶, Б. М. Медведева⁶, В. М. Моисеенко¹⁹, С. В. Морозов¹¹, И. Ю. Недолужко¹, М. Ф. Осипенко²⁰, Е. В. Парфенчикова¹, В. Д. Пасечников²¹, С. С. Пирогов⁸, И. А. Покатаев¹⁸, С. А. Проценко⁴, А. Б. Рябов⁸, Н. Е. Семенов¹, Е. Н. Солоднина²², Ю. Г. Старков¹², И. С. Стилиди⁶, Д. Л. Строяковский²³, О. Б. Ткаченко⁴, А. А. Трякин⁶, С. А. Тюляндин⁶, А. А. Феденко⁸, М. Ю. Федянин⁶, С. Г. Хомерики¹, В. М. Хомяков⁸, В. В. Цвиркун¹, В. В. Цуканов²⁴, Л. Н. Шевкунов⁴, К. В. Шишин¹, В. В. Щадрова¹, Ю. В. Эмбутниекс¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

³ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁸ МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

¹⁰ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

¹¹ ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

¹² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

¹³ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

¹⁴ ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова ФМБА», Санкт-Петербург, Россия

¹⁵ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия

¹⁶ НУЗ ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко ОАО «РЖД», Москва, Россия

¹⁷ ФГБОУ ВО «Омский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск

¹⁸ ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения города Москвы», ДЗ Москвы, Москва, Россия

¹⁹ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

²⁰ Медицинский консультативный центр НГМУ, Новосибирск, Россия

²¹ Клиника гастроэнтерологии гепатологии и панкреатологии профессора Пасечникова, Ставрополь, Россия

²² «Ильинская больница», Красногорск, Россия

²³ ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

²⁴ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» СО РАН, Красноярск, Россия

Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка подготовлен по инициативе Московского клинического научного центра им. А. С. Логинова ДЗМ по Дельфийской системе. Его целью явилась консолидация мнений отечественных специалистов по наиболее актуальным вопросам профилактики, скрининга, диагностики и лечения рака желудка. Междисциплинарный подход обеспечен участием ведущих гастроэнтерологов, онкологов и хирургов.

Цель статьи: представить положения Российского консенсуса по профилактике, диагностике и лечению рака желудка.

Ключевые слова: консенсус, рак желудка, хирургическое лечение рака желудка, инструментальная диагностика рака желудка, лекарственное лечение рака желудка, скрининг и профилактика рака желудка.

Рак желудка сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний в Российской Федерации. Длительное бессимптомное течение обуславливает преимущественное выявление на поздних стадиях, что делает крайне актуальным развитие и стандартизацию подходов к скринингу, профилактике, инструментальной диагностике, хирургическому и лекарственному лечению рака желудка. На сегодняшний день накоплен значительный опыт как диагностики, так и комбинированного лечения рака желудка, ведущие онкологические сообщества по лечению данной злокачественной опухоли предлагают комплексные подходы к диагностике и лечению рака желудка [1–4], однако многие вопросы тактики и стратегии остаются предметом активных дискуссий и клинических исследований. В данной статье отражены положения консенсуса по некоторым из наиболее острых проблем и вопросов современного подхода к профилактике, диагностике и лечению рака желудка.

Для реализации данной задачи были приглашены 63 эксперта (гастроэнтерологи, онкологи и хирурги) из ведущих учреждений страны. Консенсус позволил обобщить современное состояние этих проблем, а также наиболее обоснованные пути их решения. Эксперты подготовили литературные справки по порученным им вопросам. Они изучили соответствующие положения зарубежных консенсусов, проанализировали публикации, оценили доказательную базу, позицию по данному вопросу в России, предложили положения для голосования.

Полученные литературные справки были объединены в единый документ, который был вновь разослан всем экспертам Консенсуса для обоснования их позиции при итоговом электронном онлайн-голосовании. Голосование прошло по Дельфийской системе с использованием шестибальной шкалы Лайкерта: «1» означало «полностью согласен» (A+), «2» — «согласен с небольшими замечаниями» (A), «3» — «согласен со значительными замечаниями» (A–), «4» — «не согласен, но при этом со значительными замечаниями» (D–), «5» — «не согласен, но при этом с небольшими замечаниями» (D), «6» — «категорически не согласен» (D+). Соглашение считалось достигнутым при согласии с положением (A+, A, A–) более 2/3 экспертов (более 67%). Таким образом уровень доказательности и сила рекомендаций по каждому положению консенсуса определялись авторами из экспертной группы, занимавшейся своим блоком вопросов на основании «Методических рекомендаций по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций» [5], а также шкал, используемых в мировой практике для консенсусных документов [6–8].

Итоги работы и результаты голосования были представлены на Консенсус-конференции по диагностике и лечению рака желудка, организованной в рамках 47-й сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (Москва, 4–5 марта 2021 г.). Структуру Российского консенсуса по диагностике и лечению рака желудка составили 37 положений, сгруппированные в 28 глав. Представленные положения по профилактике, диагностике и лечению рака желудка и результаты голосования по ним дают возможность оптимизировать алгоритм обследования и ведения больного, подходы к предраковым состояниям и обучающие программы для врачей.

1. Следует ли считать *Helicobacter pylori* этиологическим фактором рака желудка?

- Инфекция *H. pylori* является значимым устранимым этиологическим фактором рака желудка.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	65,5%	D–	0%
A	27,3%	D	0%
A–	5,5%	D+	1,8%

Уровень доказательности A, класс рекомендаций 1.

2. Является ли эрадикация *Helicobacter pylori* методом профилактики рака желудка?

- Эрадикация *Helicobacter pylori* является методом профилактики рака желудка.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	67,3%	D–	0%
A	21,8%	D	1,8%
A–	9,1%	D+	0%

Уровень доказательности A, класс рекомендаций 1.

3. Нужны ли диагностика и лечение *Helicobacter pylori* у больных, оперированных по поводу рака желудка?

- У больных, оперированных по поводу рака желудка, целесообразно проведение диагностики наличия инфекции *H. pylori*, а в случае её выявления показана антихеликобактерная терапия.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	58,2%	D–	1,8%
A	18,2%	D	5,5%
A–	12,7%	D+	3,6%

Уровень доказательности A, класс рекомендаций 1.

4. Существует ли взаимосвязь между типом атрофии слизистой оболочки желудка и риском развития рака желудка?

- Наличие «неполной» кишечной метаплазии (KM) ассоциировано с более высоким риском развития рака желудка по сравнению с наличием «полной» KM. Вместе с тем, определение типа кишечной метаплазии

Обзоры и аналитика

(полная/неполная) не рекомендуется в рутинной клинической практике

Уровень достигнутого соглашения:

A+	67,3%	D–	0%
A	25,5%	D	0%
A–	7,3%	D+	0%.

Уровень доказательности C, класс рекомендаций 2b.

- Распространенная (диффузная) КМ ассоциирована с повышенным риском развития аденокарциномы желудка. Уровень достигнутого соглашения: A+ 67,3%; A 27,3%; A– 5,5%; D– 0%; D 0%; D+ 0%.

Уровень доказательности A, класс рекомендаций 1.

5. Целесообразен ли скрининг рака желудка?

- Для оппортунистического и популяционного скрининга рака желудка рекомендуется применение эзофагогастроскопии у лиц старше 50 лет 1 раз в 3 года.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	50,9%	D–	5,5%
A	32,7%	D	1,8%
A–	9,1%	D+	0%.

Уровень доказательности A, класс рекомендаций 1.

- Для оппортунистического скрининга рака желудка целесообразно применять серологические комбинированные тесты с одновременным определением пепсиногенов I и II, и антител к *H. pylori* IgG.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	40%	D–	9,1%
A	27,3%	D	7,3%
A–	16,4%	D+	0%.

Уровень доказательности B-НР, класс рекомендаций 2a.

6. Велика ли вероятность малигнизации гиперпластических изменений слизистой желудка?

- Гиперпластические изменения в слизистой оболочке желудка представлены неоднородной группой патологических процессов с различным потенциалом малигнизации.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	67,3%	D–	1,8%
A	29,1%	D	1,8%
A–	7,3%	D+	0%.

Уровень доказательности A, класс рекомендаций 1.

- Гистологическая оценка гиперпластических изменений в слизистой оболочке желудка определяет дифференцированный подход к ведению больных.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	76,4%	D–	0%
A	20%	D	0%
A–	3,6%	D+	0%.

Уровень доказательности A, класс рекомендаций 1.

- При фовеолярной гиперплазии и гиперпластических полипах (до 1 см) низкий риск малигнизации, эрадикация *H. pylori* приводит к уменьшению выраженности гиперпластических изменений.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	60%	D–	0%
A	32,7%	D	3,6%
A–	3,6%	D+	0%.

Уровень доказательности B-НР, класс рекомендаций 2a.

- При выявлении дисплазии высокой степени или неопределённой дисплазии предпочтение следует отдавать методам эндоскопической резекции патологического участка слизистой оболочки желудка.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	74,5%	D–	3,6%
A	21,8%	D	0%
A–	0%	D+	0%.

Уровень доказательности B-НР, класс рекомендаций 2a.

- ## 7. Является ли эндоскопическое исследование окончательным в установлении диагноза раннего рака желудка? Какой современный метод эндоскопического обследования позволяет более точно определить границы и провести стадирование раннего рака желудка?

- Эндоскопическое исследование не является окончательным в установлении диагноза раннего рака желудка.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	74,5%	D–	1,8%
A	14,5%	D	0%
A–	7,3%	D+	1,8%.

Уровень доказательности B-НР, класс рекомендаций 2a.

8. Достаточно ли информативна эндосонография при подслизистом распространении рака желудка?

- При подслизистом распространении рака желудка целесообразно выполнение эндосонографии.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	65,5%	D–	0%
A	29,1%	D	0%
A–	3,6%	D+	1,8%.

Уровень доказательности B-НР, класс рекомендаций 2a.

9. Достаточно ли информативна эндосонография при определении границ распространения рака желудка?

- Эндосонография является информативным методом для определения границ распространения рака желудка. Использование эндосонографии целесообразно для определения проксимальной и дистальной границ опухоли, а также глубины инвазии (T-стадирование).

Уровень достигнутого соглашения:

A+	69,1%	D–	0%
A	21,8%	D	0%
A–	7,3%	D+	1,8%.

Уровень доказательности B-НР, класс рекомендаций 2a.

10. Влияет ли методика проведения КТ на информативность метода при раке желудка?

- Методика проведения КТ определяет точность и информативность метода при раке желудка

Уровень достигнутого соглашения:

A+	65,5%	D–	0%
A	27,3%	D	1,8%
A–	5,5%	D+	0%.

Уровень доказательности B-НР, класс рекомендаций 2a.

11. Является ли КТ достаточным методом для определения границ распространения и точного стадирования рака желудка?

- Компьютерная томография не является достаточным методом для определения границ распространения и точного стадирования рака желудка, следует учитывать результаты других методов исследования.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	67,3%	D–	0%
A	23,6%	D	0%
A–	9,1%	D+	0%.

Уровень доказательности В-НР, класс рекомендаций 2a.

12. Является ли КТ обязательным методом для оценки эффективности лекарственной терапии при раке желудка?

- МСКТ является золотым стандартом оценки эффективности проводимого лечения у онкологических пациентов во всем мире.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	65,5%	D–	0%
A	21,8%	D	0%
A–	9,1%	D+	0%.

Уровень доказательности В-НР, класс рекомендаций 1.

13. Можно ли считать ПЭТ-КТ наиболее информативным методом для выявления рецидива рака желудка?

- Для диагностики рецидива рака желудка целесообразно первым этапом проводить КТ с внутривенным контрастированием, вторым — ПЭТ-КТ.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	65,5%	D–	0%
A	25,5%	D	0%
A–	9,1%	D+	0%.

Уровень доказательности В-НР, класс рекомендаций 1.

14. Необходима ли целенаправленная нутритивная поддержка у больных неосложненным резектабельным раком желудка?

- Нутритивная поддержка показана неосложненным резектабельным больным раком желудка на дооперационном этапе.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	47,3%	D–	3,6%
A	29,1%	D	7,3%
A–	10,9%	D+	1,8%.

Уровень доказательности В-Р, класс рекомендаций 2a.

15. Является ли эндоскопическая резекция слизистой (EMR или ESD) методом выбора при лечении пациентов с ранним раком желудка с глубиной инвазии не более T1a?

- T1a рак желудка является показанием для эндоскопической резекции слизистой единым блоком методом диссекции в подслизистом слое.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	76,4%	D–	1,8%
A	18,2%	D	0%
A–	3,6%	D+	0%.

Уровень доказательности В-Р, класс рекомендаций 1.

16. Является ли хирургическое лечение приоритетным при первично резектабельном местно-распространенном раке со стенозом выходного отдела желудка?

- Хирургическое лечение является предпочтительным у больных первично-резектабельным местно-распространенным раком желудка со стенозом выходного отдела желудка.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	72,7%	D–	0%
A	12,7%	D	0%
A–	12,7%	D+	1,8%.

Уровень доказательности С-ЭЗ, класс рекомендации 2a.

17. Можно ли считать эндоскопическое стентирование адекватной альтернативой формированию гастроэнтероанастомоза при нерезектабельном раке желудка со стенозом?

- Эндоскопическое стентирование может считаться альтернативой гастроэнтероанастомозу только для ослабленных больных, с крайне неблагоприятным прогнозом.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	52,7%	D–	7,3%
A	30,9%	D	1,8%
A–	7,3%	D+	0%.

Уровень доказательности В-Р, класс рекомендаций 2a.

18. Существуют ли различия в результатах лапароскопической и традиционной резекции желудка и гастрэктомии?

- Лапароскопическая дистальная резекция желудка при раннем раке может расцениваться как стандартное вмешательство и быть альтернативой открытому вмешательству в специализированных высокопоточных центрах.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	78,2%	D–	0%
A	14,5%	D	0%
A–	7,3%	D+	0%.

Уровень доказательности А, класс рекомендаций 1.

- Лапароскопические дистальные резекции желудка при местнораспространенном раке продемонстрировали безопасность и схожие непосредственные результаты с открытыми вмешательствами, но требуется дальнейшее изучение отдаленных результатов, поэтому могут применяться в рамках РКИ.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	70,9%	D–	0%
A	20%	D	1,8%
A–	5,5%	D+	1,8%.

Уровень доказательности В-Р, класс рекомендаций 2a.

- Лапароскопическая гастрэктомия на данный момент не может рассматриваться как стандартизированная операция, непосредственные и отдаленные результаты данных вмешательств требуют дальнейшего изучения.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	61,8%	D–	0%
A	29,1%	D	7,3%
A–	0%	D+	1,8%.

Уровень доказательности В-Р, класс рекомендаций 2a.

Обзоры и аналитика

19. Достаточно ли данных дооперационных инструментальных обследований о локализации и распространении рака желудка для определения границ резекции?

- При инфильтративных формах опухоли, затрудняющей инструментальную диагностику, дооперационных данных может быть недостаточно для определения края резекции.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 74,5% D– 1,8%

A 18,2% D 1,8%

A– 1,8% D+ 1,8%.

Уровень доказательности B-NP, класс рекомендаций 2a.

20. Целесообразно ли рассматривать возможность хирургического вмешательства при распространении рака по брюшной полости?

- Паллиативное удаление первичной опухоли у пациентов с распространением рака желудка по брюшной полости не рекомендуется и возможно строго по жизненным показаниям при отсутствии иных вариантов купирования осложнения опухолевого процесса.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 83,6% D– 0%

A 9,1% D 0%

A– 7,3% D+ 0%.

Уровень доказательности B-P, класс рекомендаций 1.

21. Целесообразно ли рассматривать возможность хирургического вмешательства при олигометастатическом распространении рака желудка в печень?

- Возможность хирургического вмешательства при олигометастатическом распространении рака желудка в печень целесообразно рассматривать при условии отсутствия перитонеальной диссеминации (включая cyt+) и возможности радикального удаления первичной опухоли (D2 гастрэктомия, R0).

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 54,5% D– 5,5%

A 21,8% D 3,6%

A– 10,9% D+ 3,6%.

Уровень доказательности B-P, класс рекомендаций 2a.

22. Нуждаются ли больные резектабельным раком желудка с высоким уровнем микросателлитной нестабильности в проведении периоперационной или адъювантной химиотерапии?

- Не рекомендуется проведение периоперационной или адъювантной химиотерапии у пациентов резектабельным раком желудка с высоким уровнем микросателлитной нестабильности.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 54,5% D– 3,6%

A 27,3% D 7,3%

A– 5,5% D+ 1,8%.

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 2a.

23. Являются ли режимы с включением доцетаксела, производных платины и фторурацила (FLOT или mDCF) предпочтительными у больных метастатическим раком**желудка без гиперэкспрессии HER2-neu, способных перенести агрессивную лекарственную терапию?**

- Предпочтительным вариантом лечения пациентов с метастатическим раком желудка без гиперэкспрессии HER2-neu, способных перенести агрессивную лекарственную терапию, является комбинация оксалиплатина и фторпиримидинов.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 70,9% D– 0%

A 21,8% D 0%

A– 5,5% D+ 1,8%.

Уровень доказательности A, класс рекомендаций 1.

- Проведение комбинации с включением доцетаксела, оксалиплатина и фторурацила возможно отдельным молодым пациентам при необходимости достижения быстрого объективного ответа.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 65,5% D– 1,8%

A 29,1% D 0%

A– 3,6% D+ 0%.

Уровень доказательности C-DO, класс рекомендаций 2a.

24. Какой режим химиотерапии первой линии предпочтителен у больных метастатическим раком желудка без гиперэкспрессии HER2neu старше 65 лет и (или) у ослабленных пациентов?

- Предпочтительным режимом первой линии терапии у больных метастатическим раком желудка без гиперэкспрессии HER2-neu старше 65 лет и (или) у ослабленных пациентов является комбинация оксалиплатина и фторпиримидинов с возможной редукцией доз препаратов на 40%.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 74,5% D– 0%

A 21,8% D 0%

A– 3,6% D+ 0%.

Уровень доказательности B-P, класс рекомендаций 1.

25. Какой режим терапии второй линии предпочтителен у больных метастатическим раком желудка, получавших ранее таксаны и способных перенести химиотерапию?

- Предпочтительным режимом терапии второй линии для больных метастатическим раком желудка, получавших ранее таксаны и способных перенести химиотерапию, является режим FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 72,7% D– 0%

A 21,8% D 0%

A– 5,5% D+ 0%.

Уровень доказательности B-P, класс рекомендаций 2b.

- У пациентов — не кандидатов для применения режима FOLFIRI — возможно использование комбинации иринотекана с рамуцирумабом.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 74,5% D– 1,8%

A 20% D 0%

A– 3,6% D+ 0%.

Уровень доказательности B-P, класс рекомендаций 2b.

26. Возможно ли применение анти-*PD1* моноклональных антител в качестве второй линии терапии у больных метастатическим раком желудка с высокой экспрессией *PD-L1* в опухоли?

- Во второй линии терапии отдельным пациентам с экспрессией *PD-L1* $CPS \geq 10$ и с незначительной распространенностью опухолевого процесса может быть предложен пембролизумаб. У пациентов с высоким уровнем микросателлитной нестабильности опухоли, ранее не получавших иммунотерапию, препаратом выбора является применение пембролизумаба.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	70,9%	D–	1,8%
A	23,6%	D	0%
A–	3,6%	D+	0%.

Уровень доказательности C-ДО, класс рекомендаций 2b.

27. Рекомендуется ли проведение адъювантной химиотерапии у пациентов с диффузным вариантом рака желудка по Лаурену?

- Пациентам с диффузным вариантом рака желудка по Лаурену рекомендуется проведение адъювантной

химиотерапии в соответствии с общими показаниями к ее назначению при данном заболевании.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	81,8%	D–	0%
A	16,4%	D	0%
A–	0%	D+	1,8%.

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 2b.

28. Какой вариант комбинированного лечения (периоперационная или адъювантная химиотерапия) является предпочтительным у пациентов с резектабельным раком желудка?

- Предпочтительным вариантом комбинированной терапии пациентов с резектабельным раком желудка с клинической II–III стадией является периоперационная химиотерапия.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	80%	D–	1,8%
A	16,4%	D	1,8%
A–	0%	D+	0%.

Уровень доказательности B-НР, класс рекомендаций 1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Игорь Е. Хатьков, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Сайяр Р. Абдулхаков, к. м. н., заведующий кафедрой, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

Сергей А. Алексеенко, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

Инна Д. Амелина, к. м. н., доцент кафедры, младший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Дмитрий Н. Андреев, к. м. н., ГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

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

Наталья В. Бакулина, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

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

Дмитрий С. Бордин, д. м. н., профессор, заведующий отделением, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Олег С. Васнев, д. м. н., заведующий отделением, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Любовь Ю. Владимирова, д. м. н., Заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Залина В. Галкова, к. м. н., заведующая отделением, доцент кафедры, ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Обзоры и аналитика

Борис И. Долгушин, д. м. н., профессор, академик РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Людмила Г. Жукова, д. м. н., член-корр. РАН, Заместитель директора, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Екатерина О. Игнатова, к. м. н., научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Роман Е. Израилов, д. м. н., профессор, заведующий отделением, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Василий А. Исаков, д. м. н., профессор, ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Алексей Е. Калинин, к. м. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Алексей М. Карачун, д. м. н., профессор, заведующий отделением, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Григорий Г. Кармазановский, д. м. н., проф., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

Сергей В. Кашин, к. м. н., заведующий отделением, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Виктор А. Кащенко, д. м. н., профессор, ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА», Санкт-Петербург, Россия

В.А. Ким, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Павел В. Кононец, д. м. н., заведующий отделением, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Людмила Н. Костюченко, руководитель лаборатории, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Татьяна Н. Кузьмина, старший научный сотрудник, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Юлия В. Кулезнева, руководитель отдела, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Светлана А. Курилович, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией, НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия

Юрий А. Кучерявый, к. м. н., НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», Москва, Россия

Мария А. Ливзан, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Омский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск

Владимир К. Лядов, д. м. н., Заведующий отделением, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения города Москвы, ДЗ Москвы, Москва, Россия

Игорь В. Маев, д. м. н., профессор, академик РАН, ГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Ольга А. Малихова, д. м. н., заведующий отделением, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Бэла М. Медведева, д. м. н., заведующая отделением, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Владимир М. Моисеенко, д. м. н., профессор, академик РАН, директор, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

С.В. Морозов, ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Иван Ю. Недолужко, заведующий отделением, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Марина Ф. Осипенко, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой, Медицинский консультативный центр НГМУ, Новосибирск, Россия

Елена В. Парфенчикова, д. м. н., заведующая отделением, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Виктор Д. Пасечников, д. м. н., профессор, Клиника гастроэнтерологии гепатологии и панкреатологии профессора Пасечникова, Ставрополь, Россия

Сергей С. Пирогов, д. м. н., заведующий отделением, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, России

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

Светлана А. Проценко, д. м. н., профессор, заведующая отделением, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Андрей Б. Рябов, д. м. н., профессор, руководитель отдела, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, России

Николай Е. Семенов, хирург, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Елена Н. Солоднина, д. м. н., «Ильинская больница», Красногорск, Россия

Юрий Г. Старков, д. м. н., профессор, заведующий хирургическим эндоскопическим отделением, ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

Иван С. Стилиди, д. м. н., профессор, акад. РАН, директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

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

Олег Б. Ткаченко, заведующий отделением, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Алексей А. Трякин, д. м. н., заместитель директора по научной работе, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Сергей А. Тюлядин, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Александр А. Феденко, д. м. н., руководитель отдела, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, России

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

Сергей Г. Хомерики, сотрудник эндокринологической службы, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Владимир М. Хомяков, к. м. н., заведующий отделением, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, России

Виктор В. Цвиркун, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Владислав В. Цуканов, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией, «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» СО РАН, Красноярск, Россия

Лев Н. Шевкунов, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кирилл В. Шишин, д. м. н., руководитель отделения, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Обзоры и аналитика

Виктория В. Щадрова, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Юлия В. Эмбутниекс, заведующая отделением, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-4

For citation: Khatkov I. E., Abdulkhakov S. R., Alekseenko S. A., Amelina I. D., Andreev D. N., Artamonova E. V. и соавт. Russian consensus on prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. *Malignant Tumors*. 2023 ; 13 (2) : 4 (In Russ.).

RUSSIAN CONSENSUS ON PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GASTRIC CANCER

I. E. Khatkov¹, S. R. Abdulkhakov², S. A. Alekseenko³, I. D. Amelina⁴, D. N. Andreev⁵, E. V. Artamonova⁶, N. V. Bakulina⁷, N. S. Besova⁶, L. V. Bolotina⁸, D. S. Bordin¹, O. S. Vasnev¹, L. Yu. Vladimirova⁹, Z. V. Galkova¹⁰, B. I. Dolgushin⁶, L. G. Gukova¹, E. O. Ignatova⁶, R. E. Izrailov¹, V. A. Isakov¹¹, A. E. Kalinin⁶, A. M. Karachun⁴, G. G. Karmazanovskii¹², S. V. Kashin¹³, V. A. Kachenko¹⁴, V. A. Kim¹, P. V. Kononets⁶, L. N. Kostyuchenko¹, T. N. Kuzmina¹, Yu. V. Kulezneva¹, S. A. Kurilovich¹⁵, Yu. A. Kucheryavii¹⁶, M. A. Livzan¹⁷, V. K. Lyadov¹⁸, I. V. Maev⁵, O. A. Malikhova⁶, B. M. Medvedeva⁶, V. M. Moiseenko¹⁹, S. V. Morozov¹¹, I. Yu. Nedolugko¹, M. F. Osipenko²⁰, E. V. Parfenchikova¹, V. D. Pasechnikov²¹, S. S. Pirogov⁸, I. A. Pokataev¹⁸, S. A. Protchenko⁴, A. B. Ryabov⁸, N. E. Semenov¹, E. N. Solodinina²², Yu. G. Starkov¹², I. S. Stilidi⁶, D. L. Stroyakovskii²³, O. B. Tkachenko⁴, A. A. Tryakin⁶, S. A. Tjulandin⁶, A. A. Fedenko⁸, M. Yu. Fedyanin⁶, S. G. Homeriki¹, V. M. Homyakov⁸, V. V. Tsvirkun¹, V. V. Tsukanov²⁴, L. N. Shevkunov⁴, K. V. Shishin¹, V. V. SHCHadrova¹, Yu. V. Embutnieks¹

¹ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

² Kazan Federal University, Kazan, Russia

³ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

⁴ N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia

⁵ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁶ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

⁷ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁸ P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

⁹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

¹⁰ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

¹¹ Scientific Research Institute of Nutrition, Moscow, Russia

¹² National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russia

¹³ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

¹⁴ North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov, Saint Petersburg, Russia

¹⁵ Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

¹⁶ Central clinical hospital «RZD—Medicine», Moscow, Russia

¹⁷ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

¹⁸ City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia

¹⁹ Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russia

²⁰ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²¹ Clinic of Gastroenterology, Hepatology and Pancreatology of Prof. Pasechnikov, Stavropol, Russia

²² Ilynskaya hospital, Krasnogorsk, Russia

²³ Municipal, Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia

²⁴ Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia

Summary: The Russian consensus on prevention, diagnostic and treatment of gastric cancer was prepared on the initiative of the Moscow clinical scientific center named after A. S. Loginov according to the Delphi method. Its aim was to clarify and consolidate the opinions of specialists on the most relevant issues of prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. An interdisciplinary approach was provided by the participation of leading gastroenterologists, oncologists and surgeons.

Key words: consensus, gastric cancer prevention, gastric cancer diagnosis, gastric cancer treatment.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Igor E. Kharkov, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Saiyar R. Abdulkhakov, MD, PhD, Head of the Department, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Sergey A. Alekseenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Inna D. Amelina, MD, PhD, Associate Professor of the Department, N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Dmitriy N. Andreev, MD, PhD, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Elena V. Artamonova, MD, PhD, DSc, Head of the Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Natalia V. Bakulina, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Natalia S. Besova, MD, PhD, Senior Research Scientist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Larisa V. Bolotina, MD, PhD, DSc, Head of the Chemotherapy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Dmitry S. Bordin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Oleg S. Vasnev, MD, PhD, DSc, Head of the Department, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Lubov Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Tumor Drug Treatment National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Zalina V. Galkova, MD, PhD, Head of the Department, Associate Professor of the Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Boris I. Dolgushin, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Lyudmila G. Zhukova, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Ekaterina O. Ignatova, MD, PhD, Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Roman E. Izrailov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Vasily A. Isakov, MD, PhD, DSc, Professor, Scientific Research Institute of Nutrition, Moscow, Russia

Aleksey E. Kalinin, MD, PhD, Senior Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Aleksey M. Karachun, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Grigoriy G. Karmazanovskiy, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russia

Sergey V. Kashin, MD, PhD, Head of the Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Обзоры и аналитика

Viktor A. Kashchenko, MD, PhD, DSc, Professor, North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov, Saint Petersburg, Russia

V.A. Kim, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Pavel V. Kononets, MD, PhD, DSc, Head of the Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Lyudmila N. Kostyuchenko, Head of the Laboratory, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Tatiana N. Kuzmina, Senior Researcher, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Yulia V. Kulezneva, Head of the Department, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Svetlana A. Kurilovich, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

Yuriy A. Kucheryavii, MD, PhD, Central clinical hospital «RZD–Medicine», Moscow, Russia

Mariya A. Livzan, MD, PhD, DSc, Professor, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Vladimir K. Lyadov, MD, PhD, DSc, Head of the Department, City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia

Igor V. Maev, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Olga A. Malikhova, MD, PhD, DSc, Head of the Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Bela M. Medvedeva, MD, PhD, DSc, Head of the Department, Senior Research Scientist N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Vladimir M. Moiseenko, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russia

S.V. Morozov, Scientific Research Institute of Nutrition, Moscow, Russia

Ivan Yu. Nedolugko, Head of the Department, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Marina F. Osipenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Elena V. Parfenchikova, MD, PhD, DSc, Head of the Department, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Viktor D. Pasechnikov, MD, PhD, DSc, Professor, Clinic of Gastroenterology, Hepatology and Pancreatology of Prof. Pasechnikov, Stavropol, Russia

Sergey S. Pirogov, MD, PhD, DSc, Head of the Department, P. Herten Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

Ilya A. Pokataev, MD, PhD, DSc, City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia

Svetlana A. Protchenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Andrey B. Ryabov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, P. Herten Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

Nikolay E. Semenov, surgeon, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Elena N. Solodinina, MD, PhD, DSc, Ilynskaya hospital, Krasnogorsk, Russia

Yuriy G. Starkov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Endoscopic Surgical Department, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russia

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Daniil L. Stroyakovskii, MD, PhD, Head of the Department, Municipal, Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia

Oleg B. Tkachenko, Head of the Department, N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Research, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Sergey A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Aleksandr A. Fedenko, MD, PhD, DSc, Head of the Department, P. Herten Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Sergey G. Homeriki, Endocrinologist, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Vladimir M. Homyakov, MD, PhD, Head of the Department, P. Herten Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

Viktor V. Tsvirkun, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Vladislav V. Tsukanov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia

Lev N. Shevkunov, N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Kirill V. Shishin, MD, PhD, DSc, Head of the Department, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Viktoriya V. SHCHadrova, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Yulia V. Embutnieks, Head of the Department, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hamashima C ; Systematic Review Group and Guideline Development Group for Gastric Cancer Screening Guidelines. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. Jpn J Clin Oncol. 2018 Jul 1 ; 48 (7) : 673–683. doi:10.1093/jjco/hyy077. PMID: 29889263.
2. Qiu H, Zhou Z. [Updates and interpretation on NCCN clinical practice guidelines for gastric cancer 2017 version 5]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2018 Feb 25 ; 21 (2) : 160–164. PMID: 29492914.
3. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D ; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep ; 27 (suppl 5) : v38–v49. doi:10.1093/annonc/mdw350. PMID: 27664260.
4. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). Gastric Cancer. 2021 Jan ; 24 (1) : 1–21. doi:10.1007/s10120-020-01042-y. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060757 ; PMCID: PMC7790804.
5. Методические рекомендации по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций. ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России»). 2017.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE : an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008 ; 336 : 924–6.

Обзоры и аналитика

7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008 ; 336 : 1049–51.
8. Sultan S, Falck-Ytter Y, Inadomi JM. The AGA institute process for developing clinical practice guidelines part one : grading the evidence. Clin Gastroenterol Hepatol 2013 ; 11 : 329–32.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-5

Цитирование: Петрожицкая А. А., Танделов Р. К., Зайцев Н. А., Морхов К. Ю. Органосохраняющее лечение атипичской гиперплазии и рака эндометрия: современные тенденции. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (2) : 5.

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

А.А. Петрожицкая, Р.К. Танделов, Н.А. Зайцев, К.Ю. Морхов

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

Высокая распространённость и неуклонный рост заболеваемости раком эндометрия диктуют необходимость профилактики и повышения эффективности лечения данного заболевания. Решение этих вопросов возможно либо за счёт расширения показаний к хирургическому лечению при пролиферативных процессах эндометрия, либо за счёт совершенствования консервативных методов терапии, что имеет приоритетное значение, поскольку у части пациенток часто стоит вопрос о сохранении репродуктивной функции.

Ведущие онкогинекологические сообщества пришли к единому мнению: консервативное лечение с сохранением фертильности возможно и безопасно для молодых пациенток с эндометриоидным типом рака эндометрия высокой степени дифференцировки, ограниченным поражением только эндометрия. Согласно опубликованным исследованиям, использование прогестинов даёт высокую частоту полного ответа на лечение у пациенток с атипичской гиперплазией и ранним РЭ. Комбинированные методы лечения, включающие использование метформина или гистероскопической резекции после медикаментозной терапии, могут снизить частоту рецидивов.

В отсутствие более крупных проспективных исследований очень важно учитывать общее состояние здоровья и потенциал фертильности женщины, прежде чем рекомендовать консервативное лечение раннего рака эндометрия. Необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований, чтобы предоставить более убедительные доказательства преимуществ той или иной методики.

Ключевые слова: злокачественное образование эндометрия, рак эндометрия, сохранение фертильности, атипичская гиперплазия эндометрия, органосохранное лечение, ожирение, консервативное лечение, репродуктивная функция.

ВВЕДЕНИЕ

Рак эндометрия занимает шестое место в структуре онкологических заболеваний у женщин и является третьей по распространенности злокачественной опухолью женской репродуктивной системы во всем мире в 2020 году. Показатели заболеваемости варьируют в 10 раз по регионам мира, причем самые высокие показатели наблюдаются в Северной Америке, Европе, Микронезии/Полинезии и Австралии/Новой Зеландии, а самые низкие показатели заболеваемости отмечены в большинстве регионов Африки и южной части Центральной Азии [1]. В России по данным за 2021 год рак эндометрия занимает второе место в структуре злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы после рака молочной железы [2]. По данным Международного агентства по исследованию рака, заболеваемость раком эндометрия в мире быстро растет и, по оценкам экспертов, увеличится более чем на 50% к 2040 году [3]. Ежегодно во всем мире диагностируется более 300 000 новых случаев этой патологии. В 2018 году количество заболев-

ших в Великобритании составило 9703 женщин, в США — 66570 женщин [4,5]. В 2020 году заболеваемость раком эндометрия составила 21,4 на 100 000 человек в Северной Америке, 16,6 на 100 000 человек в Европе в целом и 13,1 на 100 000 в Испании, что связано с большей общей распространенностью ожирения и метаболического синдрома в Северной Америке [6–8].

Гиперплазия эндометрия считается предшественником рака эндометрия. В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2014 года гиперплазия эндометрия включает гиперплазию с атипией (АН), или интраэпителиальную неоплазию эндометрия (EIN), и без нее [9]. В классификации ВОЗ 2020 года не только продолжено использование терминологии АН/EIN, но и впервые рекомендовано включение в качестве «желательных» диагностических критериев молекулярных биомаркеров (Pten, Rax² или MMR) [10]. По данным литературы вероятность малигнизации гиперплазии без атипии составляет 1–5%, в то время как при гиперплазии с атипией она достигает 25% [11]. По данным Kurman et al. (1985), риск прогрессирования гиперплазии эндометрия в карциному варьирует

Обзоры и аналитика

от 1% (при простой гиперплазии) до 3% (при сложной гиперплазии) в течение 13-летнего периода наблюдения. В 2009 году Lacey et al. сообщили о риске малигнизации ниже 5% (включая простую и сложную гиперплазию эндометрия) в течение 20 лет наблюдения [12,13].

РЭ обычно развивается у женщин в постменопаузальном периоде, но у части пациенток (15–25%) выявляется еще в репродуктивном возрасте [14,15].

Установлено, что 4% наблюдений приходится на возраст до 40 лет [16]. Большинство случаев РЭ являются спорадическими, и только 3% связаны с наследственной предрасположенностью, в частности с синдромом Линча [17]. Высокая распространенность и неуклонный рост заболеваемости раком эндометрия диктуют необходимость профилактики и повышения эффективности лечения данного заболевания. Решение этих вопросов возможно либо за счёт расширения показаний к хирургическому лечению при пролиферативных процессах эндометрия, либо за счёт совершенствования консервативных методов терапии, что имеет приоритетное значение, поскольку у части пациенток часто стоит вопрос о сохранении репродуктивной функции [18–21].

ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

В настоящее время наиболее значимыми факторами риска возникновения рака эндометрия считаются образ жизни, наследственность, нарушение обменных процессов и гормональные сдвиги в организме, в том числе избыточная масса тела и/или ожирение, сахарный диабет 2 типа, а также гипертоническая болезнь, как частый компонент комплекса коморбидности [22–29]. Многие исследователи считают, что ожирение является основным независимым фактором риска рака эндометрия [30,31]. По данным M. Arnold et al. (2012), в мире 3,6% больных ожирением страдают злокачественными новообразованиями, из них у 34% женщин с впервые выявленными опухолями наблюдался рак тела матки. В развитых странах ожирение выявлено у 43,6–66,3% больных раком эндометрия, причём морбидную форму ожирения имеют 22,8% пациенток, а избыточную массу тела — 88,7% [32,33].

К факторам риска развития рака эндометрия, ассоциированным с репродуктивной функцией, относят раннее менархе, бесплодие, отсутствие или малое число родов в анамнезе и позднюю менопаузу [34–37]. Так, у небеременевших и нерожавших женщин риск возникновения рака эндометрия возрастает в 2 раза, при наступлении менопаузы после 52 лет — в 2,5 раза, а при наличии маточных кровотечений в период менопаузы — в 4 раза [38]. Повышенный риск развития рака эндометрия у женщин с ранним менархе и поздней менопаузой связывают с увеличением длительности воздействия эстрогенов на организм, что приводит к усилению пролиферации эндометрия, увеличивает риск появления спонтанной мутации и ошибок репликации ДНК [39].

Наряду с другими факторами, раннее менархе у женщин в последнее время нередко связывают с изменением ха-

рактера питания. Увеличение количества и калорийности потребляемой пищи может приводить к развитию ожирения и выработке дополнительных эндогенных эстрогенов [40,41].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Выбор метода лечения зависит от возраста пациентки, необходимости сохранения репродуктивной функции, соматического статуса больной и распространённости опухолевого процесса.

В настоящее время, стандартом лечения при начальных стадиях рака эндометрия остаётся экстирпация матки с придатками, в ряде случаев дополненная двухзональной лимфодиссекцией или удалением сторожевых лимфатических узлов. У пожилых женщин нецелесообразно и опасно проводить самостоятельную гормонотерапию из-за высокого риска тромбоэмболических осложнений, при этом, у части из них, хирургический метод лечения неприменим вследствие выраженной сопутствующей патологии (наличие в анамнезе ОНМК, инфаркта в сочетании с тяжёлым течением гипертонической болезни, сахарного диабета, выраженным ожирением и т. д.). Для этой категории пациенток возможно проведение абляции эндометрия. Абляция эндометрия — малоинвазивное эндоскопическое вмешательство, поэтому его проведение возможно при наличии тяжёлых соматических заболеваний, препятствующих более обширному хирургическому вмешательству. Абляция эндометрия является методом выбора при высокой дифференцировке опухоли, отсутствии инвазии в миометрий и наличии противопоказаний к лапаротомии. В МНИОИ им. П.А. Герцена эту методику применяют с 1998 года. Другим вариантом лечения этих пациенток является лучевая терапия.

У большинства молодых пациенток стандартное хирургическое вмешательство (экстирпация матки с придатками) сопровождается развитием постовариэктомического синдрома, проявляющегося вегетативными, психоэмоциональными и обменно-эндокринными нарушениями, что значительно снижает качество жизни больных. «Омоложение» рака эндометрия, выявление заболевания на начальных стадиях, а также низкий риск метастатического поражения яичников при начальных формах (не более 1%) дали толчок к модификации объема хирургического вмешательства. При высокодифференцированном раке эндометрия с инвазией менее половины толщины миометрия в отсутствие признаков распространения опухоли за пределы матки у пациенток репродуктивного возраста возможно выполнение экстирпации матки с маточными трубами. Результаты длительного наблюдения за прооперированными женщинами показывают, что уменьшение объема хирургического вмешательства не ухудшает отдаленные онкологические результаты лечения [42].

Глубина инвазии в миометрий является важным прогностическим фактором у больных раком эндометрия.

Согласно 26-му ежегодному отчету Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), 5-летняя общая выживаемость у пациенток с опухолями, ограниченными эндометрием, достигает 90,8%, в то время как этот показатель снижается до 85,4% при выявлении глубокой инвазии миометрия [43]. С целью определения распространенности опухолевого процесса применяются различные методы визуализации. Для оценки глубины инвазии опухоли в миометрий МРТ с контрастным усилением является предпочтительным методом, поскольку обеспечивает более высокую точность, чем ТВУЗИ [44,45].

Для выявления метастазов в лимфатических узлах при ранних стадиях рака эндометрия возможно применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ), однако чувствительность этого метода не превышает 63% при специфичности 94,7%. В исследовании Park et al. (2008) сравнивалась эффективность применения ПЭТ-КТ и МРТ в предоперационном обследовании больных раком эндометрия для выявления метастатического поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов. Авторы пришли к выводу, что ПЭТ-КТ обладает умеренной чувствительностью выявления метастазов в лимфатических узлах и не может заменить хирургическое стадирование. Однако для выявления отдаленных метастазов ПЭТ-КТ продемонстрировала чувствительность 100% и специфичность 93,8%, что делает этот метод интересной альтернативой для пациенток, которым невозможно провести хирургическое стадирование [46,47].

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Самостоятельная гормонотерапия атипичской гиперплазии и начального рака эндометрия — практически единственное направление в онкогинекологии, где приоритет в мире признан за российскими учеными, в частности Я.В. Бохманом [48,49]. В середине 70-х годов прошлого века профессор Я.В. Бохман первым в России и мире сформулировал положение о двух патогенетических типах рака эндометрия (РЭ). Первый тип — эстроген-зависимый, наблюдается у 80% пациенток и отличается существенно более благоприятным прогнозом в сравнении со вторым, эстроген-независимым типом. В конце 70-х годов Я.В. Бохман предпринял первую попытку консервативного лечения начального рака эндометрия с использованием гормонотерапии. В 1985 году его результаты впервые были опубликованы в англоязычном научном журнале. В статье сообщалось о лечении 19 больных раком эндометрия с использованием 17-ОПК. Через 3–9 лет наблюдения 15 пациенток живы без признаков прогрессирования заболевания [50].

Первый опыт применения самостоятельной гормонотерапии (в частности, медроксипрогестерона) при начальном раке эндометрия в МНИОИ им. П.А. Герцена получен в начале 80-х годов XX века. На тот момент концепция

лечения была такова: гормональное воздействие вызывает атрофию опухолевоизмененного эндометрия, после чего эстроген-гестагенными препаратами восстанавливают его функцию. Данный метод позволял реализовать репродуктивную функцию женщин после благоприятного исхода лечения.

Проведение самостоятельной гормонотерапии возможно в молодом возрасте и при желании пациентки сохранить репродуктивную функцию, но только в случае наличия высокого уровня рецепторов к стероидным гормонам в опухоли, ее высокой степени дифференцировки, отсутствии инвазии в миометрий [42].

Текущий подход к органосохраняющему лечению атипичной гиперплазии и рака эндометрия основан на использовании пероральных прогестинов, таких как медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, или же установке внутриматочной системы, высвобождающей левоноргестрел (ЛНГ-ВМС) [44,51–55]. Стандартом консервативного лечения рака эндометрия является назначение медроксипрогестерона ацетат в дозе 400–600 мг/сут или мегестрола ацетат в дозе 160–320 мг/сут в течение как минимум шести месяцев с регулярной оценкой состояния эндометрия с помощью МРТ и гистологического исследования соскоба [46]. Целью гормональной терапии является подавление секреции эстрогена. Прогестагены обладают антипролиферативным действием, таким как ингибирование рецептора эстрогена (ER) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), а также антиангиогенным эффектом [56]. Терапия прогестероном при раке эндометрия позволяет добиться полного ответа у 55–76% пациенток, однако рецидивы заболевания возникают у 20–47% больных [57–60].

В настоящее время проводится несколько рандомизированных контролируемых исследований для оценки эффективности применения ЛНГ-ВМС с пероральным прогестином или метформином или без них у молодых женщин с гистологически верифицированным раком эндометрия низкой степени злокачественности [61–63].

Метформин проявляет несколько антипролиферативных механизмов: снижение уровней инсулина и ИФР-1, увеличение концентрации рецепторов прогестерона и снижение резистентности к прогестерону. Результаты одного из мета-анализов говорят, что метформин может блокировать действие биомаркеров пролиферации, стимулирующих рост опухолевых клеток, что способствует увеличению выживаемости больных раком эндометрия. В то же время Acosta-Torres C. et al. (2020) не обнаружили различий в частоте полного ответа при добавлении метформина к терапии прогестагенами. При этом только 17% пациенток смогли родить живого ребенка и большинству из них (81%) требовалось применение вспомогательных репродуктивных технологий для наступления беременности [64]. Мета-анализ ряда исследований показал, что повышенный индекс массы тела был связан с увеличением смертности при раке эндометрия. Рекомендации по изменению образа жизни, которые направлены на снижение

Обзоры и аналитика

веса, могут помочь улучшить выживаемость пациенток благодаря воздействию на пути, связывающих ожирение и рак эндометрия [65–67]. Фармакологические препараты, такие как средства для подавления аппетита или уменьшения всасывания жира, могут использоваться для снижения веса. У женщин с ожирением использование метформина и изменение образа жизни, способствующее снижению веса, приводили к снижению уровня биомаркеров клеточной пролиферации (IHC/Ki67, pAMPK, pS6) и улучшению общей выживаемости при раке эндометрия [68,69].

В результате снижения веса происходит улучшение и даже излечение ряда сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, таких как сахарный диабет II типа, обструктивное апноэ во сне, гипертония, астма, остеоартрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Мета-анализ показал, что риск возникновения рака эндометрия возрастает с увеличением веса женщины. У полных женщин наблюдается метаболическое состояние, способствующее онкогенезу. Это связано с развитием гиперэстрогении, хроническим воспалением и резистентностью к инсулину, что приводит к множественным изменениям и активации онкогенных сигнальных путей. Таким образом были определены потенциальные цели для лечения [70–73].

Гистерорезектоскопия как часть консервативного подхода к лечению атипичической гиперплазии и рака эндометрия вызывает споры. Некоторые авторы ограничивают ее использование диагностикой опухоли и оценкой границ ее распространения, другие исследуют возможность первичного лечения с помощью данной методики в сочетании с использованием перорального прогестина или ЛНГ-ВМС и сообщают о превосходных показателях полного ответа. Alonso et al. (2017) проанализировали опубликованные за 39 лет исследования молодых пациенток с IA стадией РЭ, которым на 1 этапе лечения выполняли гистероскопическую резекцию, или гистерорезектоскопию (данный метод заключается в резекции опухолевого очага, прилежащего к нему эндометрия и слоя подлежащего миометрия) с последующей гормональной терапией. Критериям включения соответствовали шесть исследований, и в статистический анализ было включено в общей сложности 30 пациенток. Частота полного ответа на лечение составила 88,9%, частота наступления беременности равнялась 25% и увеличивалась до 66% при применении ВРТ. Данные результаты были подтверждены в ряде других исследований, в которых сообщалось о полном ответе на лечение у 89–97% женщин с IA стадией рака эндометрия после выполнения гистерорезектоскопии и о частоте наступления беременности более 45%. Giampaolini et al. (2019) продемонстрировали, что гистероскопическая резекция с последующей установкой ЛНГ-ВМС имеет высокую эффективность в качестве метода консервативного лечения РЭ, сообщая об отсутствии патологических изменений после окончания терапии у 78,6% пациенток [74–77]. Высказывались опасения по поводу возможных негативных акушерских исходов из-за механического повреждения эндометрия, вызывающего синдром Ашермана

и повышающего риск вставания плаценты, однако они не подтвердились [78].

В целом консервативное лечение рака эндометрия с сохранением фертильности обеспечивает приемлемые показатели безрецидивной и общей выживаемости, частоты прогрессирования. В когортном исследовании, включавшем 6339 больных РЭ, 161 (2,5%) пациентка получала гормональную терапию. При этом показатели 10- и 15-летней выживаемости молодых больных раком эндометрия была выше 90%. Так же не было выявлено значимых различий в выживаемости пациенток, получавших гормонотерапию и пациенток, которым провели хирургическое лечение [79].

В 2017 году Wei et al. в своем мета-анализе, включающем 28 исследований с участием 1038 женщин, сравнили различные подходы к сохранению фертильности у женщин со сложной атипичической гиперплазией и эндометриодной карциномой матки путем оценки их онкологических и репродуктивных исходов. В последние годы в качестве возможных схем лечения применяются ЛНГ-ВМС, пероральные прогестины, а также их комбинация. У пациенток с эндометриодным раком эндометрия и сложной атипичической гиперплазией лечение прогестинами в монорежиме, а также в сочетании с ЛНГ-ВМС может обеспечить высокую частоту полного ответа; однако показано, что исходы беременности могут быть хуже у пациенток, получающих только ЛНГ-ВМС (только 18% пациенток смогли забеременеть, а 14% из них — родить живого ребенка, в то время как 40% пациенток, получавших в качестве метода лечения ЛНГ-ВМС в сочетании с прогестинами, смогли забеременеть, а 35% — родить живого ребенка) [80].

Guillon et al. (2019) опубликовали обзор литературы, посвященный анализу результатов консервативного лечения пациенток с атипичической гиперплазией и раком эндометрия. Он включал 65 исследований с участием 1604 женщин и анализировал три типа прогностических факторов, связанных с частотой полных ответов: характеристика самих пациенток (возраст, ожирение, бесплодие, предыдущая беременность, гистологический тип опухоли и наличие рецепторов к стероидным гормонам), характеристики проводимого лечения (метод удаления эндометрия, была ли проведена диагностическая лапароскопия, выполнялось ли МРТ, а также тип и продолжительность лечения) и характеристики исследования (год публикация, дизайн (ретроспективный/проспективный) и размер исследуемой популяции). Авторы обзора пришли к выводу, что использование гистерорезектоскопии в качестве метода лечения и бесплодие после проведения лечения были прогностическими факторами, связанными с более высокой частотой полных ответов [81].

В 2014 году О.В. Новикова и соавторы опубликовали исследование, посвященное изучению эффективности консервативного лечения атипичической гиперплазии и начального рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста. В исследование была включена 121 пациентка (56 больных с атипичической гиперплазией и 65 больных с начальным раком эндометрия). При атипичической гиперплазии

лечение заключалось в установке ВМС «Мирена», при начальном раке эндометрия дополнительно к введению ВМС «Мирена» назначались агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Применение в течение 6 месяцев монотерапии ВМС «Мирена» позволило достичь полного эффекта у 51 из 56 (91%) больных с атипической гиперплазией эндометрия. Рецидивы выявлены у 8 (16%) пациенток в сроках от 8 до 22 месяцев после окончания лечения. Результаты гормонотерапии начального РЭ оказались закономерно несколько хуже. Лечение по схеме ВМС «Мирена» + АГРГ проводилось 65 пациенткам. При обследовании через 3 месяца неизлеченность установлена у 12 пациенток (18,5%). В 3 случаях гистологически определялись очаги АГЭ, и гормонотерапия была продолжена с дополнительным приемом прогестерона. У 9 больных определялись очаги эндометриоидной аденокарциномы: в 1 наблюдении выполнено хирургическое лечение, у остальных 8 больных гормонотерапия была продолжена с добавлением прогестерона. В настоящее время продолжается набор и анализ данных.

Таким образом было показано, что метод самостоятельной гормонотерапии атипической гиперплазии и начального рака эндометрия обладает существенным преимуществом перед традиционным хирургическим лечением, поскольку позволяет добиться излечения и при этом сохранить фертильность у женщин репродуктивного возраста. Но в то же время использование гормонотерапии сопряжено с высокой частотой рецидивов, а также повышенным риском развития злокачественных опухолей яичников [82].

В 2018 году О.В. Новикова и соавторы опубликовали работу, в которой изучались распространенность опухолевого процесса при выявлении рецидивов после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ и эффективность повторного гормонального лечения с сохранением репродуктивной функции. В зависимости от исходного диагноза 57 пациенток с рецидивами, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: группу АГЭ составили 24 больные, группу начального РЭ — 33 больные. У 48 (84%) из 57 пациенток первый рецидив представлял АГЭ или высокодифференцированную эндометриоидную аденокарциному без инвазии в миометрий. Из них 45 пациенток выразили настойчивое желание сохранить репродуктивную функцию и дали свое согласие на проведение повторного курса гормонотерапии. Эффективность данного курса (в качестве вариантов гормонотерапии использовали медроксипрогестерона ацетат (МПА), ВМС «Мирена», а также комбинации ВМС «Мирена» с МПА и/или агонистами ГнРГ) при лечении рецидива для всех пациенток составила 89%, различия между группами АГЭ и РЭ были не значимы [83].

В настоящее время проводятся клинические исследования, направленные на разработку методов лечения пациенток с атипической гиперплазией и ранним раком эндометрия, желающих сохранить репродуктивную функцию:

- 1) исследование II фазы, изучающее эффективность внутриматочной системы, высвобождающей левоноргестрел, у пациенток со сложной атипической гиперплазией или высокодифференцированным раком эндометрия;
- 2) пилотное клиническое исследование, изучающее будут ли пациентки с ожирением и атипической гиперплазией или I–II стадиями рака эндометрия обращаться к диетологу, если это рекомендовано их онкологом;
- 3) исследование, посвященное изучению эффективности применения ЛНГ-ВМС в сочетании с метформинном или без него у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой эндометрия высокой степени дифференцировки, желающих сохранить репродуктивную функцию;
- 4) пилотное клиническое исследование, изучающее влияние физических упражнений и диеты на снижение веса у пациенток с ожирением и раком эндометрия I стадии;
- 5) рандомизированное исследование, цель которого заключается в изучении эффективности применения мегестрола ацетата в сочетании с ЛНГ-ВМС и ее сравнению с эффективностью использования монотерапии мегестролом ацетатом в качестве средства для восстановления нормальной ткани эндометрия у больных ранним РЭ;
- 6) исследование, в котором изучается эффективность ЛНГ-ВМС при лечении пациенток с атипичной гиперплазией и ранней карциномой эндометрия, желающих сохранить свою репродуктивную функцию, и включено проведение анализа частоты ответа на лечение и репродуктивных результатов;
- 7) исследование, сочетающее хирургическое лечение (бариатрическая хирургия) с классическим лечением прогестагенами у пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия 1 степени, страдающих ожирением.

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ В ОСОБЫХ СЛУЧАЯХ

1. Рак эндометрия умеренной степени дифференцировки

В 2020 году Falcone et al. опубликовали многоцентровой проект, одобренный Gynecologic Cancer Inter-Group, для пациенток с эндометриоидным раком тела матки G2. В исследование были включены 23 пациентки, из которых 74% проводилась гистероскопическая резекция. Гистероскопическая резекция выполнялась в соответствии со стандартизированной трехэтапной методикой, впервые описанной Mazzon et al., состоящей из резекции 1) опухолевого очага, 2) эндометрия, прилегающего к опухоли, и 3) миометрия, лежащего под опухолью) и установка ЛНГ-ВМС (внутриматочная спираль, высвобождающая 20 мг левоноргестрела ежедневно. Медиана наблюдения составила 3 года и у 74% пациенток был достигнут полный

Обзоры и аналитика

ответ с частотой рецидивов 41%. Только 58% пытались забеременеть, при этом родить живого ребенка смогли 17%. Был сделан вывод, что данная методика лечения может применяться, хотя выборка пациенток и была очень ограниченной [84].

2. Синдром Линча

Синдром Линча (ранее известный как наследственный неполипозный колоректальный рак (HNPCC)) представляет собой аутосомно-доминантный наследственный синдром с высокой пенетрантностью, преимущественно приводящий к развитию рака в проксимальных отделах толстой кишки, а также предрасполагающий к развитию рака эндометрия, поджелудочной железы, мочевыводящих путей, желчевыводящих путей, молочной железы, яичников, предстательной железы и головного мозга. Данный синдром вызван герминальной мутацией в одном из генов системы репарации неспаренных оснований ДНК—MLH1 (34% случаев), MSH2 (51%), MSH6 (49%) и PMS2 (24%). Женщины с мутацией MSH6 подвержены повышенному риску возникновения рака эндометрия (ОР = 25,5, 95% ДИ = от 16,8 до 38,7) [85–88].

Ввиду повышенного риска возникновения рака эндометрия в этой группе и связанной с ним заболеваемости и смертности принято решение о необходимости систематического скрининга. На основании рекомендаций специалистов трансвагинальное УЗИ и/или биопсию эндометрия следует проводить ежегодно, начиная с возраста 30–35 лет.

Снижение заболеваемости раком эндометрия наблюдалось при выполнении профилактической гистерэктомии с двусторонней аднексэктомией. Однако нет научных доказательств того, что данная профилактическая операция, снижающая риск возникновения рака эндометрия, приводит к снижению смертности от него в популяции. Современные рекомендации говорят, что возможность профилактической гистерэктомии и двусторонней аднексэктомии должна рассматриваться в том случае, если

женщина выполнила свою репродуктивную функцию. Консервативное лечение может быть предложено молодым нерожавшим женщинам с эндометриоидными опухолями высокой степени дифференцировки и ограниченным поражением эндометрия. [89,90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что ведущие онкогинекологические сообщества пришли к единому мнению: консервативное лечение с сохранением фертильности возможно и безопасно для молодых пациенток с эндометриоидным РЭ высокой степени дифференцировки, ограниченным поражением только эндометрия. Согласно опубликованным исследованиям, использование прогестинов дает высокую частоту полного ответа на лечение у пациенток с атипической гиперплазией и ранним РЭ. Комбинированные методы лечения, включающие использование метформина или гистероскопической резекции после медикаментозной терапии, могут снизить частоту рецидивов. Молекулярная классификация должна учитываться для индивидуализации лечения. ВРТ могут сократить время до зачатия. Общая выживаемость при 15-летнем наблюдении составляет около 90%. По данным проведенных мета-анализов, частота полного ответа на лечение составляет около 75% для перорального прогестина и около 79% для ЛНГ-ВМС. Уровень живорождения варьирует от 20 до 48% в зависимости от проводимого лечения или применения ВРТ. Частота рецидивов составляет около 33% и снижается при применении ЛНГ-ВМС (11%) или гистероскопической резекции (14%).

В отсутствие более крупных проспективных исследований очень важно учитывать общее состояние здоровья и потенциал фертильности женщины, прежде чем рекомендовать консервативное лечение раннего РЭ. Необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований, чтобы предоставить более убедительные доказательства преимуществ той или иной методики.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Анна А. Петрожицкая, врач акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: a_petrozhitskaya@oparina4.ru

Роман К. Танделов, научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: r_tandelov@oparina4.ru

Никита А. Зайцев, клинический ординатор онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: n.zaytsev.MD@yandex.ru

Константин Ю. Морхов, к. м. н., онколог, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: k_morhov@oparina4.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-5

For citation: Petrozhitskaya A. A., Tandelov R. K., Zaitcev N. A., Morkhov K. Yu. Organ preservation treatment of patients with atypical hyperplasia and endometrial cancer: current trends. *Malignant Tumors*. 2023 ; 13 (2) : 5 (In Russ.).

ORGAN PRESERVATION TREATMENT OF PATIENTS WITH ATYPICAL HYPERPLASIA AND ENDOMETRIAL CANCER: CURRENT TRENDS

A. A. Petrozhitskaya, R. K. Tandelov, N. A. Zaitcev, K. Yu. Morkhov

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

The high prevalence and steady increase in the incidence of endometrial cancer dictate the need to prevent and improve the effectiveness of treatment of this disease. The solution of these issues is possible either by expanding the indications for surgical treatment in endometrial proliferative processes, or by improving conservative methods of therapy, which is of priority importance, since some patients often have the question of preserving reproductive function.

Leading oncogynecological communities have come to a consensus: conservative treatment with preservation of fertility is possible and safe for young patients with endometrioid endometrial cancer of a high degree of differentiation, limited to endometrial damage only. According to published studies, the use of progestins gives a high frequency of complete response to treatment in patients with atypical hyperplasia and early endometrial cancer. Combined treatment methods, including the use of metformin or hysteroscopic resection after drug therapy, can reduce the frequency of relapses.

In the absence of larger prospective studies, it is very important to consider a woman's overall health and fertility potential before recommending conservative treatment for early endometrial cancer. It is necessary to conduct further randomized controlled trials in order to provide more convincing evidence of the benefits of a particular technique.

Keywords: malignant endometrial formation, endometrial cancer, fertility preservation, atypical endometrial hyperplasia, organ-preserving treatment, obesity, reproductive function.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Anna A. Petrozhitskaya, Obstetrician-gynecologist, Oncologist, Research Associate, Department of Surgical Oncology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Moscow, Russia, e-mail: a_petrozhitskaya@oparina4.ru

Roman K. Tandelov, Research Associate, Department of Surgical Oncology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: r_tandelov@oparina4.ru

Nikita A. Zaitcev, Clinical Resident, Department of Surgical Oncology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: n.zaitsev.MD@yandex.ru

Konstantin Yu. Morkhov, MD, PhD, Oncologist, Head of the Department of Surgical Oncology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: k_morkhov@oparina4.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г.
3. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. (2016) 387 : 1094–108. 10.1016 / S0140–6736 (15) 00130–0.
4. Ferlay, J. ; Colombet, M. ; Soerjomataram, I. ; Dyba, T. ; Randi, G. ; Bettio, M. ; Gavin, A. ; Visser, O. ; Bray, F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur. J. Cancer* 2018, 103, 356–387.
5. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Stat Fact Sheets: Endometrial Cancer. 2015. Available online: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>(accessedon15November2020).

Обзоры и аналитика

6. WHO International Agency for Research on Cancer. Population Fact Sheet: United States of America. 2020. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/840-united-states-of-america-fact-sheets.pdf> (accessed on 28 November 2021).
7. WHO International Agency for Research on Cancer. Population Fact Sheet: Europe. 2020. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf> (accessed on 28 November 2021).
8. WHO International Agency for Research on Cancer. Population Fact Sheet: Spain. 2020. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf> (accessed on 28 November 2021).
9. Zaino, R.; Carinelli, S.G.; Ellenson, L.H. Tumours of the uterine corpus: Epithelial tumours and precursors. In WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs; WHO Press: Geneva, Switzerland, 2014; pp. 125–126.
10. Hao Chen Amanda L. Strickland Diego H. Castrillon, Histopathologic diagnosis of endometrial precancers: Updates and future directions, *Seminars in Diagnostic Pathology* 39 (2022), 137–147.
11. Rakha, E.; Wong, S.C.; Soomro, I.; Chaudry, Z.; Sharma, A.; Deen, S.; Chan, S.; Abu, J.; Nunns, D.; Williamson, K. et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: Institutional experience and review of literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012, 36, 1683–1690. [CrossRef] [PubMed].
12. Kurman, R.J.; Kaminski, P.F.; Norris, H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985, 56, 403–412.
13. Lacey, J.V., Jr.; Chia, V.M. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 2009, 63, 39–44.
14. Lee, N.K.; Cheung, M.K.; Shin, J.Y.; Husain, A.; Teng, N.N.; Berek, J.S.; Kapp, D.S.; Osann, K.; Chan, J.K. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet. Gynecol.* 2007, 109, 655–662.
15. Navarria, I.; Usel, M.; Rapiti, E.; Neyroud-Caspar, I.; Pelte, M.-F.; Bouchardy, C.; Petignat, P. Young patients with endometrial cancer: How many could be eligible for fertility-sparing treatment? *Gynecol. Oncol.* 2009, 114, 448–451. [CrossRef].
16. American Cancer Society. Survival by Stage of Endometrial Cancer. 2018. Available online: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (accessed on 15 November 2020).
17. Lu, K.H.; Broaddus, R.R. Endometrial Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 2053–2064.
18. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. — М.: Мед. информ. агенство, 2005. — 136 с.
19. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение): автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 1999. — 42 с.
20. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Пронин С.М. Органосохраняющее и функционально щадящее лечение начального рака эндометрия // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2007. — No 1–2. — С. 50–53.
21. Шигорева Т.В. Клинико-морфологические аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия: автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2008. — 24 с.
22. American Cancer Society. Survival by Stage of Endometrial Cancer. 2018. Available online: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (accessed on 15 November 2020).
23. Setiawan, V.W.; Yang, H.P.; Pike, M.C.; McCann, S.E.; Yu, H.; Xiang, Y.-B.; Wolk, A.; Wentzensen, N.; Weiss, N.S.; Webb, P.M. et al. Type I and II endometrial cancers: Have they different risk factors? *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, 2607–2618.
24. Бохман, Я.В. Рак тела матки / Я.В. Бохман. — Кишинева: Штиинца, 1972. — 220 с.
25. Бохман Я.А. Руководство по онкогинекологии / Я.А. Бохман. — Л.: Медицина, 1989. — 464 с.
26. Ali A.T. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer / Ali A.T. // *Int. J. General. Cancer*. — 2014. — Vol. 24 (3). — P. 384–393.
27. Carlson, M.J. Catch it before it kills: progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer / Carlson M.J., Theil K., Yang S. and Leslie K.K. // *Discov. Med.* — 2012. — Vol. 14 (76). — P. 215–222.
28. Davoodi, S.H. Obesity as an important risk factor for certain types of cancer / S.H. Davoodi, T. Malek-Shahabi, A. Malekshahi-Moghadam et al. // *Iran. J. Cancer Prev.* — 2013. — Vol. 6 (4). — P. 186–194.
29. Liao C. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Liao, D. Zhang, C. Mungo et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2014. — Vol. 135 (1). — P. 163–171.
30. Soliman, P.T. Limited public knowledge of obesity and endometrial cancer risk / P.T. Soliman, R.L. Bassett, E.B. Wilson et al. // *Obstetrics and gynecology*. — 2008. — Vol. 112, No 4. — P. 835–842.
31. Weidpass, E. Trends in corpus uteri cancer mortality in member states of the European Union / E. Weidpass, J. Antonie, F.I. Bray et al. // *Eur. J. Cancer*. — 2014. — Vol. 50 (9). — P. 1675–1684.
32. Arnold, M. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population base study / M. Arnold, N. Pandeya, G. Byles et al. // *Lancet Oncol.* — 2014. — P. 1470–2045.

33. Park, S. Population-attributable causes of cancer in Korea: obesity and physical inactivity / S. Park, Y. Kim, H.R. Shin et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (4). – P. 90871.
34. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак / Е.В. Бахидзе // – СПб. : Издательство «ДИЛЛЯ», 2004. – 288 с.
35. Ali A.T. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer / Ali A.T. // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2014. – Vol. 24 (3). – P. 384–393.
36. Gong, T.T. Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. / T.T. Gong, Y.L. Wang, X.X. Ma // *Sci Rep*. – 2015. – Sep. 11 (5). – P. 14051.
37. Schonfeld S.J. An aggregated analysis of hormonal factors and endometrial cancer risk by parity. / S.J. Schonfeld, P. Hartge, R.M. Pfeiffer et al. // *Jr. Cancer*. – 2013 - Apr 1. – 119 (7) – P. 1393–1401.
38. Табакман Ю.Ю. Рак эндометрия / Ю.Ю. Табакман – М. : Практическая медицина, 2009. – 172 с.
39. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et al. // *Int. J. Cancer*. – 2014. – Vol. 00 (00–00). – P. 1–28.
40. Inoue-Choi, M. Sugar-sweetened beverage intake and the risk of type I and type II endometrial cancer among postmenopausal women / M. Inoue-Choi, K. Robien, A. Mariani et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. – 2013. – Vol. 22 (12). – P. 2384–2394.
41. Stevens, V.L. Body weight in early adulthood, adult weight gain, and risk of endometrial cancer in women not using postmenopausal hormones / V.L. Stevens, E.J. Jacobs, A.V. Patel et al. // *Cancer Causes Control*. – 2014. – Vol. 25 (3). – 321–328.
42. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М., Сидорова Ю.В. Органосохраняющее лечение начального рака тела матки ФГУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена Росздрава, Москва.
43. Corzo C., Santillan N.B., Westin S.N., Ramirez P.T. Updates on conservative management of endometrial cancer. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2018 ; 25 : 308–313. doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.022.
44. Koh W.-J., Abu-Rustum N.R., Bean S., Bradley K., Campos S.M., Cho K., Chon H.S., Chu C., Cohn D., Crispens M.A. et al. Uterine neoplasms, Version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2018 ; 16 : 170–199. doi: 10.6004/jnccn.2018.0006.
45. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J., Christian M., Remi N., Denis Q., Mansoor R.M. et al. ESMO-ESGOESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016 ; 27 : 16–41. doi: 10.1093/annonc/mdv484.
46. Park J.Y., Nam J.H. Progestins in the Fertility-Sparing Treatment and Retreatment of Patients With Primary and Recurrent Endometrial Cancer. *Oncologist.* 2015 ; 20 : 270–278. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0445.
47. Park J.-Y., Kim E.N., Kim D.-Y., Suh D.-S., Kim J.-H., Kim Y.-M., Kim Y.-T., Nam J.-H. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography / computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008 ; 108 : 486–492. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.11.044.
48. Berek J.S., Hacker N.F. *Practical Gynecologic Oncology*. // Lipincott Williams & Wilkins. – 2000. – 937 P.
49. Bokhman J.V., Chepik O.F., Volkova A.T., Vishnevsky A.S. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? // *Gynecol Oncol*. – 1985. – Vol. 20. – P. 139–55.
50. Bokhman J.V., Chepik O.F., Volkova A.T., Vishnevsky A.S. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? // *Gynecol Oncol*. – 1985. – Vol. 20. – P. 139–55.
51. Setiawan V.W., Yang H.P., Pike M.C., McCann S.E., Yu H., Xiang Y.-B., Wolk A., Wentzensen N., Weiss N.S., Webb P.M. et al. Type I and II endometrial cancers: Have they different risk factors? *J. Clin. Oncol.* 2013 ; 31 : 2607–2618. doi: 10.1200/JCO.2012.48.2596.
52. Obermair A., Baxter E., Brennan D.J., McAlpine J.N., Mueller J.J., Amant F., van Gent M.D.J.M., Coleman R.L., Westin S.N., Yates M.S. et al. Fertility-sparing treatment in early endometrial cancer: Current state and future strategies. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2020 ; 63 : 417–431. doi: 10.5468/ogs.19169.
53. Niwa K., Morishita S., Hashimoto M., Yokoyama Y., Tamaya T. Conservative therapy for endometrial carcinoma in young women treated with repeated curettage and progestogen. *Int. J. Clin. Oncol.* 1997 ; 2 : 165–169. doi: 10.1007/BF02490129.
54. Burke W.M., Orr J., Leita M., Salom E., Gehrig P., Olawaiye A.B., Brewer M., Boruta D., Herzog T.J., Abu Shahin F. Endometrial cancer: A review and current management strategies : Part II. *Gynecol. Oncol.* 2014 ; 134 : 393–402. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.06.003.
55. Sundar S., Balega J., Crosbie E., Drake A., Edmondson R., Fotopoulou C., Gallos I., Ganesan R., Gupta J., Johnson N. et al. BGCS uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017 ; 213 : 71–97. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.015.

Обзоры и аналитика

56. Tabrizi A.D., Sayyah-Melli M., Foroughi M., Ghojzadeh M., Bidadi S. Antiproliferative Effect of Metformin on the Endometrium—A Clinical Trial. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015 ; 15 : 10067–10070. doi: 10.7314/APJCP.2015.15.23.10067.
57. Won S., Kim M.K., Seong S.J. Fertility-sparing treatment in women with endometrial cancer. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2020 ; 47 : 237–244. doi: 10.5653/term.2020.03629.
58. Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M., Luesley D.M., Coomarasamy A., Gupta J.K. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012 ; 207 : e1–e12. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.011.
59. Ushijima K., Yahata H., Yoshikawa H., Konishi I., Yasugi T., Saito T., Nakanishi T., Sasaki H., Saji F., Iwasaka T. et al. Multicenter Phase II Study of Fertility-Sparing Treatment with Medroxyprogesterone Acetate for Endometrial Carcinoma and Atypical Hyperplasia in Young Women. *J. Clin. Oncol.* 2007 ; 25 : 2798–2803. doi: 10.1200/JCO.2006.08.8344.
60. Wei J., Zhang W., Feng L., Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine.* 2017 ; 96 : e8034. doi: 10.1097/MD.00000000000008034.
61. Kim M.K., Seong S.J., Lee T.S., Kim J.W., Nam B.H., Hong S.R., Suh K.S. Treatment with medroxyprogesterone acetate plus levonorgestrel-releasing intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: Single-arm, prospective multicenter study: Korean gynecologic oncology group study (KGOG2009) *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2012 ; 42 : 1215–1218. doi: 10.1093/jjco/hys171.
62. Kim M.-L., Seong S.J. Clinical applications of levonorgestrel-releasing intrauterine system to gynecologic diseases. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2013 ; 56 : 67–75. doi: 10.5468/OGS.2013.56.2.67.
63. Baker J., Obermair A., Gebiski V., Janda M. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: A meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2012 ; 125 : 263–270. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.11.043.
64. Acosta-Torres S., Murdock T., Matsuno R., Beavis A.L., Stone R.L., Wethington S.L., Levinson K., Grumbine F., Ferriss J.S., Tanner E.J. et al. The addition of metformin to progestin therapy in the fertility-sparing treatment of women with atypical hyperplasia / endometrial intraepithelial neoplasia or endometrial cancer: Little impact on response and low live-birth rates. *Gynecol. Oncol.* 2020 ; 157 : 348–356. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.02.008.
65. Secord A.A., Hasselblad V., Von Gruenigen V.E., Gehrig P.A., Modesitt S.C., Bae-Jump V., Havrilesky L.J. Body mass index and mortality in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2016 ; 140 : 184–190. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.10.020.
66. Patterson R.E., Marinac C.R., Sears D.D., Kerr J., Hartman S.J., Cadmus-Bertram L., Villaseñor A., Flatt S.W., Godbole S., Li H. et al. The Effects of Metformin and Weight Loss on Biomarkers Associated With Breast Cancer Outcomes. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018 ; 110 : 1239–1247. doi: 10.1093/jnci/djy040.
67. Luo J., Chlebowski R.T., Hendryx M., Rohan T., Wactawski-Wende J., Thomson C.A., Felix A.S., Chen C., Barrington W., Coday M. et al. Intentional Weight Loss and Endometrial Cancer Risk. *J. Clin. Oncol.* 2017 ; 35 : 1189–1193. doi: 10.1200 / JCO.2016.70.5822.
68. Meireles, C.G.; Pereira, S.A.; Valadares, L.P.; Rêgo, D.F.; Simeoni, L.A.; Guerra, E.N.S.; Lofrano-Porto, A. Effects of metformin on endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2017, 147, 167–180.
69. Yates, M.S.; Coletta, A.M.; Zhang, Q.; Schmandt, R.E.; Medepalli, M.; Nebgen, D.; Soletsky, B.; Milbourne, A.; Levy, E.; Fellman, B. et al. Prospective Randomized Biomarker Study of Metformin and Lifestyle Intervention for Prevention in Obese Women at Increased Risk for Endometrial Cancer. *Cancer Prev. Res.* 2018, 11, 477–490.
70. Khwaja H.A., Bonanomi G. Bariatric surgery: Techniques, outcomes and complications. *Curr. Anaesth. Crit. Care.* 2010 ; 21 : 31–38. doi: 10.1016/j.cacc.2009.10.005.
71. Upala S., Anawin S. Bariatric surgery and risk of postoperative endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2015 ; 11 : 949–955. doi: 10.1016/j.soard.2014.09.024.
72. Jenabi E., Poorolajal J. The effect of body mass index on endometrial cancer: A meta-analysis. *Public Health.* 2015 ; 129 : 872–880. doi: 10.1016/j.puhe.2015.04.017.
73. Mackintosh M.L., Crosbie E. Obesity-driven endometrial cancer: Is weight loss the answer? *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2013 ; 120 : 791–794. doi: 10.1111/1471-0528.12106.
74. Alonso S., Castellanos T., Lapuente F., Chiva L. Hysteroscopic surgery for conservative management in endometrial cancer: A review of the literature. *Ecancermedicalscience.* 2015 ; 9 : 505. doi: 10.3332/ecancer.2015.505.
75. Falcone F., Laurelli G., Losito S., Di Napoli M., Granata V., Gregg S. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2017 ; 28 : e2. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e2.
76. Yang B., Xu Y., Zhu Q., Xie L., Shan W., Ning C., Xie B., Shi Y., Luo X., Zhang H. et al. Treatment efficiency of comprehensive hysteroscopic evaluation and lesion resection combined with progestin therapy in young women with endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2019 ; 153 : 55–62. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.01.014.

77. Giampaolino P., Sardo A.D.S., Mollo A., Raffone A., Travaglino A., Boccellino A., Zizolfi B., Insabato L., Zullo F., De Placido G. et al. Hysteroscopic Endometrial Focal Resection followed by Levonorgestrel Intrauterine Device Insertion as a Fertility-Sparing Treatment of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer: A Retrospective Study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019 ; 26 : 648–656. doi: 10.1016/j.jmig.2018.07.001.
78. Park J.-Y. Hysteroscopy in fertility-sparing management for early endometrial cancer: A double-edged sword. *J. Gynecol. Oncol.* 2017 ; 28 : e16. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e16.
79. Greenwald Z.R., Huang L.N., Wissing M.D., Franco E.L., Gotlieb W.H. Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early-stage endometrial cancer? *Cancer.* 2017 ; 123 : 1545–1554. doi: 10.1002/cncr.30529.
80. Wei J., Zhang W., Feng L., Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine.* 2017 ; 96 : e8034. doi: 10.1097/MD.00000000000008034.
81. Guillon S., Popescu N., Phelippeau J., Koskas M. A systematic review and meta-analysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2019 ; 146 : 277–288. doi: 10.1002/ijgo.12882.
82. Novikova S.V., Novikova E.G., Lozovaya Yu.A., Tchulkova O.V., Pronin S.M., Самостоятельная гормонотерапия как альтернатива хирургическому лечению предрака и начального рака эндометрия у пациенток репродуктивного возраста ; *Онкогинекология* № 3'2015.
83. Новикова О.В., Новикова Е.Г., Волченко Н.Н., Лозовая Ю.А., Авасова Ч.А., Скрепцова Н.С., Чархифалакян А.В., Лечение рецидивов атипической гиперплазии и начального рака эндометрия после самостоятельной гормонотерапии ; *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2018. № 1. С. 68–76.
84. Falcone, F.; Maggiore, U.L.R.; Di Donato, V.; Perrone, A.M.; Frigerio, L.; Bifulco, G.; Polterauer, S.; Casadio, P.; Cormio, G.; Masciullo, V. et al. Fertility-sparing treatment for intramucous, moderately differentiated, endometrioid endometrial cancer: A Gynecologic Cancer Inter-Group (GFIG) study. *J. Gynecol. Oncol.* 2020, 31, e74.
85. Møller, P.; Seppälä, T.; Bernstein, I.; Holinski-Feder, E.; Sala, P.; Evans, D.G.; Lindblom, A.; Macrae, F.; Sijmons, R.; Jeffries, J. et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: First report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017, 66, 464–472.
86. Dominguez-Valentin, M.; Sampson, J.R.; Seppälä, T.T.; Ten Broeke, S.W.; Plazzer, J.P.; Nakken, S.; Engel, C.; Aretz, S.; Jenkins, M.A.; Sunde, L. et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: Findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet. Med.* 2020, 22, 15–25.
87. Baglietto, L.; Lindor, N.M.; Dowty, J.; White, D.M.; Wagner, A.; Gomez-Garcia, E.; Vriens, A.H.J.T.; Cartwright, N.R.; Barnetson, R.A.; Farrington, S.M. et al. Risks of Lynch Syndrome Cancers for MSH6 Mutation Carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010, 102, 193–201.
88. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 ; 27 (1) : 16–41.
89. Mansoor, R.M. et al. ESMO-ESGOESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016, 27, 16–41.
90. Lindor, N.M.; Petersen, G.M.; Hadley, D.W.; Kinney, A.Y.; Miesfeldt, S.; Lu, K.H.; Lynch, P.; Burke, W. ; Press, N. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: A systematic review. *JAMA* 2006, 296, 1507–1517.Z

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-6

Цитирование: Даренская А. Д., Румянцев А. А., Гуторов С. Л., Тюляндина А. С. Эволюция системной лекарственной терапии диссеминированного рака эндометрия. Обзор литературы. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (2) : 6.

ЭВОЛЮЦИЯ СИСТЕМНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Д. Даренская¹, А.А. Румянцев¹, С.Л. Гуторов¹, А.С. Тюляндина^{1,2}

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

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

«Золотым стандартом» I линии лекарственной терапии диссеминированного рака эндометрия (РЭ) является комбинация «ТС» (Паклитаксел + Карбоплатин). Гормонотерапия (ГТ) в качестве терапии I линии рекомендована ограниченной группе пациенток. До недавнего времени прогноз больных диссеминированным РЭ, несмотря на проводимые стандартные методы лечения (химиотерапия (ХТ) и ГТ), оставался неутешительным. Ни один из цитостатиков, имеющихся в арсенале онкологических химиотерапевтов, не обеспечивал долговременного контроля болезни и длительной выживаемости пациенток, получивших стандартную платиносодержащую терапию. Очевидно, что неудовлетворительные результаты лечения больных диссеминированным РЭ требовали изменения подходов к терапии и указывали на необходимость разработки более эффективных режимов лечения. Углубленное понимание механизмов канцерогенеза, появление новой молекулярной классификации РЭ и разделение лечебных подходов в зависимости от биологического потенциала опухоли привели к значительному прорыву в лечении диссеминированного РЭ. Одним из наиболее значительных прорывов следует считать открытие роли микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) и нарушений в системе репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair system, MMR) как предиктора высокой эффективности иммунотерапии — нового направления системной лекарственной терапии диссеминированного РЭ. Данная обзорная статья посвящена эволюции системной лекарственной терапии диссеминированного РЭ. В статье мы подробно обсуждаем результаты основных международных исследований по вопросам ГТ, ХТ I и II линий, таргетной терапии, иммунотерапии, а также иммунотаргетной терапии диссеминированного РЭ. Подробно рассматриваем такие биологические маркеры, как MSI, PD-L1, их влияние на эффективность лечения; разбираем механизм, лежащий в основе синергетического эффекта комбинации пембролизумаб + леватиниб.

Ключевые слова: рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, MSI, MSS, пембролизумаб, леватиниб, иммунотерапия, химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия, MMR, PD-1, PD-L1.

Рак эндометрия (РЭ) занимает одну из лидирующих позиций по распространенности злокачественных новообразований (ЗНО) как в мире, так и в России. Так, в структуре заболеваемости ЗНО женского населения России в 2021 году РЭ — на 3 месте (8,1% всех ЗНО) после рака молочной железы (22,1%) и ЗНО кожи (кроме меланомы, 13,4%). Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов ЗНО тела матки в России в 2021 году составило 25482 случая заболевания. В 14,8% случаев РЭ был выявлен на III–IV стадиях опухолевого процесса [1,2], т. е. на тех стадиях, когда вопрос о проведении системной лекарственной терапии не вызывает сомнений.

ГОРМОНОТЕРАПИЯ

В течение нескольких десятилетий в лечении диссеминированного РЭ успешно используется гормонотерапия (ГТ). В качестве терапии I линии диссеминированного РЭ

ГТ может быть рекомендована ограниченной группе пациенток: при положительном гормональном статусе опухоли (рецепторы эстрогенов (РЭ+), рецепторы прогестерона (РП+)), степени дифференцировки G1-G2, при вялотекущем прогрессировании заболевания (ПЗ), отсутствии поражения висцеральных органов и симптомов болезни. У данной когорты больных РЭ ГТ может контролировать болезнь довольно долго.

ГТ прогестинами основывается на их физиологическом ингибировании эндометриальной стимуляции, индуцированной эстрогенами. Роль прогестина в лечении диссеминированного РЭ впервые была продемонстрирована R.M. Kelley и W.H. Baker в 1961 году (n = 21). Частота объективного ответа (ЧОО) составила 29% [3].

Изучение трех наиболее часто используемых прогестин в лечении диссеминированного РЭ (гидроксипрогестерона капроната, медроксипрогестерона ацетата (МПА) и мегестрола ацетата (МГА)) не выявило существенных различий в их эффективности [3–5].

Таблица 1. Эффективность ГТ при диссеминированном РЭ.

Препарат	Режим лечения	Число пациентов, n	ЧОО, %	Медиана ВБП, мес.	Медиана ОВ, мес.
МПА [4] (исследование III фазы)	МПА 200 мг/сутки, per os	145	25	3,2	11,1
	МПА 1000 мг/сутки, per os	154	15	2,5	7,0
МПА или тамоксифен [16]	МПА 1 г в неделю, внутримышечно	48	56,2	–	–
	Тамоксифен 20 мг x 2 раза в сутки, per os	45	53,4	–	–
Тамоксифен [17]	Тамоксифен 20 мг x 2 раза в сутки, per os	68	10	1,9	8,8
Арзоксифен [18]	Арзоксифен 20 мг/сутки, per os	29	31	3,7	–
МПА+тамоксифен [11]	Тамоксифен 40 мг, per os, – ежедневно, в сочетании с альтернирующим еженедельным приемом МПА 200 мг, per os, – ежедневно	58	33	3	13
МГА или МГА+тамоксифен [5]	МГА	20	20	–	12
	МГА+тамоксифен	42	19	–	8,6
МГА, чередующийся с тамоксифеном [10]	МГА 80 мг x 2 раза/сутки, – каждые 3 недели, чередующийся с тамоксифеном 20 мг x 2 раза в сутки, per os, – каждые 3 недели	56	27	2,7	14,0
Анастрозол [12]	Анастрозол 1 мг/сутки, per os, – в течение ≥28 дней	23	9	1	6
Летрозол [13]	Летрозол 2,5 мг/сутки, – непрерывно	28	9,4	–	–
Фулвестрант [19]	Фулвестрант 250 мг, внутримышечно, – каждые 4 недели	22ER-	0	2	3
		31ER+	16	10	26
Фулвестрант [20]	Фулвестрант 250 мг, внутримышечно, – каждые 4 недели	35	11,4	2,3	13,2
Гозерелина ацетат [14]	Гозерелина ацетат 3,6 мг, подкожно, – ежемесячно	40	12	1,9	7,3
Трипторелин (агонист ГнРГ замедленного высвобождения) [15]	Трипторелин 3,75 мг, – каждые 4 недели	23	8,7	–	7,2

* ГТ – гормонотерапия; РЭ – рак эндометрия; МПА – медроксипрогестерона ацетат; МГА – мегестрола ацетат; ГнРГ – гонадотропин релизинг-гормон; ЧОО – частота объективного ответа; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; мес. – месяцы.

Эскалация дозы прогестин не способствовала улучшению результатов прогестинотерапии [4].

Гипотеза о возможности антиэстрогенов увеличивать экспрессию РП [6,7] легла в основу назначения комбинации тамоксифена с прогестинами с целью достижения пролонгированных ремиссий. Однако большинство клинических исследований не выявили преимуществ комбинации тамоксифена с прогестинами в постоянном или последовательном режимах по сравнению с прогестинотерапией в монорежиме [5,8–11].

Ингибиторы ароматазы также не продемонстрировали значимых результатов в лечении распространенного РЭ [12,13].

При РЭ широко изучались агонисты гонадотропин релизинг-гормона (ГнРГ) [14,15]. Результаты основных исследований по эффективности ГТ при диссеминированном РЭ представлены в табл. 1.

ХИМИОТЕРАПИЯ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Показаниями к назначению химиотерапии (ХТ) в качестве I линии являются: рецидив или исходно диссеминированная форма РЭ, быстрый рост опухоли, низкая степень дифференцировки, поражение висцеральных органов.

Эффективность I линии ХТ при распространенном или рецидивирующем РЭ изучалась в ряде рандомизированных клинических исследований III фазы.

В рандомизированное исследование III фазы, проведенное Гинекологической исследовательской группой (GOG), — GOG-48 включали пациенток распространенным или рецидивирующим РЭ, которым ранее проводилось хирургическое лечение, лучевая терапия (ЛТ) и ГТ; ни одна из них не получала предшествующую терапию цитостатиками. Пациентки были рандомизированы в 2 группы: группу монотерапии доксорубицином 60 мг/м² либо в группу комбинации «АС» (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м², каждые 3 недели), суммарно — 8 курсов терапии [21]. Из 132 пациенток, получивших доксорубицин в монорежиме, полных регрессий (ПР) было зарегистрировано 7 (5%), частичных регрессий (ЧР) — 22 (17%), стабилизация болезни (СБ) отмечена в 73 (55%) случаях. Из 144 пациенток, получивших комбинацию «АС», ПР наблюдалась в 18 (13%) случаях, ЧР — в 25 (17%), СБ — в 75 (52%) случаях. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) достигла 3,2 месяцев (мес.) и 3,9 мес., медиана общей выживаемости (ОВ) — 6,7 мес. и 7,3 мес. в группах доксорубицина и комбинации «АС» соответственно (p=0,048). Таким образом, комбинация «АС» продемонстрировала

Обзоры и аналитика

некоторое преимущество перед монотерапией доксорубицином в лечении пациенток РЭ.

В исследование III фазы GOG-107 включали пациенток рецидивирующим или распространенным РЭ III–IV стадий, которые были рандомизированы в 2 группы: группу монотерапии доксорубицином 60 мг/м² либо в группу комбинации «АР» (доксорубицин 60 мг/м² + цисплатин 50 мг/м², каждые 3 недели), до ПЗ, неприемлемой токсичности или кумулятивной дозы доксорубицина — 500 мг/м² [22]. Среди 150 пациенток, получивших доксорубицин в монорежиме, зарегистрировано 12 (8%) ПР и 26 (17%) ЧР, в то время как среди пациенток, получавших комбинацию «АР» (n = 131), ПР отмечена у 25 больных (19%), ЧР — у 30 (23%) (p = 0,004). Медиана ВБП в 2 группах составила 3,8 мес. и 5,7 мес. соответственно (отношение рисков (HR) — 0,736; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,577–0,939; p = 0,014), медиана ОВ — 9,2 мес. и 9,0 мес. соответственно (HR — 0,928; 95% ДИ 0,727–1,185). Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были: лейкопения III–IV степени (40% — в группе монотерапии доксорубицином против 62% — в группе комбинации «АР»), тромбоцитопения (2% против 14% соответственно), анемия (4% против 22%) и тошнота/рвота (3% против 13% соответственно). Таким образом, было показано, что добавление цисплатина к доксорубицину при распространенном РЭ увеличивает ЧОО и улучшает ВБП, но не оказывает статистически значимого влияния на ОВ, при этом сопровождается более высокой частотой побочных эффектов.

Эти результаты послужили основой для последующих рандомизированных исследований III фазы у пациенток диссеминированным и местнораспространенным РЭ. Так, целью исследования III фазы GOG 177 [23] было определить, улучшает ли ОВ добавление паклитаксела к доксорубицину и цисплатину у женщин распространенным/рецидивирующим РЭ (n = 263). Вторичными конечными точками являлись ВБП, ЧОО и безопасность. Пациентки получали комбинацию «АР» (доксорубицин 60 мг/м² + цисплатин 50 мг/м²) или трехкомпонентный режим «ТАР» (доксорубицин 45 мг/м² + цисплатин 50 мг/м², день 1, затем паклитаксел 160 мг/м², день 2, с поддержкой филграстимом). Начальная доза доксорубицина в группе АР была снижена до 45 мг/м² у пациентов с ЛТ на органы малого таза (ОМТ) в анамнезе и у пациентов старше 65 лет. Оба режима повторялись каждые 3 недели, суммарно — до 7 курсов. ЧОО (57% против 34%; p < 0,01), медиана ВБП (8,3 мес. против 5,3 мес.; p < 0,01) и медиана ОВ (15,3 мес. против 12,3 мес.; p = 0,037) были достоверно выше в группе пациентов, получающих режим «ТАР». Профиль токсичности был приемлемым. Фебрильная нейтропения отмечена только у 2% пациентов, получавших «АР», и у 3% пациентов — получавших «ТАР». Однако в группе с Паклитакселем значительно чаще, чем в группе «АР», лечение осложнялось периферической сенсорной полинейропатией (ПСН) II–III степени (ПСН II степени — у 27% и 4%, ПСН III степени — у 12% и 1% больных соответственно). Таким образом, было

продемонстрировано, что режим «ТАР» значительно улучшает ЧОО, ВБП и ОВ по сравнению с «АР», однако высокая токсичность лечения зачастую не позволяла широко применять данный режим.

В настоящее время «золотым стандартом» I линии ХТ распространенного РЭ или его рецидивов является комбинация «ТС» (паклитаксел + карбоплатин). Ее эффективность была продемонстрирована в рандомизированном исследовании III фазы NRG Oncology GOG-209, посвященном сравнению схемы «ТАР» (доксорубицин 45 мг/м² + цисплатин 50 мг/м², день 1 + паклитаксел 160 мг/м², день 2) и комбинации «ТС» (паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC6, день 1) в качестве первоначальной терапии распространенного РЭ [24,25]. Статистический дизайн исследования был спланирован таким образом, чтобы доказать равную эффективность изучаемых комбинаций препаратов (non-inferiority). Суммарно в исследование была включена 1381 пациентка; сформированные группы сбалансированы по основным демографическим характеристикам. По результатам исследования медиана ВБП составила 13 мес. и 14 мес. в группах схемы «ТАР» и комбинации «ТС» (HR — 1,032; 90% ДИ 0,93–1,15), медиана ОВ — 41 мес. и 37 мес. соответственно (HR — 1,002; 90% ДИ 0,895–1,121). ЧОО в обеих группах — 52%. При этом режим ХТ «ТАР» характеризовался неблагоприятным профилем безопасности вследствие повышения частоты развития ряда НЯ III–IV степени, включая астению, тошноту и рвоту, диарею, нефротоксичность и др. Таким образом, достаточно высокая эффективность и удовлетворительная переносимость комбинации «ТС» закрепила данный режим ХТ в качестве режима I линии системной терапии диссеминированного РЭ [26,27].

Было проведено несколько исследований II фазы по изучению эффективности комбинации бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина по сравнению с комбинацией «ТС» в I линии лекарственной терапии диссеминированного РЭ. В исследовании MITO END-2 (n = 108) медиана ВБП в группе комбинации бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина и группе «ТС» составила 13 мес. (95% ДИ 9,2–16,8) и 8,7 мес. (95% ДИ 6,3–11,2) соответственно (p = 0,036) [28]. При этом в группе бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина достоверно чаще регистрировалась токсичность > III степени со стороны сердечно-сосудистой системы.

В рандомизированное исследование II фазы GOG-86P (n = 329) включали пациенток распространенным и рецидивирующим РЭ, ранее не получавших системной ХТ. Была проведена сравнительная оценка эффективности стандартной ХТ «ТС» и 3 режимов лечения (комбинация бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом, темсиrolимусом, паклитаксел и карбоплатин с последующей поддерживающей терапией темсиrolимусом и комбинация бевацизумаба, карбоплатина и иксабепилона с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом) [29]. На ASCO-2015 были представлены результаты этого исследования. ЧОО составляла 60%, 55% и 53%

в 3 подгруппах соответственно. Преимуществ в медиане ВБП не было продемонстрировано ни в одной изучаемой комбинации по сравнению с группой контроля: HR — 0,81, 92%ДИ 0,63–1,02; HR — 1,22, 92%ДИ 0,96–1,55 и HR — 0,87, 92%ДИ 0,68–1,11 соответственно. Однако было достигнуто достоверное увеличение медианы ОВ в группе комбинации бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина по сравнению с группой контроля — 34,0 мес. и 22,7 мес. соответственно ($p < 0,039$). Токсичность $> III$ степени в группе комбинации бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина составила 93,7%. Таким образом, добавление к стандартной ХТ бевацизумаба позволяет улучшить отдаленные результаты лечения, однако его применение должно сопровождаться тщательным мониторингом побочных эффектов.

Традиционно РЭ разделяли на два подтипа в зависимости от патоморфологического варианта опухоли:

- РЭ I патогенетического типа (эндометриоидный) встречается чаще (примерно у 80% больных РЭ), развивается в более молодом возрасте, на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. У больных РЭ I патогенетического типа часто наблюдаются ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь, возможны эстроген-секретирующие опухоли яичников или синдром склерокистозных яичников. Опухоли I патогенетического варианта, как правило, высокодифференцированные, имеют более благоприятный прогноз.
- РЭ II патогенетического типа (неэндометриоидный) (серозный) (выявляется в 20% случаев) обычно низкодифференцированный, имеет менее благоприятный

прогноз, возникает в старшем возрасте, в отсутствие гиперэстрогении, на фоне атрофии эндометрия [26].

Установлено, что при серозном РЭ часто выявляется гиперэкспрессия HER-2/neu — белка-рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа, который присутствует в тканях и в норме, участвуя в регуляции деления и дифференцировки клеток. Гиперэкспрессия этого рецептора на поверхности опухолевых клеток ассоциирована с более агрессивным течением заболевания, повышенным метастатическим потенциалом опухоли и неблагоприятным прогнозом.

В многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы [30] оценивали эффективность применения трастузумаба в комбинации с ХТ при серозном РЭ. Трастузумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело (МКА), которое селективно взаимодействует с внеклеточным доменом HER-2/neu на поверхности злокачественных клеток и тормозит их пролиферацию. В исследование включали пациенток распространенным (III–IV стадии) и рецидивирующим серозным РЭ с гиперэкспрессией HER-2/neu. Все больные ($n = 61$) были рандомизированы в 2 группы: «ТС» (контрольная группа) и «ТС» (6 курсов) в комбинации с внутривенным капельным (в/в кап.) введением трастузумаба (экспериментальная группа), до прогрессирования или непереносимой токсичности. Первичная конечная точка — ВБП. Среди всех участниц медиана ВБП составила 8,0 мес. (контрольная группа) по сравнению с 12,6 мес. (экспериментальная группа) ($p = 0,005$; HR — 0,44; 90%ДИ 0,26–0,76). Медиана

Таблица 2. Эффективность ХТ II линии при диссеминованном РЭ. Исследования II фазы.

Препарат	Режим лечения	Число пациентов, n	ЧОО, %	Медиана ВБП, мес.	Медиана ОВ, мес.
Паклитаксел [31]	Паклитаксел 200 мг/м ² , в/в кап., каждые 21 день (175 мг/м ² -у пациенток, ранее получавших ЛТ на ОМТ)	44	27,3	—	10,3
Паклитаксел [32]	Паклитаксел 80 мг/м ² , в/в кап., 1-часовая инфузия, каждые 7 дней	15	26,7	—	—
Доцетаксел [33]	Доцетаксел 36 мг/м ² , в/в кап., 1-часовая инфузия, дни 1, 8 и 15, каждые 28 дней	26	7,7	2,0	6,4
Гемцитабин [34]	Гемцитабин 800 мг/м ² , в/в кап., 30-минутная инфузия, дни 1 и 8, каждые 21 день	23	4,0	1,7	—
Оксалиплатин [35]	Оксалиплатин 130 мг/м ² , в/в кап., 2-х-часовая инфузия, каждые 21 день	52	13,5	—	—
Доксорубин [36]	Доксорубин 60 мг/м ² , в/в кап., день 1, каждые 3 недели	17	0	2,1	5,8
Доксорубин [37]	Доксорубин 60 мг/м ² , в/в кап., день 1, каждые 3 недели	33	12,1	4,4	8,1
ПЛД [38]	ПЛД 50 мг/м ² , в/в кап., 1-часовая инфузия, каждые 4 недели	42	9,5	—	8,2
Ифосфамид [39]	Ифосфамид, 1,2 г/м ² , в/в кап., ежедневно, в течение 5 дней, каждые 4 недели + месна 300 мг/м ² , в/в, каждые 4 часа, в течение 5 дней	40	15	—	—
Этопозид [40]	Этопозид 50–60 мг/м ² /день (30 мг/м ² /день — с предшествующей ЛТ), per os, в течение 21 дня	22	0	—	—
Топотекан [41]	Топотекан 0,5–1,5 мг/м ² , в/в кап., — ежедневно, в течение 5 дней, каждые 3 недели	22	9	—	—
Пеметрексед [42]	Пеметрексед 900 мг/м ² , в/в кап., 10-минутная инфузия, каждые 21 день	25	4	2,7	9,4
Иксабепилон [43]	Иксабепилон 40 мг/м ² , 3-х-часовая инфузия, каждые 3 недели	50	12	2,9	—

*ХТ — химиотерапия; РЭ — рак эндометрия; ЧОО — частота объективного ответа; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; мес. — месяцы; в/в кап. — внутривенно капельно; ЛТ — лучевая терапия; ОМТ — органы малого таза; ПЛД — пегилированный липосомальный доксорубин.

Обзоры и аналитика

ВБП достигла 9,3 мес. (контрольная группа) по сравнению с 17,9 мес. (экспериментальная группа) — среди 41 пациентки с заболеванием стадии III или IV, получавших I линию терапии ($p = 0,013$; HR — 0,40; 90%ДИ 0,20–0,80), и 6,0 мес. (контрольная группа) и 9,2 мес. (экспериментальная группа) соответственно — среди 17 пациенток с рецидивом заболевания ($p = 0,003$; OR 0,14; 90%ДИ 0,04–0,53). Токсичность между группами не различалась. Таким образом, было показано, что добавление трастузумаба к «ТС» характеризуется благоприятным профилем безопасности и способствует увеличению медианы ВБП. При этом наибольший эффект отмечен при использовании трастузумаба в I линии лечения.

В отличие от ХТ I линии, II линия ХТ диссеминированного РЭ демонстрирует более худшие результаты: ЧОО намного ниже. Поскольку результаты применения ХТ II линии при РЭ неудовлетворительные, рандомизированных исследований, посвященных этой теме, мало и большинство данных по эффективности химиопрепаратов во II линии терапии диссеминированного РЭ получены в ходе нерандомизированных исследований II фазы (табл. 2).

Как видно из табл. 2, наилучший результат был получен при использовании паклитаксела в монорежиме (3-х-недельный режим), где ЧОО составила 27,3% [31].

Еженедельное введение паклитаксела продемонстрировало значимую эффективность у пациенток метастати-

Таблица 3. Эффективность таргетной терапии при диссеминированном РЭ.

Препарат	Режим лечения	Число пациентов, n	ЧОО, %	Медиана ВБП, мес.	Медиана ОВ, мес.
Афлиберцепт [48]	Афлиберцепт 4 мг/кг, в/в кап., каждые 14 дней	44	7	2,9	14,6
Далантерцепт [49]	Далантерцепт 1,2 мг/кг, подкожно, каждые 3 недели	28	0	2,1	14,5
Бевацизумаб [50]	Бевацизумаб 15 мг/кг, в/в кап., каждые 3 недели	52	13,5	4,2	10,5
Сунитиниб [51]	Сунитиниб 50 мг/сутки, на протяжении 4 недель, 2 недели — перерыв	33	18,1	3	19,4
Сорафениб [52]	Сорафениб 400 мг x 2 раза в сутки, рег os, цикл — каждые 28 дней	40	5	—	11,4
Бриваниб [53]	Бриваниб 800 мг, рег os, ежедневно	43	18,6	3,3	10,7
Нинтеданиб [54]	Нинтеданиб 200 мг x 2 раза в сутки	32	9,4	—	—
Цедираниб [55]	Цедираниб 30 мг/сутки, рег os, ежедневно, цикл — каждые 28 дней	48	12,5	3,65	12,5
Требаниб [56]	Требаниб 15 мг/кг, в/в кап., еженедельно	32	3,1	1,97	6,6
Гефитиниб [57]	Гефитиниб 500 мг/сутки, рег os, ежедневно	26	3,8	—	—
Эрлотиниб [58]	Эрлотиниб 150 мг/сутки	32	12,5	—	—
Цетуксимаб [59]	Цетуксимаб 400 мг/м ² , в/в кап., (начальная доза), далее — 250 мг/м ² , еженедельно, цикл — каждые 4 недели	20	5	—	—
Трастузумаб [60]	Трастузумаб 4 мг/кг, в/в кап., в течение 1 недели, далее — по 2 мг/кг, еженедельно	33	0	—	—
Лапатиниб [61]	Лапатиниб 1500 мг/сутки, рег os, ежедневно	30	3,3	—	—
Эверолимус [62]	Эверолимус 10 мг, рег os, ежедневно, цикл — каждые 28 дней	28	0	—	—
Эверолимус [63]	Эверолимус 10 мг, рег os, ежедневно	44	5	2,8	8,1
Темсирилимус [64]	Темсирилимус 25 мг, в/в кап., еженедельно, цикл — каждые 4 недели	29, не получавших х/т	14	—	—
		25, получавших х/т	4	—	—
Темсирилимус или темсирилимус + МГА, чередующийся с тамоксифеном [65]	Темсирилимус 25 мг, в/в кап., еженедельно	50	22	—	—
	Комбинация темсирилимуса еженедельно + МГА 80 мг x 2 раза в сутки, в течение 3 недель, с чередованием тамоксифена 20 мг x 2 раза в сутки, в течение 3 недель	21	14	—	—
Ридафоролимус [66]	Ридафоролимус 12,5 мг, в/в кап., в течение 5 дней, каждые 2 недели; цикл — каждые 4 недели.	45	11	—	—
Ридафоролимус или прогестины/ХТ [67]	Ридафоролимус, рег os	64	0	3,6	—
	Прогестины или ХТ	66	4	1,9	—
Эверолимус + летрозол [47]	Эверолимус 10 мг/сутки, рег os + летрозол 2,5 мг в сутки, рег os, цикл — каждые 4 недели	35	32	—	—
Темсирилимус + бевацизумаб [68]	Темсирилимус 25 мг, в/в кап., еженедельно + бевацизумаб 10 мг/кг, в/в кап., каждые 2 недели	49	24,5	5,6	16,9

*РЭ — рак эндометрия; ЧОО — частота объективного ответа; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; мес. — месяцы; в/в кап. — внутривенно капельно.

ческим или рецидивирующим РЭ, предлеченных комбинацией паклитаксела и препаратов платины [44].

Такие препараты, как ифосфамид, оксалиплатин, пегилированный липосомальный доксорубин (ПЛД), топотекан, доцетаксел в монорежиме обладают меньшей противоопухолевой активностью, нежели паклитаксел [33,35,38,39,41]. При использовании этопозиды ЧОО равнялась 0 [40].

Отдельного внимания заслуживают случаи длительной ремиссии опухолевого процесса после ранее проведенной платиносодержащей ХТ — так называемые «платиночувствительные» рецидивы заболевания. Прогностическая значимость бесплатинового интервала (PFI) после I линии ХТ распространенного РЭ изучалась во многих исследованиях [45,46]. В обзоре GOG данных 5 рандомизированных исследований III фазы по системной ХТ РЭ (n = 586) у пациенток с PFI > 6 мес. отмечено снижение относительного риска смерти на 30% по сравнению с подгруппой больных с PFI < 6 мес. (HR — 0,70; 95%ДИ 0,59–0,84, $p < 0,0001$) [45].

В многоцентровом ретроспективном исследовании SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup [46] (n = 262) проводили оценку эффективности повторного назначения платиносодержащей ХТ при рецидивах РЭ. У больных РЭ с PFI < 6 мес., 6–11 мес., 12–23 мес. и > 24 мес. ЧОО составила 25%, 38%, 61% и 65% соответственно. При проведении платиносодержащей ХТ II линии у пациенток с PFI < 6 мес., 6–11 мес., 12–23 мес. и > 24 мес., при медиане длительности наблюдения 16,9 мес., медиана ВБП составила 3,2 мес. (95%ДИ 2,3–4,3), 6,0 мес. (95%ДИ 4,4–7,3), 7,8 мес. (95%ДИ 5,8–10,6) и 13,4 мес. (95%ДИ 10,2–20,0) соответственно ($p < 0,0001$); медиана ОВ — 11,3 мес. (95%ДИ 7,9–17,5), 14,8 мес. (95%ДИ 11,5–19,5), 27,8 мес. (95%ДИ 16,6–36,1) и 43,0 мес. (95%ДИ 27,4–74,7) соответственно ($p < 0,0001$). Таким образом, «платиночувствительный» рецидив РЭ является фактором благоприятного прогноза в отношении непосредственной эффективности ХТ II линии, а также выживаемости пациенток.

Проведен ряд исследований [47–68] по изучению роли таргетной терапии в лечении диссеминированного РЭ, результаты которых, в большинстве случаев, не продемонстрировали значительных успехов: ЧОО составила 0–24,5%, медиана ВБП не превышала 5–6 мес. (табл. 3). Как видно из табл. 3, комбинация эверолимуса и летрозолы является наиболее эффективной, ЧОО — 32% [47].

ИММУНОТЕРАПИЯ

Несомненно, что столь неудовлетворительные результаты лечения пациенток диссеминированным РЭ требовали изменения подходов к терапии, разработки более эффективных режимов лечения.

Принимая во внимание геномные, транскриптомные и протеомные особенности опухолевых клеток, специалисты The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) разработали новую молекулярную классификацию РЭ, основанную на молекулярном профиле опухоли, в которой

выделяют 4 молекулярно-генетических подтипа: POLE-ультрамутированный (POLEmut), MSI-гипермутированный (MSI-h), с низким числом копий генов (не имеющий специфического молекулярного профиля, NSMP) и высоким числом копий генов (серозо-подобный, самый неблагоприятный подтип, несущий мутации TP53, p53mut) [69–73].

Попытки персонализации лекарственной терапии показали, что наибольшее значение для терапии распространенного РЭ имеет микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI). Наличие высокой микросателлитной нестабильности (high level microsatellite instability, MSI-h) указывает на дефекты в системе репарации неспаренных оснований ДНК (deficient mismatch repair system, dMMR). Система репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (mismatch repair system, MMR) является одной из составляющих сложного механизма поддержания стабильности генома клетки. Основная функция данной системы — устранение ошибок репликации ДНК, возникающих при делении клеток, когда во время построения новой нити происходит ошибочная вставка некомплементарного нуклеотида, в результате чего возникает несоответствие. За работу системы MMR отвечают 6 генов: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MSH3 и MLH3. Наличие герминальных мутаций в этих генах приводит к развитию синдрома Линча (5% случаев РЭ). Чаще встречается другой, ненаследственный, механизм формирования dMMR, в подавляющем большинстве случаев, заключающийся в гиперметилировании участка CpG в промоторе MLH1 в самой опухоли, и, как следствие, — инактивация MLH1 [74;75]. В результате dMMR появляется большое число мутаций со сдвигом рамки считывания, что приводит к формированию стоп-кодонов и синтезу нефункциональных белков. Микросателлиты представляют собой короткие последовательности в ДНК из 1–5 оснований, повторяющиеся до нескольких десятков раз. Микросателлиты встречаются и в норме, однако при dMMR их число увеличивается, что и может быть выявлено. Понятия dMMR и MSI описывают один и тот же процесс.

Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что РЭ является одним из лидеров по частоте встречаемости MSI-h/dMMR. В мета-анализе 26 исследований, опубликованном M. Lorenzi et al. в 2020 году (n = 1302), частота встречаемости MSI-h при РЭ составила 25%, причем была обнаружена схожая частота данной генетической альтерации при ранних и поздних стадиях заболевания [76].

В результате дефектной системы репликации ДНК, появления POLE-инактивирующих мутаций и dMMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), происходит значительное увеличение мутационной нагрузки в опухоли (TMB-high), что коррелирует с высоким уровнем неоантигенов и опухолеинфильтрирующих лимфоцитов CD3+ и CD8+ (TIL). Это создает определенное микроокружение опухоли, которое является благоприятным для иммунологического ответа.

Таким образом, молекулярная характеристика РЭ имеет большое значение для обоснования использования

Обзоры и аналитика

ингибиторов контрольных точек иммунитета в лечении данной нозологии. Одним из таких препаратов является пембролизумаб — гуманизированное МКА, которое селективно блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 (Programmed cell death-1, рецептор сигнального пути программируемой клеточной гибели-1) на Т-лимфоцитах и его лигандами PD-L1 и PD-L2 (programmed cell death-1/-2 pathway ligand, лиганд рецептора сигнального пути программируемой клеточной гибели-1/-2) на опухолевой клетке (рис. 1). PD-1 — это рецептор иммунной контрольной точки, ограничивающий активность Т-лимфоцитов в периферических тканях. Опухолевые клетки могут использовать метаболический путь с участием PD-1 для ингибирования активного Т-клеточного иммунологического надзора. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухоль-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и таким образом реактивирует противоопухолевый иммунитет.

Проведенные исследования в области иммунотерапии злокачественных опухолей позволили выявить группу больных с MSI-h, высокочувствительных к терапии пембролизумабом в монорежиме [77–81], а также к терапии некоторыми другими антагонистами PD-L1/PD-1 [82,83].

В многоцентровом нерандомизированном открытом мультикогортном исследовании II фазы KEYNOTE-158 (NCT02628067) приняли участие предлеченные больные (n = 21), получившие одну и более стандартные линии ХТ, имеющие различные MSI-h/dMMR-распространенные солидные опухоли, включая РЭ (n = 4) [84]. Все больные получали пембролизумаб 200 мг, в/в кап., каждые 3 недели, до ПЗ или непереносимой токсичности. Первичная конечная точка — ЧОО, оцениваемая по критериям RECIST (версия 1.1). Вторичные конечные точки включали: длительность ответа, ВБП, ОВ и безопасность. При медиане длительности наблюдения 4,5 мес. ЧОО составила 42,9% (95%ДИ 21,8–66,0).

На основании первых обнадеживающих результатов данного исследования, несмотря на II фазу исследования и небольшое число больных, в 2017 году пембролизумаб в монорежиме был одобрен FDA (Американским управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для пациентов с MSI-h солидными опухолями, у которых зарегистрировано прогрессирование после предшествующей системной терапии и не имеющих альтернативных вариантов противоопухолевого лечения.

В 2022 году были представлены обновленные результаты исследования II фазы KEYNOTE-158 (NCT02628067) [85]. Следует напомнить, что в когорту D вошли пациентки РЭ независимо от статуса MSI-h/dMMR, в когорту К — больные, имеющие любую солидную опухоль MSI-h/dMMR, кроме колоректального рака. Все участники получали пембролизумаб 200 мг, в/в кап., каждые 3 недели, в течение 35 циклов. По состоянию на 5 октября 2020 года, 18 (20%) из 90 пролеченных больных РЭ завершили 35 циклов пембролизумаба и 52 (58%) пациента прекратили лечение. При медиане длительности наблюдения 42,6 мес. ЧОО

составила 48% (95%ДИ 37–60), а медиана длительности ответа не была достигнута (2,9–49,7 мес. +). Медиана ВБП составила 13,1 мес. (95%ДИ 4,3–34,4), медиана ОВ не была достигнута (27,2 мес. +). Среди всех пролеченных больных у 76% было ≥ 1 НЯ, связанное с лечением (III–IV степени — 12%). Летальных исходов, связанных с лечением, не было. Иммуноопосредованные НЯ или инфузионные реакции возникали у 28% больных (III–IV степени — у 7%; летальных исходов не было). На сегодняшний день данная терапевтическая опция прочно закреплена в российских и зарубежных клинических рекомендациях по лечению РЭ [26,27].

При диссеминированном РЭ были изучены и другие моноклональные ингибиторы иммунных контрольных точек, включая ниволумаб (полностью человеческое IgG4-анти-PD-1 МКА), 240 мг, в/в кап., каждые 2 недели, авелумаб (анти-PD-L1), 10 мг/кг, в/в кап., каждые 2 недели, дурвалумаб (анти-PD-L1), 1500 мг, в/в кап., каждые 4 недели и достарлимаб (анти-PD-1 МКА), 500 мг, в/в кап., каждые 3 недели, 4 введения, затем — 1000 мг, в/в кап., каждые 6 недель. ЧОО при использовании данных препаратов у пациенток с MSI-h-опухолями — 23%, 26,7%, 47% и 42,3% соответственно [83,86–88].

В когорте пациенток диссеминированным РЭ с микросателлитно-стабильными опухолями (microsatellite-stable, MSS), без дефекта в системе репарации неспаренных оснований ДНК (proficient mismatch repair system, pMMR), эффективность монотерапии ингибиторами контрольных точек намного более скромная. Например, для дурвалумаба ЧОО составляет лишь 3% [83,89].

В 2017 году были опубликованы результаты мультикогортного исследования Ib фазы KEYNOTE-028 (NCT02054806) [90], в которое включали больных распространенными PD-L1-позитивными солидными опухолями. В одну из когорт входили пациентки местно-распространенным или метастатическим PD-L1-позитивным РЭ (n = 24) с ПЗ на фоне стандартной терапии. Дополнительный анализ 19 образцов опухолевой ткани РЭ не выявил MSI-h в 94,7% случаев. Пятнадцать (62,5%) из этих 24 участниц получили, по крайней мере, две предшествующие линии терапии по поводу диссеминированной болезни. Пациентки получали пембролизумаб в монорежиме, в дозе 10 мг/кг, каждые 2 недели, на срок до 24 месяцев или до прогрессирования и/или непереносимой токсичности. Первичная конечная точка оценки эффективности — ЧОО по RECIST (версия 1.1). ЧР была зарегистрирована лишь у 13% (95%ДИ 2,8–33,6) больных (n = 3), еще у 13% достигнута СБ. У 13 (54,2%) участниц наблюдались связанные с лечением НЯ: утомляемость (20,8%), зуд (16,7%), лихорадка (12,5%) и снижение аппетита (12,5%). Связанные с лечением НЯ III степени зарегистрированы у 4 пациенток, ни у одной не было НЯ IV степени, и ни одна не прекратила лечение из-за НЯ.

Современные возможности применения иммунотерапии (в частности пембролизумаба) в монорежиме имеют свои ограничения из-за первичной резистентности, что часто связывают с иммуносупрессивными характеристиками

микроокружения опухоли. Это характеризуется большей инфильтрацией иммуносупрессивных клеток, снижающих активность эффекторных иммунных клеток: цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов [91].

ИММУНОТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Ленватиниб является пероральным мультитаргетным ингибитором рецепторов тирозинкиназ, избирательно подавляющим киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1–3 типов — VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4). Также ленватиниб оказывает ингибирующее воздействие на другие рецепторы тирозинкиназ, задействованные в проангиогенных и онкогенных механизмах, включая рецепторы фактора роста фибробластов 1–4 типов (FGFR1–4), альфа-рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α), а также рецепторы тирозинкиназ KIT и RET.

В исследовании I фазы [92] ленватиниб в монорежиме показал многообещающую противоопухолевую актив-

ность у больных с запущенными солидными опухолями, в том числе у 4 пациенток РЭ.

В международном открытом несравнительном многоцентровом исследовании II фазы [93,94] оценивали эффективность ленватиниба в монорежиме во II линии терапии у пациенток рецидивирующим нерезектабельным РЭ после ХТ I линии на основе препаратов платины. Первичной конечной точкой была ЧОО. Вторичные конечные точки включали: медиану ВБП, медиану ОВ и контроль над болезнью. Участницы ($n = 133$) получали ленватиниб в монорежиме, 24 мг/сутки, per os, каждые 28 дней. ЧОО составила 14,3% (95%ДИ 8,8–21,4). Длительная СБ (≥ 23 недель) наблюдалась в 23,3% случаев. Таким образом, контроль над болезнью зарегистрирован в 37,6% случаев (95%ДИ 29,3–46,4). Медиана ВБП составила 5,6 мес. (95%ДИ 3,7–6,3), а медиана ОВ — 10,6 мес. (95%ДИ 8,9–14,9). Наиболее частыми НЯ (любой степени), связанными с лечением, были: утомляемость/астения (48%), артериальная гипертензия (49%), тошнота/рвота (32%), снижение аппетита (32%) и диарея (31%).

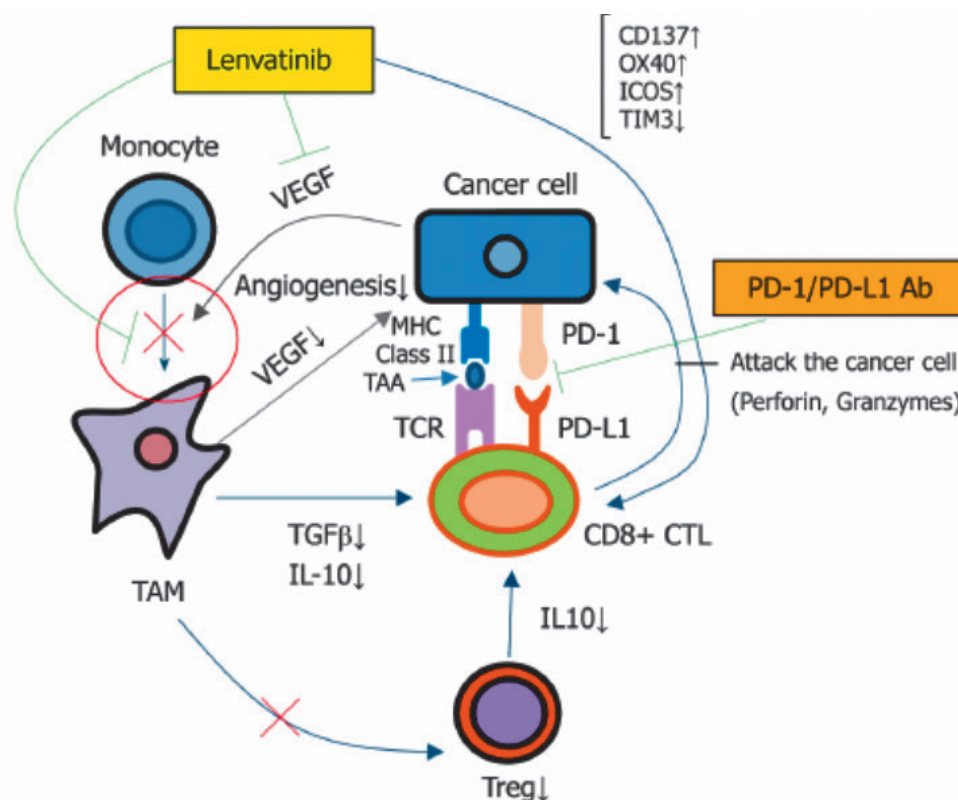


Рисунок 1. Механизм, лежащий в основе синергетического эффекта ленватиниба и пемболизумаба [97].

VEGF (Vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов;

TAM (Tumor-associated macrophage) — опухолеассоциированный макрофаг;

Treg (Regulatory T-cell) — регуляторная Т-клетка;

IL (Interleukin) — интерлейкин;

MHC (Major histocompatibility complex) — главный комплекс гистосовместимости;

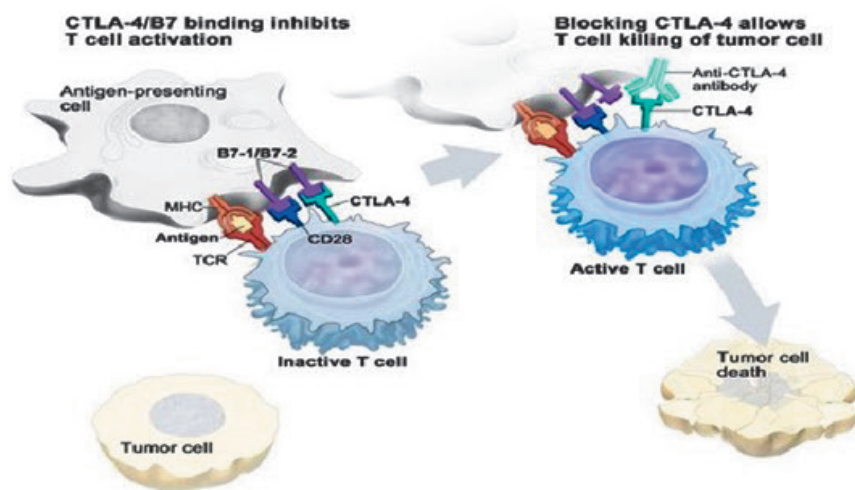
TAA (Tumor-associated antigen) — опухолеассоциированный антиген;

TCR (T-cell receptor) — Т-клеточный рецептор;

PD-1 (Programmed cell death-1) — рецептор сигнального пути программируемой клеточной гибели-1;

PD-L1 (Programmed cell death-1 pathway ligand) — лиганд рецептора сигнального пути программируемой клеточной гибели-1.

Обзоры и аналитика



CTLA 4 and inhibition of the T cell response

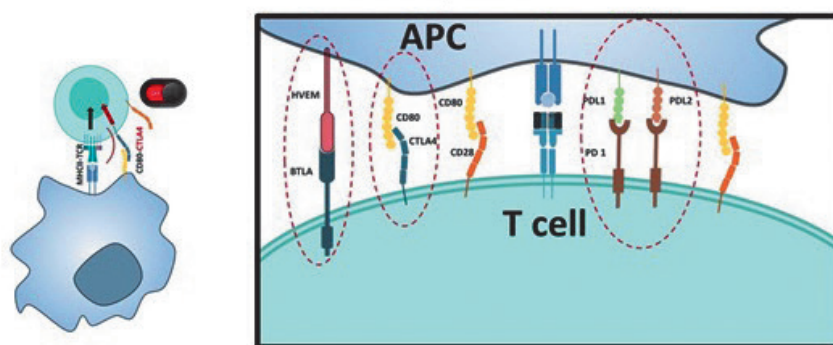


Рисунок 2. Роль CTLA4 и PD-1 в подавлении гиперактивации иммунитета.

CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4;

T-cell — Т-клетка;

APC (Antigen-presenting cell) — антиген-презентирующая клетка;

MHC (Major histocompatibility complex) — главный комплекс гистосовместимости;

TCR (T-cell receptor) — Т-клеточный рецептор;

Tumor cell — опухолевая клетка;

PD-1 (Programmed cell death-1) — рецептор сигнального пути программируемой клеточной гибели-1;

PD-L1 (Programmed cell death-1 pathway ligand) — лиганд рецептора сигнального пути программируемой клеточной гибели-1.

В доклинических исследованиях ленватиниб уменьшал популяцию макрофагов, связанных с опухолью, и увеличивал количество клеток CD8⁺, вызывая иммунную активацию. Таким образом, комбинация анти-VEGF препарата ленватиниба и анти-PD-1 препарата пембролизумаба обладает противоопухолевым эффектом [95]. В экспериментальных исследованиях на моделях ксенографтных мышей комбинация ленватиниба и МКА к PD-1/PD-L1 продемонстрировала более высокую противоопухолевую активность в сравнении с монотерапией антиPD-1/PD-L1 [96].

Механизм, лежащий в основе синергетического эффекта данной комбинации препаратов, представлен на рис. 1. Рассмотрим его более подробно.

Известно, что клетки эндометриальной карциномы и микроокружение опухоли модулируют иммунный ответ. Клетки эндометриальной карциномы обладают способностью активировать путь PD-1 [98–100]. PD-1 впервые был описан в 1992 году как предполагаемый медиатор апоптоза, хотя последние данные свидетельствуют о его роли в подавлении гиперактивации иммунитета, как это делает, например, CTLA-4 [101].

Белки контрольных точек, такие как B7-1/B7-2 на антиген-презентирующих клетках (antigen-presenting cell, APC) и CTLA-4 на Т-клетках, помогают контролировать иммунные реакции организма. Когда Т-клеточный рецептор (T-cell receptor, TCR) связывается с антигеном и бел-

ками главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) на APC, а CD28 связывается с B7-1/B7-2 на APC, Т-клетка может быть активирована. Однако связывание B7-1/B7-2 с CTLA-4 удерживает Т-клетки в неактивном состоянии, поэтому они не способны уничтожать опухолевые клетки в организме. Блокирование связывания B7-1/B7-2 с CTLA-4 с помощью ингибитора иммунных контрольных точек (антитело против CTLA-4) позволяет Т-клеткам быть активными и уничтожать опухолевые клетки (рис. 2).

Являясь трансмембранным гликопротеином I типа в суперсемействе иммуноглобулинов, PD-1 обладает аминокислотной последовательностью, идентичной таковой у CTLA-4 и CD28 на 20% и 15% соответственно [102]. Человеческий PD-1 экспрессируется на Т-лимфоцитах после стимуляции TCR и связывает гомологи B7 PD-L1 (также известный как B7 H1) и PD-L2 (также известный как B7-DC, Dendritic cell), которые постоянно присутствуют на поверхности APC и в негематопоэтических тканях могут быть индуцированы провоспалительными цитокинами [103–105] (рис. 2).

Ленватиниб подавляет ангиогенез и рост опухоли посредством ингибирования VEGFR1-R3 и FGFR1-R4. Ленватиниб также ингибирует VEGF-опосредованное опухолесупрессивное микроокружение — иммуносупрессивные клетки (TAM (Tumor-associated macrophage) — опухолеассоциированный макрофаг, Treg (Regulatory T cell) — регуляторная Т-клетка, MDSC (Myeloid-derived suppressor cell) — супрессорная клетка миелоидного происхождения) и опухолесупрессивные цитокины (IL10 или TGF- β). Кроме того, ленватиниб подавляет TIM 3 (ко-ингибирующий ингибитор контрольной точки) и увеличивает содержание ко-стимулирующих молекул: CD137, OX40 и ICOS. Пембролизумаб, в свою очередь, восстанавливает истощенную активность Т-клеток, что, в конечном итоге, приводит к гибели опухолевой клетки. Таким образом, достигается синергетический эффект (рис. 1).

Впервые эффективность и безопасность комбинации ленватиниба и пембролизумаба была продемонстрирована в многоцентровом нерандомизированном несравнительном открытом исследовании Ib/II фазы Study 111/KEYNOTE-146 [106], к участию в котором допускались пациентки распространенным РЭ, с ПЗ после предшествующей системной противоопухолевой терапии. Пациенток включали вне зависимости от MSI-статуса, PD-L1-статуса и гистологического подтипа опухоли (n = 108). Примерно половине больных до участия в исследовании провели ≥ 2 линий противоопухолевой терапии. У 11 (10,1%) пациенток был выявлен MSI-h. Все участницы исследования получали ленватиниб 20 мг/сутки, per os, ежедневно и пембролизумаб 200 мг, в/в кап., день 1, цикл — каждые 3 недели. Первичная конечная точка — ЧОО через 24 недели наблюдения. Вторичные конечные точки эффективности включали длительность ответа, ВБП, ОВ. Оценка ответа опухоли на лечение проводилась в соответствии с критериями иммуноассоциированного RECIST (immune-related RECIST, irRECIST). ЧОО через 24 недели среди всех включенных

в исследование пациенток составила 38,0% (95%ДИ 28,8–47,8), в подгруппе MSI-h/dMMR (n = 11) — 63,6% (95%ДИ 30,8–89,1), в подгруппе MSS (n = 94) — 36,2% (95%ДИ 26,5–46,7). Медианы длительности ответа, ВБП и ОВ 108 больных составили 21,2 мес., 7,4 мес. (95%ДИ 5,3–8,7) и 16,7 мес. соответственно. Наиболее распространенными НЯ любой степени были артериальная гипертензия, диарея, снижение аппетита, слабость и гипотиреоз. НЯ III–IV степени, связанные с лечением, наблюдались у 83 (66,9%) пациенток. Все побочные эффекты — управляемые.

Результаты этого исследования стали регистрационными и послужили основанием для ускоренного одобрения комбинации ленватиниба и пембролизумаба для клинического применения во многих странах мира, в том числе России (FDA (Food and Drug Administration) — Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, Австралийской администрацией лекарственных средств (Australian Therapeutic Goods Administration), Министерством здравоохранения Канады (Health Canada)) для лечения пациенток распространенным РЭ в случае отсутствия MSI-h или dMMR при ПЗ после предшествующей системной терапии и отсутствии показаний для хирургического лечения или ЛТ [107,108].

Эффективность комбинации ленватиниба и пембролизумаба была подтверждена в мультицентровом рандомизированном исследовании III фазы Study 309/KEYNOTE-775 [109], в которое включали пациенток с наличием морфологически верифицированного диссеминированного РЭ, ранее получивших ≥ 1 линии системной терапии на основе препаратов платины и имеющих образец опухоли для определения статуса MMR. В общей сложности 827 участниц (697 из них — с MSS/pMMR и 130-с MSI-h/dMMR) были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1 — в группу комбинации ленватиниба 20 мг/сутки, per os, ежедневно, непрерывно длительно, и пембролизумаба 200 мг, в/в кап., день 1 (максимально — 35 циклов), цикл — каждые 3 недели (n = 411) либо в группу ХТ по выбору лечащего врача (доксорубин 60 мг/м², в/в кап., день 1, цикл — каждые 3 недели (максимальная кумулятивная доза — 500 мг/м²) или паклитаксел 80 мг/м², в/в кап., еженедельно, 3 недели лечения, 1 неделя перерыв) (n = 416). Больные были стратифицированы по статусу MMR (MSI-h/dMMR против MSS/pMMR), затем пациентки pMMR были стратифицированы по общему статусу по шкале ECOG (0 против 1), географическому региону и предшествующему облучению ОМТ. Первичными конечными точками были ВБП и ОВ. Медиана ВБП оказалась значительно выше при применении комбинации ленватиниба с пембролизумабом, нежели при использовании стандартной ХТ (в популяции MSS/pMMR: 6,6 мес. против 3,8 мес.; HR — 0,60; 95%ДИ 0,50–0,72; p < 0,001; все участницы: 7,2 мес. против 3,8 мес.; HR — 0,56; 95%ДИ 0,47–0,66; p < 0,001). Медиана ОВ также была достоверно выше при применении комбинации ленватиниба с пембролизумабом, нежели при использовании ХТ (популяция pMMR: 17,4 мес. против 12,0 мес.; HR — 0,68; 95%ДИ 0,56–0,84; p < 0,001; общая популяция: 18,3 мес. против 11,4 мес.;

Обзоры и аналитика

Таблица 4. Эффективность комбинации леватиниба с пембролизумабом при диссеминированном РЭ. Результаты подгруппового анализа в рамках исследования Study 309/KEYNOTE-775 [110].

	Показатель	Группа	Гистологический тип опухоли (РЭ)					
			Эндометриоидный		Светлоклеточный		Серозный	
Вся когорта	Медиана ВБП	Комбинация леватиниба с пембролизумабом	7,6 мес.	HR-0,52; 95%ДИ 0,41–0,65	3,9 мес.	HR-0,47; 95%ДИ 0,24–0,92	5,7 мес.	HR-0,53; 95%ДИ 0,38–0,72
		ХТ по выбору лечащего врача	3,9 мес.		2,0 мес.		3,6 мес.	
	Медиана ОВ	Комбинация леватиниба с пембролизумабом	Не достигнута	HR-0,65; 95%ДИ 0,49–0,84	19,9 мес.	HR-0,33; 95%ДИ 0,15–0,74	12,0 мес.	HR-0,68; 95%ДИ 0,48–0,94
		ХТ по выбору лечащего врача	13,4 мес.		8,7 мес.		9,3 мес.	
Когорта pMMR	Медиана ВБП	Комбинация леватиниба с пембролизумабом	7,6 мес.	HR-0,59; 95%ДИ 0,46–0,76	3,9 мес.	HR-0,49; 95%ДИ 0,25–0,97	5,7 мес.	HR-0,54; 95%ДИ 0,39–0,75
		ХТ по выбору лечащего врача	5,0 мес.		2,0 мес.		3,6 мес.	
	Медиана ОВ	Комбинация леватиниба с пембролизумабом	20,0 мес.	HR-0,78; 95%ДИ 0,57–1,05	19,9 мес.	HR-0,34; 95%ДИ 0,15–0,78	12,0 мес.	HR-0,68; 95%ДИ 0,49–0,96
		ХТ по выбору лечащего врача	15,2 мес.		8,7 мес.		10,0 мес.	

* РЭ — рак эндометрия; pMMR (proficient mismatch repair system) — без дефекта в системе репарации неспаренных оснований ДНК; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ХТ — химиотерапия; мес. — месяцы; 95%ДИ — 95% доверительный интервал.

HR — 0,62; 95%ДИ 0,51–0,75; $p < 0,001$). Таким образом, на фоне применения комбинации пембролизумаба с леватинибом было зафиксировано снижение относительного риска прогрессирования на 40% и снижение относительного риска смерти пациенток на 38% по сравнению со стандартной ХТ. Применение комбинации леватиниба с пембролизумабом сопровождалось повышением риска развития НЯ. НЯ III–IV степени наблюдались у 88,9% больных, получавших комбинацию леватиниба с пембролизумабом, и у 72,7% — получавших ХТ; у 33% и 8,0% пациенток соответственно терапия была досрочно прервана вследствие непереносимой токсичности. Среди НЯ III–IV степени в группе комбинации наиболее часто отмечались артериальная гипертензия (37,9% против 2,3% в контрольной группе), снижение массы тела (10,3% против 0,3%), снижение аппетита (7,9% против 0,5%), а также диарея (7,6% против 2,1% в группах комбинации и ХТ соответственно). Это указывает на необходимость тщательного мониторинга состояния больных на фоне проводимой терапии леватинибом с пембролизумабом.

Результаты исследования KEYNOTE-775 позволяют рассматривать комбинацию леватиниба с пембролизумабом в качестве нового стандарта терапии для пациенток распространенным РЭ, получивших ≥ 1 линии системной терапии [26,27].

На конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) в 2021 году Colombo N. были представлены данные подгруппового анализа в рамках исследования Study 309/KEYNOTE-775 [110]. Авторами проанализированы отдаленные результаты лечения пациенток в зависимости от ряда факторов, в том числе гистотипа опухоли, статуса MMR в опухоли, предшествующей терапии. Было выявлено, что применение комбинации леватиниба с пемброли-

зумабом позволяет значительно улучшить отдаленные результаты лечения (ВБП и ОВ) во всех подгруппах больных, независимо от гистологического подтипа опухоли, предшествующей (неoadъювантной/адъювантной) терапии, PFI, а также статуса MMR в опухоли (табл. 4). Дополнительно было выявлено, что наибольшая эффективность комбинации леватиниба с пембролизумабом отмечалась у больных, которые до включения в исследование получили только 1 линию системной терапии на основе препаратов платины (HR — 0,54; 95%ДИ 0,44–0,67) по сравнению с пациентками, получившими большее количество линий предшествующей системной терапии (HR — 0,75; 95%ДИ 0,52–1,09).

Таким образом, после проведения подгруппового анализа в рамках исследования Study 309/KEYNOTE-775 было отмечено, что комбинация леватиниба с пембролизумабом обладает высокой эффективностью при MSS РЭ, особенно в подгруппах пациенток с трудно поддающимися лечению гистологическими подтипами опухолей — светлоклеточной и серозной аденокарциномой [111,112]. Раннее начало терапии комбинацией позволяет рассчитывать на ее наибольшую эффективность. При этом пациентки с прогрессированием РЭ после ранее проведенной адъювантной ХТ могут быть кандидатами для назначения комбинации леватиниба с пембролизумабом и в качестве I линии системной терапии распространенного опухолевого процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки с прогрессированием РЭ представляют собой гетерогенную группу, у которых на тактику лечения и прогноз влияет множество факторов, в том числе

гистологический подтип опухоли, объем оперативного вмешательства, предыдущее адъювантное лечение, длительность интервала с момента завершения адъювантной терапии, а также размер рецидивной опухоли и ее локализация. Именно поэтому при выборе тактики лечения пациенток распространенным и рецидивирующим РЭ необходим мультидисциплинарный подход с участием хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта. При отсутствии показаний к хирургическому лечению (при невозможности выполнить полную циторедуктивную операцию) и ЛТ (облучение проводилось на этапе первичного лечения), назначается системная лекарственная терапия.

ГТ имеет ограниченные возможности применения: эндометриоидная карцинома высокой степени дифференцировки, с экспрессией рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона). «Золотым стандартом» I линии ХТ распространенного РЭ или его рецидивов является комбинация «ТС». При серозном РЭ с наличием позитивного статуса HER-2/neu следует использовать комбинацию паклитаксела, карбоплатина и трастузумаба.

В случае прогрессирования на I линии ХТ цитостатическая терапия является малоэффективной опцией, за исключением «платиночувствительных» рецидивов, когда при длительном PFI возможно повторное применение комбинации «ТС».

Для планирования дальнейшей системной терапии всем пациенткам диссеминированным РЭ целесообразно проводить молекулярно-генетическое тестирование на MSI-h/dMMR. При выявлении в опухоли MSI-h/dMMR (25% случаев) и отсутствии необходимости в ЛТ и хирургическом лечении наиболее эффективным вариантом II линии противоопухолевой терапии будет иммунотерапия пембролизумабом в монорежиме. Большая часть опухолей (около 75%) — микросателлитно-стабильные

опухоли, не имеющие нарушений в системе репарации ДНК (MSS/pMMR). Поэтому патогенетически обоснованным для данной категории пациенток в случае ПЗ после предшествующей системной терапии будет назначение комбинации ингибитора контрольных точек иммунитета пембролизумаба и мультитаргетного ингибитора тирозинкиназы леватиниба.

PD-L1-тестирование при РЭ в настоящее время не обладает доказанным клиническим значением. Диагностика POLE-мутированного варианта на сегодняшний день проводится, в основном, в научно-исследовательских целях.

Таким образом, возможности современной терапии диссеминированного РЭ позволяют значимо улучшить результаты лечения и обеспечить длительную выживаемость данной категории пациенток, даже при резистентности и рефрактерности к стандартной противоопухолевой терапии.

Остается открытым вопрос о преимуществе комбинированной терапии леватинибом с пембролизумабом для пациенток с MSI-h-статусом опухоли. Кроме того, до конца еще не определена оптимальная последовательность терапии для этой категории больных. Имеются данные, которые демонстрируют, что применение леватиниба в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа позволяет восстановить чувствительность опухолевых клеток к иммунотерапии после ранее отмеченного прогрессирования [113]. Возможно, при лечении пациенток MSI-h/dMMR-позитивным РЭ наиболее рациональной станет стратегия применения пембролизумаба в монотерапии с переходом на комбинацию леватиниба с пембролизумабом в случае отсутствия эффекта или прогрессирования опухолевого процесса. Дальнейшие исследования в этой области помогут ответить на поставленные вопросы и позволят достичь новых высот в лечении данной патологии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Анна Д. Даренская, к. м. н., младший научный сотрудник, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: darenskaya@bk.ru

Алексей А. Румянцев, к. м. н., старший научный сотрудник, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: alexeymma@gmail.com

Сергей Л. Гуторов, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: slgutorov@gmail.com

Александра С. Тюляндина, д. м. н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: atjulandina@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-6

For citation: Darenskaya A. D., Rumyantsev A. A., Gutorov S. L., Tyulyandina A. S. Evolution of systemic therapy for disseminated endometrial cancer: literature review. *Malignant Tumors*. 2023 ; 13 (2) : 6 (In Russ.).

EVOLUTION OF SYSTEMIC THERAPY FOR DISSEMINATED ENDOMETRIAL CANCER: LITERATURE REVIEW

A. D. Darenskaya¹, A. A. Rumyantsev¹, S. L. Gutorov¹, A. S. Tyulyandina^{1,2}

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

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

The TC combination regimen (paclitaxel + carboplatin) is the “gold standard” first-line therapy for disseminated endometrial cancer (EC). The use of hormone therapy (HT) in the first-line setting is limited. Until recently, patients with disseminated EC had unfavorable outcomes despite the standard-of-care treatment (chemotherapy (CHT) and HT). None of the available cytostatics could improve disease control and survival in patients who have received standard platinum-based therapy. Evidently, the poor treatment outcomes of disseminated EC suggested that therapeutic approaches should be changed, and more effective treatment regimens should be developed. The treatment of disseminated EC has been revolutionized with deeper understanding of carcinogenesis, a new molecular classification of EC, and stratification of treatment approaches according to the biological potential of the tumor. The most significant advances included understanding the role of microsatellite instability (MSI) and DNA mismatch repair (MMR) deficiencies as a predictor of high efficacy of immunotherapy, a novel class of systemic therapies for disseminated EC. This review article focuses on the evolution of systemic therapy for disseminated EC. Here we discuss in detail the results of key international trials of HT, first and second lines of chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, and immunotherapeutic/targeted agents for disseminated EC. Biological markers, such as MSI and PD-L1, their correlation with the response rate, and the mechanism of synergy between pembrolizumab and lenvatinib are discussed in detail.

Keywords: endometrial cancer, microsatellite instability, MSI, MSS, pembrolizumab, lenvatinib, immunotherapy, chemotherapy, hormone therapy, targeted therapy, MMR, PD-1, PD-L1.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anna D. Darenskaya, MD, PhD, Junior Research Fellow, oncologist, Cancer Chemotherapy Department No. 4, Drug Treatment Division, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: darenskaya@bk.ru

Aleksei A. Rumyantsev, MD, PhD, Senior Research Fellow, Cancer Chemotherapy Department No. 4, Drug Treatment Division, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: alexeymma@gmail.com

Sergei L. Gutorov, MD, PhD, DSc, Leading Research Fellow, Cancer Chemotherapy Department No. 4, Drug Treatment Division, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: slgutorov@gmail.com

Aleksandra S. Tyulyandina, MD, PhD, DSc, Head of Cancer Chemotherapy Department No. 4, Drug Treatment Division, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Department of Oncology, N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: atjulandina@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой - М. : МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 .— илл .— 239 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой — М. : МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, - 2022 .— илл .— 252 с.
3. Kelley R. M., Baker W. H. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium // *N. Engl. J. Med.* .— 1961 — Vol. 264 .— 216–222. Doi: 10.1056/NEJM196102022640503.

4. Thigpen J. T., Brady M. F., Alvarez R. D. et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma : A dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 (6) : 1736–1744. Doi: 10.1200/JCO.1999.17.6.1736.
5. Pandya K. J., Yeap B. Y., Weiner L. M. et al. Megestrol and tamoxifen in patients with advanced endometrial cancer : An Eastern Cooperative Oncology Group Study (E4882). *Am J Clin Oncol* 2001 ; 24 (1) : 43–46. Doi: 10.1097/00000421-200102000-00007.
6. Carlson J. A., Allegra J. C., Day T. G. I. et al. Tamoxifen and endometrial carcinoma : alterations in estrogen and progesterone receptors in untreated patients and combination hormonal therapy in advanced neoplasia // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1984 ; 149 (2) .– 149–153. Doi: 10.1016/0002-9378(84)90187-x.
7. Vishnevsky A. S., Tsyrlina E. V., Sofroniy D. F. et al. Criteria of endometrial carcinoma sensitivity to hormone therapy : pathogenetic type of the disease and the tumor reaction to tamoxifen // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* – 1993 ; 14 (2) .– 139–143.
8. Kline R. C., Freedman R. S., Jones L. A. et al. Treatment of recurrent or metastatic poorly differentiated adenocarcinoma of the endometrium with tamoxifen and medroxyprogesterone acetate // *Cancer. Treat. Rep.* – 1987 ; 71 (3) .– P. 327–328.
9. Pandya K. J., Yeap B. Y., Davis T. E. Phase II study of megestrol and megestrol + tamoxifen in advanced endometrial carcinoma : an Eastern Cooperative Oncology Group Study. Abstract // *Proc. Amer. Ass. Cancer. Res.* – 1989 .– Vol. 30 .– 1037 p.
10. Fiorica J. V., Brunetto V. L., Hanjani P. et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 (1) : 10–14. Doi: 10.1016/j.ygyno.2003.11.008.
11. Whitney C. W., Brunetto V. L., Zaino R. J. et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 (1) : 4–9. Doi: 10.1016/j.ygyno.2003.09.018.
12. Rose P. G., Brunetto V. L., VanLe L. et al. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 (2) : 212–216. Doi: 10.1006/gyno.2000.5865.
13. Ma B. B., Oza A., Eisenhauer E. et al. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Int J Gynecol Cancer* 2004 ; 14 (4) : 650–658. Doi: 10.1111/j.1048-891X.2004.14419.x.
14. Asbury R. F., Brunetto V. L., Lee R. B. et al. Goserelin acetate as treatment for recurrent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 2002 ; 25 (6) : 557–560. Doi: 10.1097/00000421-200212000-00004.
15. Lhomm'e C., Vennin P., Callet N. et al. A multicenter phase II study with triptorelin (sustained-release LHRH agonist) in advanced or recurrent endometrial carcinoma : A French Anticancer Federation Study. *Gynecol Oncol* 1999 ; 75 (2) : 187–193. Doi: 10.1006/gyno.1999.5538.
16. Rendina G. M., Donadio C., Fabri M. et al. Tamoxifen and medroxyprogesterone therapy for advanced endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1984 ; 17 (4) : 285–91. Doi: 10.1016/0028-2243(84)90071-6.
17. Thigpen T., Brady M. F., Homesley H. D. et al. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 (2) : 364–367. Doi: 10.1200/JCO.2001.19.2.364.
18. McMeekin D. S., Gordon A., Fowler J. et al. A phase II trial of arzoxifene, a selective estrogen response modulator, in patients with recurrent or advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003 ; 90 (1) : 64–69. Doi: 10.1016/s0090-8258(03)00203-8.
19. Covens A. L., Filiaci V., Gersell D. et al. Phase II study of fulvestrant in recurrent / metastatic endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2011 ; 120 (2) : 185–188. Doi: 10.1016/j.ygyno.2010.10.015.
20. Emons G., Gunthert A., Thiel F. C. et al. Phase II study of fulvestrant 250 mg / month in patients with recurrent or metastatic endometrial cancer : A study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie. *Gynecol Oncol* 2013 ; 129 (3) : 495–499. Doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.039.
21. Thigpen J. T., Blessing J. A., DiSaia P. J. et al. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1994. 12 (7) : 1408–1414. Doi: 10.1200/JCO.1994.12.7.1408.
22. Thigpen J. T., Brady M. F., Homesley H. D. et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma : a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 (19) : 3902–3908. Doi: 10.1200/JCO.2004.02.088.
23. Fleming G. F., Brunetto V. L., Cella D. et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma : a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 (11) : 2159–2166. Doi: 10.1200/JCO.2004.07.184.

Обзоры и аналитика

24. Miller D. S., Filiaci V. L., Mannel R. S. et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer : final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology / GOG0209). *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (33) : 3841–3850. Doi: 10.1200/JCO.20.01076.
25. Miller D., Filiaci V., Fleming G. et al. Late-breaking abstract 1 : Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 (3) : P. 771. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.03.034.
26. Нечушкина В. М., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Морхов К. Ю., Новикова Е. Г., Новикова О. В., Тюляндина А. С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s², 2022 (том 12). 260–275. Doi: 10.18027/2224–5057–2022–12–3s²–260–275.
27. National Comprehensive Cancer Network : Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) — Uterine Neoplasms. Version 1.2023 — December 22, 2022. Available at : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
28. Lorusso D., Ferrandina G., Colombo N. et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel (CP) compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CP-B) in advanced (stage III–IV) or recurrent endometrial cancer : The MITO END-2 trial. *J Clin Oncol*. 2015 May ; 33 (15 suppl) : 5502. Doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl. 5502.
29. Aghajanian C., Filiaci V. L., Dizon D. S. et al. A randomized phase II study of paclitaxel / carboplatin / bevacizumab, paclitaxel / carboplatin / temsirolimus and ixabepilone / carboplatin / bevacizumab as initial therapy for measurable stage III or IVA, stage IVB or recurrent endometrial cancer, GOG-86P. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 (suppl) : Abstract 5500.
30. Fader A. N., Roque D. M., Siegel E. et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2 / neu. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (20) : 2044–51. Doi: 10.1200/JCO.2017.76.5966.
31. Lincoln S., Blessing J. A., Lee R. B. et al. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma : a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2003 ; 88 (3) : 277–281. Doi: 10.1016/S0090-8258(02)00068-9.
32. Homesley H. D., Meltzer N. P., Nieves L. et al. A phase II trial of weekly 1-hour paclitaxel as second-line therapy for endometrial and cervical cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2008. – 13 (1). – P. 62–65. Doi: 10.1007/s10147–007–0731–5.
33. Garcia A. A., Blessing J. A., Nolte S. et al. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma : A study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2008 ; 111 (1) : 22–26. Doi: 10.1016/j.ygyno.2008.06.013.
34. Tait D. L., Blessing J. A., Hoffman J. S. et al. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma : A gynecologic oncology group study. // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – 121 (1). – P. 118–121. Doi: 10.1016/j.ygyno.2010.11.027.
35. Fracasso P. M., Blessing J. A., Molpus K. L. et al. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006 ; 103 (2) : 523–526. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.03.043>.
36. Makker V., Hensley M. L., Zhou Q. et al. Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma with Doxorubicin in Patients Progressing After Paclitaxel / Carboplatin : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience From 1995 to 2009. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 ; 23 (5) : 929–934. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182915c20>.
37. Moreira E., Paulino E., Ingles Garcés Á. H. et al. Efficacy of doxorubicin after progression on carboplatin and paclitaxel in advanced or recurrent endometrial cancer : a retrospective analysis of patients treated at the Brazilian National Cancer Institute (INCA). *Med Oncol* 2018 ; 35 (3) : 20. Doi: 10.1007/s12032–018–1086–7.
38. Muggia F. M., Blessing J. A., Sorosky J. et al. Phase II Trial of the Pegylated Liposomal Doxorubicin in Previously Treated Metastatic Endometrial Cancer : A Gynecologic Oncology Group Study // *J Clin Oncol*. 2002 ; 20 (9) : 2360–2364. Doi: 10.1200/JCO.2002.08.171.
39. Sutton G. P., Blessing J. A., Homesley H. D. et al. Phase II study of ifosfamide and mesna in refractory adenocarcinoma of the endometrium. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1994 ; 73 (5) : 1453–1455. Doi: 10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1453::aid-cnrcr2820730521>3.0.co;2-x.
40. Rose P. G., Blessing J. A., Lewandowski G. S. et al. A phase II trial of prolonged oral etoposide (VP-16) as second-line therapy for advanced and recurrent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – 63 (1). – P. 101–104. Doi: 10.1006/gyno.1996.0286.
41. Miller D. S., Blessing J. A., Lentz S. S. et al. A Phase II Trial of Topotecan in Patients with Advanced, Persistent, or Recurrent Endometrial Carcinoma : A Gynecologic Oncology Group Study // *Gynecol Oncol*. 2002 ; 87 (3) : 247–251. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6804>.
42. Miller D. S., Blessing J. A., Drake R. D. et al. A phase II evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514, IND #40061) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma : a phase II study of the Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol*. 2009 ; 115 (3) : 443–6. Doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.004.

43. Dizon D. S., Blessing J. A., McMeekin D. S. et al. Phase II trial of ixabepilone as second-line treatment in advanced endometrial cancer : Gynecologic Oncology Group trial 129-P // J. Clin. Oncol. – 2009. – 27 (19). – P. 3104–3108. Doi: 10.1200/JCO.2008.20.6995.
44. Markman M., Fowler J. Activity of weekly paclitaxel in patients with advanced endometrial cancer previously treated with both a platinum agent and paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 (1) : 180–2. Doi: 10.1016/j.ygyno.2003.10.019.
45. Moore K. N., Tian C., McMeekin S. et al. Does the progression-free interval after primary chemotherapy predict survival after salvage chemotherapy in advanced and recurrent endometrial cancer? *Cancer* 2010 ; 116 (23) : 5407–14. Doi: 10.1002/cncr.25480.
46. Nagao S., Nishio S., Michimae H. et al. Applicability of the concept of «platinum sensitivity» to recurrent endometrial cancer : The SGSG-012/ GOTIC-004/ Intergroup study. *Gynecol Oncol.* 2013 Dec ; 131 (3) : 567–73. Doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.021.
47. Slomovitz B. M., Jiang Y., Yates M. S. et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 (8) : 930–936. Doi: 10.1200/JCO.2014.58.3401.
48. Coleman R. L., Sill M. W., Lankes H. A. et al. A phase II evaluation of aflibercept in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012 ; 127 (3) : 538–543. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.08.020.
49. Makker V., Filiaci V. L., Chen L. M. et al. Phase II evaluation of dalantercept, a soluble recombinant activin receptor-like kinase 1 (ALK1) receptor fusion protein, for the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer : an NRG Oncology / Gynecologic Oncology Group Study 0229N. *Gynecol Oncol.* 2015 ; 138 (1) : 24–9. Doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.006.
50. Aghajanian C., Sill M. W., Darcy K. M. et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer : A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 (16) : 2259–2265. Doi: 10.1200/JCO.2010.32.6397.
51. Castonguay V., Lheureux S., Welch S. et al. A phase II trial of sunitinib in women with metastatic or recurrent endometrial carcinoma : A study of the Princess Margaret, Chicago and California Consortia. *Gynecol Oncol* 2014 ; 134 (2) : 274–280. Doi: 10.1016/j.ygyno.2014.05.016.
52. Nimeiri H. S., Oza A. M., Morgan R. J. et al. A phase II study of sorafenib in advanced uterine carcinoma/ carcinosarcoma : A trial of the Chicago, PMH, and California Phase II Consortia. *Gynecol Oncol* 2010 ; 117 (1) : 37–40. Doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.013.
53. Powell M. A., Sill M. W., Goodfellow P. J. et al. A phase II trial of brivanib in recurrent or persistent endometrial cancer : An NRG Oncology / Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2014 ; 135 (1) : 38–43. Doi: 10.1016/j.ygyno.2014.07.083.
54. Dizon D. S., Sill M. W., Schilder J. M. et al. A phase II evaluation of nintedanib (BIBF-1120) in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer : An NRG Oncology / Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2014 ; 135 (3) : 441–445. Doi: 10.1016/j.ygyno.2014.10.001.
55. Bender D., Sill M. W., Lankes H. A. et al. A phase II evaluation of cediranib in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer : An NRG Oncology / Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2015 ; 138 (3) : 507–512. Doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.018.
56. Moore K. N., Sill M. W., Tenney M. E. et al. A phase II trial of trebananib (AMG 386 ; IND#111071), a selective angiopoietin 1/ 2 neutralizing peptibody, in patients with persistent/ recurrent carcinoma of the endometrium : An NRG / Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2015 ; 138 (3) : 513–518. Doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.006.
57. Leslie K. K., Sill M. W., Fischer E. et al. A phase II evaluation of gefitinib in the treatment of persistent or recurrent endometrial cancer : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013 ; 129 (3) : 486–494. Doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.019.
58. Oza A. M., Eisenhauer E. A., Elit L. et al. Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic endometrial cancer : NCIC IND-148. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (26) : 4319–4325. Doi: 10.1200/JCO.2007.15.8808.
59. Slomovitz B. M., Chelariu-Raicu A., Schmeler K. M. et al. Phase 2 study of cetuximab (Erbix) in patients with progressive or recurrent endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 ; 30 (11) : 1733–1737. Doi: 10.1136/ijgc-2020-001859.
60. Fleming G. F., Sill M. W., Darcy K. M. et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 (1) : 15–20. Doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.025.
61. Leslie K. K., Sill M. W., Lankes H. A. et al. Lapatinib and potential prognostic value of EGFR mutations in a Gynecologic Oncology Group phase II trial of persistent or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012 ; 127 (2) : 345–350. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.07.127.
62. Slomovitz B. M., Lu K. H., Johnston T. et al. A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 2010 ; 116 (23) : 5415–5419. Doi: 10.1002/cncr.25515.
63. Ray-Coquard I., Favier L., Weber B. et al. Everolimus as second- or third-line treatment of advanced endometrial cancer : ENDORAD, a phase II trial of GINECO. *Br J Cancer* 2013 ; 108 (9) : 1771–1777. Doi: 10.1038/bjc.2013.183.

Обзоры и аналитика

64. Oza A. M., Elit L., Tsao M. S. et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer : A trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 (24) : 3278–3285. Doi: 10.1200/JCO.2010.34.1578.
65. Fleming G. F., Filiaci V. L., Marzullo B. et al. Temsirolimus with or without megestrol acetate and tamoxifen for endometrial cancer : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2014 ; 132 (3) : 585–592. Doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.015.
66. Colombo N., McMeekin D. S., Schwartz P. E. et al. Ridaforolimus as a single agent in advanced endometrial cancer : Results of a single-arm, phase 2 trial. *Br J Cancer* 2013 ; 108 (5) : 1021–1026. Doi: 10.1038/bjc.2013.59.
67. Oza A. M., Pignata S., Poveda A. et al. Randomized phase II trial of ridaforolimus in advanced endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 (31) : 3576–3582. Doi: 10.1200/JCO.2014.58.8871.
68. Alvarez E. A., Brady W. E., Walker J. L. et al. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013 ; 129 (1) : 22–27. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.12.022.
69. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N., Cherniack A. D., Akbani R., Liu Y., Shen H., Robertson A. G., Pashtan I., Shen R., Benz C. C., Yau C., Laird P. W., Ding L., Zhang W., Mills G. B., Kucherlapati R., Mardis E. R., Levine D. A. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May ; 497 (7447) : 67–73. Doi: 10.1038/nature12113.
70. Talhouk A., McConechy M. K., Leung S. et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers // *Br J Cancer*. 2015 ; 113 (2) : 299–310. Doi: 10.1038/bjc.2015.190.
71. Talhouk A., McConechy M. K., Leung S. et al. Confirmation of ProMisE : a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer // *Cancer*. – 2017. – №123. – P. 802–813.
72. Talhouk A., Hoang L. N., McConechy M. K. et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy : earlier prognostic information to guide treatment // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – №143 (1). – P. 46–53. Doi: 10.1016/j.ygyno.2016.07.090.
73. Kandoth C., Schultz N., Cherniack A. D. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma // *Nature*. – 2013. – 497 (7447). – P. 67–73. Doi: 10.1038/nature12113.
74. Bansal N., Yendluri V., Wenham R. M. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies // *Cancer Control*. – 2009. – №16 (1). – P. 8–13. Doi: 10.1177/107327480901600102.
75. Chernukha G. E., Dumanovskaya M. R., Burmenskaya O. V. et al. Expression of apoptosis-regulatory genes in different endometrial hyperplasia types and endometrioid carcinoma // *Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – № 1. – P. 63–69.
76. Lorenzi M., Amonkar M., Zhang J. et al. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors : A Structured Literature Review. *J Oncol*. 2020 ; 1–17. <https://doi.org/10.1155/2020/1807929>.
77. Marabelle A., Fakih M., Lopez J. et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab : prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020 ; 21 (10) : 1353–65. Doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
78. Le D. T., Uram J. N., Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015 ; 372 (26) : 2509–20. Doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
79. Marabelle A., Le D. T., Ascierto P. A. et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability / mismatch repair-deficient cancer : Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (1) : 1–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>.
80. Keytruda (pembrolizumab) [package insert]. Whitehouse Station, NJ, Merck Sharp & Dohme, 2018.
81. Arora E., Masab M., Mittar P. et al. Role of immune checkpoint inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cureus* 2018 ; 10 : e2521.
82. Oaknin A., Tinker A. V., Gilbert L. et al. Clinical activity and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced dMMR endometrial cancer. *Future Oncol*. 2021 ; 17 (29) : 3781–3785. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0598>.
83. Antill Y., Kok P. S., Stockler M. R. et al. Updated results of activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status : The phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601). *Ann Oncol* 2019 ; 30 (Suppl 9) : P. ix192. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz446.011>.
84. Diaz L. A., Marabelle A., Delord J. P. et al. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *J Clin Oncology*. 2017 ; 35 (15) : 3071. Doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3071.
85. O'Malley D. M., Bariani G. M., Cassier P. A. et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer : results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2022 ; 40 (7) : 752–61. Doi: 10.1200/JCO.21.01874.
86. Hasegawa K., Tamura K., Katsumata N. et al. Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) in patients (pts) with advanced or recurrent uterine cervical or corpus cancers. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (Suppl 15) : 5594. Doi: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.5594.

87. Konstantinopoulos P. A., Luo W., Liu J. F. et al. Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient and mismatch repair proficient recurrent / persistent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (30) : 2786–94. Doi: 10.1200/JCO.19.01021.
88. Oaknin A., Tinker A. V., Gilbert L. et al. Clinical activity and safety of the antiprogrammed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer : a non-randomized phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol* 2020 ; 6 (11) : 1766–1772. Doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4515.
89. Antill Y. C., Kok P. – S., Robledo K. et al. Activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status : The phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601). *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15 Suppl) : abstr 5501. Doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5501.
90. Ott P. A., Bang Y. J., Berton-Rigaud D. et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer : Results From the KEYNOTE-028 Study *J Clin Oncol*. 2017 Aug 1 ; 35 (22) : 2535–2541. Doi: 10.1200/JCO.2017.72.5952.
91. Binnewies M., Roberts E. W., Kersten K. et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018 ; 24 (5) : 541–50. Doi: 10.1038/s41591-018-0014-x.
92. Hong D. S., Kurzrock R., Wheler J. J. et al. Phase I dose-escalation study of the multikinase inhibitor lenvatinib in patients with advanced solid tumors and in an expanded cohort of patients with melanoma. *Clin Cancer Res* 2015 ; 21 : 4801–10. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3063.
93. Vergote I., Powell M. A., Teneriello M. G. et al. Second-line lenvatinib in patients with recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2020 ; 156 (3) : 575–582. Doi: 10.1016/j.ygyno.2019.12.039.
94. Vergote I., Teneriello M., Powell M. A. et al. A phase II trial of lenvatinib in patients with advanced or recurrent endometrial cancer : Angiopoietin-2 as a predictive marker for clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (15 Suppl) : abstr 5520.
95. Mittica G., Ghisoni E., Giannone G., et al. Checkpoint inhibitors in endometrial cancer : preclinical rationale and clinical activity // *Oncotarget* .– 2017 .– 8 (52) .– P. 90532–90544. Doi: 10.18632/oncotarget.20042.
96. Lenvima (lenvatinib) [package insert]. Woodcliff Lake, NJ, Eisai, 2019.
97. Kudo M. Targeted and immune therapies for hepatocellular carcinoma : Predictions for 2019 and beyond. *World J Gastroenterol* 2019 ; 25 (7) : 789–807. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i7.789>.
98. Vanderstraeten A., Tuyaerts S., Amant F. The immune system in the normal endometrium and implications for endometrial cancer development // *J. Reprod. Immunol* .– 2015 .– 109 .– P. 7–16. Doi: 10.1016/j.jri.2014.12.006.
99. Herzog T. J., Arguello D., Reddy S. K., et al. PD-1, PD-L1 expression in 1599 gynecological cancers : implications for immunotherapy // *Gynecol. Oncol* .– 2015 .– 137 (suppl 1) .– P. 204–205.
100. Brahmer J. R., Tykodi S. S., Chow L. Q. M. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer // *N. Engl. J. Med* .– 2012 .– 366 (26) .– P. 2455–2465. Doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
101. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K. et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death // *EMBO J* .– 1992 .– 11 (11) .– P. 3887–3895. Doi: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x.
102. Carreno B. M., Collins M. The B7 family of ligands and its receptors : new pathways for costimulation and inhibition of immune responses // *Annu. Rev. Immunol* .– 2002 .– 20 .– P. 29–53. Doi: 10.1146/annurev.immunol.20.091101.091806.
103. Latchman Y., Wood C. R., Chernova T. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation // *Nat. Immunol* .– 2001 .– 2 (3) .– P. 261–268. Doi: 10.1038/85330.
104. Francisco L. M., Sage P. T., Sharpe A. H. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity // *Immunol. Rev* .– 2010 .– 236 .– P. 219–242. Doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.
105. Freeman G. J., Long A. J., Iwai Y. et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation // *J. Exp. Med* .– 2000 .– 192 (7) .– P. 1027–1034. Doi: 10.1084/jem.192.7.1027.
106. Makker V., Taylor M. H., Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (26) : 2981–2992. Doi: 10.1200/JCO.19.02627.
107. Arora S., Balasubramaniam S., Zhang W. et al. FDA Approval Summary : Pembrolizumab plus Lenvatinib for Endometrial Carcinoma, a Collaborative International Review under Project Orbis. *Clin Cancer Res*. 2020 ; 26 (19) : 5062–5067. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3979.
108. U. S. Food and Drug Administration. Simultaneous review decisions for pembrolizumab plus lenvatinib in Australia, Canada and US. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/simultaneous-review-decisions-pembrolizumab-plus-lenvatinib-australia-canada-and-us>. Accessed March 18, 2020.
109. Makker V., Colombo N., Herráez A. C., et al. A multicenter, open-label, randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab versus treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2021 ; 162 (suppl 1) : S4 [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(21\)00657-0](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(21)00657-0).

Обзоры и аналитика

110. Colombo N., Lorusso D., Casado A., et al. Outcomes by histology and prior therapy with lenvatinib plus pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer (Study 309 / KEYNOTE-775). Presented at : European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2021 ; September 16–21, 2021. Abstract 726MO.
111. Hasegawa K., Nagao S., Yasuda M. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Clear Cell Carcinoma of the Uterine Corpus and Cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 ; 24 (3 Suppl.) : S90 — S95. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000297>.
112. Sagae S., Susumu N., Viswanathan A. N. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Uterine Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 ; 24 (3 Suppl.) : S83 — S89. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000264>.
113. Lee C. – H., Shah A. Y., Hsieh J. J., Rao A., Pinto A., Bilen M. A. et al. Phase II trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) for disease progression after PD-1 / PD-L1 immune checkpoint inhibitor (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC). *J Clin Oncol*. 2020 ; 38 (15 Suppl.): abstr 5008. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5008.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-7

Цитирование: Сарибекян Э. К., Босиева А. Р., Медведев С. В., Ортабаева Д. Р., Славнова Е. Н., Суркова В. С. и соавт. Множественная постлучевая ангиосаркома молочной железы: редкий клинический случай. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (2) : 7.

МНОЖЕСТВЕННАЯ ПОСТЛУЧЕВАЯ АНГИОСАРКОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Э.К. Сарибекян¹, А.Р. Босиева^{1,2}, С.В. Медведев¹, Д.Р. Ортабаева¹, Е.Н. Славнова¹, В.С. Суркова^{1,2}, К.М. Петрунина¹

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «Российский университет дружбы народов» Минздрава России, Москва, Россия

В данной статье описано редкое клиническое наблюдение множественной радиоиндуцированной ангиосаркомы молочной железы (РИАС). Ангиосаркома — редкая, агрессивная опухоль, происходящая из эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, которая способна поражать внутренние органы, но наиболее частой локализацией является кожа [1]. Частота развития ангиосарком молочной железы составляет менее 1% от всех злокачественных новообразований данной локализации. Различают первичную и радиоиндуцированную (вторичную) ангиосаркому (РИАС). Основанием для написания данного клинического случая является редкость данной патологии, сравнительно небольшой опыт по диагностике и лечению радиоиндуцированной ангиосаркомы как в нашей стране, так и за рубежом.

Ключевые слова: радиоиндуцированная ангиосаркома, рак молочной железы, дистанционная лучевая терапия, мезенхимальная опухоль

ВВЕДЕНИЕ

Клиническая картина РИАС характеризуется появлением на ранее облученных участках кожи молочной железы безболезненных синевато-красных пятен, похожих на гематому. Позднее отмечается их склонность к прогрессированию в виде появления красных или синюшных бляшек с нечеткими, неровными контурами, в конечном итоге трансформирующихся в язвы [11]. Постлучевую ангиосаркому необходимо правильно дифференцировать от простых гематом, гемангиом, радиодерматитов. При проведении дерматоскопии с целью дифференциальной диагностики отмечаются бесструктурные, беловатозеленые участки в комбинации с рыхло расположенными, пурпурного цвета глобулами, а также усиление интенсивности цвета по периферии образования [12].

Диагностика РИАС основана на анамнестических данных, объективном осмотре, инструментальном обследовании (ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез, рентгеномаммография и магнитно-резонансная томография (МРТ)) и морфологической верификации образования [4].

Основным методом лечения РИАС является хирургический, объем которого по данным различных авторов может варьировать от резекции до мастэктомии. Основным принципом хирургического лечения является достижение

чистоты краев резекции (отсутствие опухолевых клеток в крае резекции), однако частота локальных рецидивов, несмотря на радикальность хирургического лечения, остается высокой — от 54% до 92%, что обусловлено мультифокальным/мультицентрическим характером опухолевого роста, наличием микросателлитного поражения [4–7]. В среднем развитие локальных рецидивов происходит в течение 1 года после операции. Хирургическое лечение рецидивов в объеме широкого иссечения позволяет улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости, но риск локального рецидивирования при этом также достигает 48%. Выполнение регионарной лимфаденэктомии не требуется ввиду редкого поражения лимфоколлектора, так как основным путем метастазирования является гематогенный [10–12]. Эффективность полихимиотерапии в лечении РИАС на сегодняшний день остается дискуссионной. Авторами зарубежных исследований продемонстрирована умеренная чувствительность РИАС к антрациклинам и таксанам. Схемы химиотерапии с включением доксорубина являются основными при лечении метастатической или неоперабельной РИАС [10–12]. Проведение дистанционной лучевой терапии в неадекватном или адъювантном режиме остается спорным ввиду того, что это радиоиндуцированная опухоль. Однако авторами данного исследования получены результаты, демонстрирующие улучшение безрецидивной выживаемости.

Клинические случаи

Клинические случаи

мости при проведении лучевой терапии в адъювантном режиме при РИАС [2], а на основании систематического обзора продемонстрировано, что добавление радиотерапии в план лечения данной группы больных позволяет улучшить локальный контроль [1,13].

Таким образом, основанием для написания данного клинического случая является редкость данной патологии, сравнительно небольшой опыт по диагностике и лечению радиоиндуцированной ангиосаркомы как в нашей стране, так и за рубежом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н., 53 лет, менструальный статус сохранен. Ожирение 3 степени, индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$) — 42,82. В 2018 году по поводу рака левой молочной железы IIA стадии pT1N1M0G2, люминальный тип A, получила комбинированное лечение: 17.01.2019 г. выполнена радикальная резекция левой молочной железы, с 21.02.2019 по 27.03.2019 гг. проведена дистанционная лучевая терапия на область резецированной левой молочной железы и зоны регионарного лимфоттока слева в СОД 45 Гр. С 2019 по 2021 гг. находилась в процессе гормональной терапии антиэстрогенным препаратом Тамоксифен 20 мг в сутки, проходила регулярно обследование.

В январе 2021 года отметила появление синевато-красного пятна в медиальных отделах левой молочной железы. Обратилась к онкологу по месту проживания, комплексно обследована, выполнены маммография и ультразвуковое исследование молочных желез, по данным которого данных за опухолевое поражение не получено. В течение четырех месяцев данное образование стало увеличиваться в размерах, сформировалась язва. При повторном обращении в марте 2022 года по данным УЗИ и рентгеномаммографии в правой молочной железе патологические образования не выявлены, отмечены единичные макрокальцинаты, однако при объективном осмотре в верхне-внутреннем квадранте в проекции



Рисунок 1. Вид левой молочной железы.

кожи определялось гипоехогенное, суспициозного характера образование, размерами 29,7x12,5 мм. Выполнена трепан-биопсия, по данным иммуногистохимического исследования в опухоли выявлена диффузная выраженная ядерная экспрессия ERG, а также экспрессия CD 45 в разрозненных лимфоцитах, не отмечена экспрессия в опухоли Papanicolaou, что соответствовало иммунофенотипу ангиосаркомы.

Локальный статус: в левой молочной железе определялся послеоперационный рубец длиной 10 см с признаками постлучевого фиброза, во внутренних отделах — опухолевое образование багрово-синюшного цвета, размерами 40x25 мм, с неровными краями, неправильными контурами, возвышающееся над по-

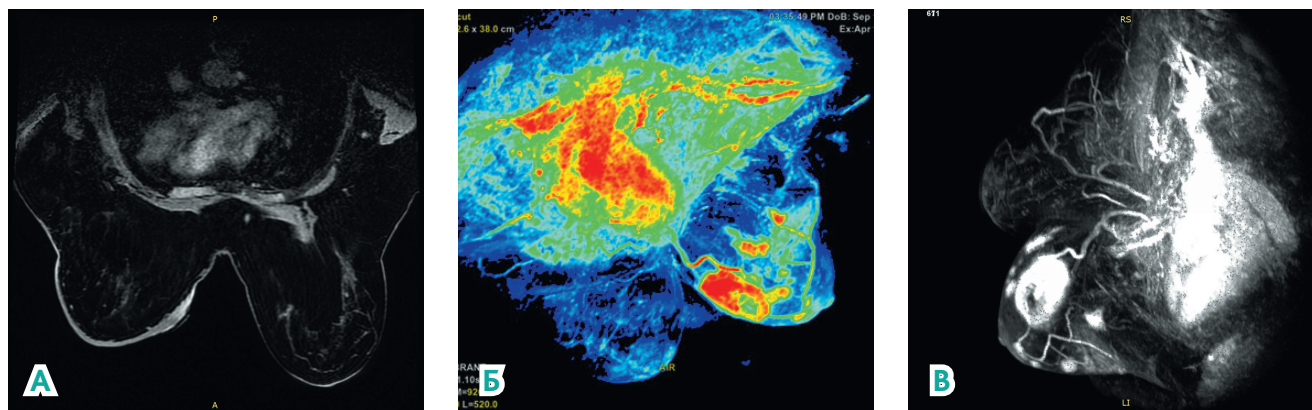


Рисунок 2. МРТ молочных желез: А — аксиальный срез в режиме T2 с подавлением сигнала от жировой ткани; Б — 3D-реконструкция перфузионной серии с цветовым картированием; В — MIP-реконструкция с субтракционной серией.

Клинические случаи

Клинические случаи

верхностью кожи, малоподвижное, безболезненное, имелась контактная кровоточивость. Кожа и ткань молочной железы вокруг новообразования несколько инфильтрированы (рис. 1). В других отделах левой молочной железы, а также в правой молочной железе какой-либо патологии не обнаружено, регионарные лимфатические узлы не увеличены (рис. 1).

По данным магнитно-резонансной томографии: в толще кожи нижне-медиальных отделов левой молочной железы определяется зона, интенсивно накапливающая контрастный препарат, овальной формы размером 59х37 мм, с крупными питающими сосудами. По передней полуокружности железы в толще кожи визуализируются подобные зоны неправильной формы в количестве не менее 7, размерами от 5 до 25 мм в диаметре, некоторые соединены между собой сосудами. В задних отделах левой молочной железы на границе наружных квадрантов определяется зона интенсивного накопления контрастного препарата неправильной формы, расположенная на расстоянии 55 мм от большой грудной мышцы, 20 мм от наружной поверхности железы, 79 мм от сосково-ареолярного комплекса. Аксиллярные лимфатические узлы не определяются. Заключение: МР-признаки мультицентричного поражения левой молочной железы. Отек кожи (BI-RADS 6) (рис. 2).

На основании анамнестических данных, гистологической картины и иммуногистохимической реакции установлен клинический диагноз радиоиндуцированной ангиосаркомы левой молочной железы.

При комплексном обследовании (позитронно-эмиссионная компьютерная томография всего тела, УЗИ регионарных лимфатических узлов, УЗИ щитовидной железы) признаков метастатического процесса не выявлено.

Клиническая ситуация обсуждена на междисциплинарном консилиуме, принято решение о необходимости выполнения хирургического лечения в объеме мастэктомии слева.

При макроскопическом исследовании операционного материала на коже молочной железы в проекции внутренних квадрантов, в 1,5 см от ближнего, нижне-медиального края резекции визуализировалась опухоль синюшного цвета, размерами 40х44х10 мм, с нечеткими, неровными границами, участком изъязвления в центре. На разрезе описанная опухоль поражает дерму кожи и инфильтрирует прилежащую ткань молочной железы на глубину 1,3 см. Также в 12 см от вышеописанной опухоли, в проекции верхне-наружного квадранта молочной железы, в 3,5 см от фасциального, 4 см от верхнего краев резекции препарата определялось аналогичного вида разрастание синюшной опухолевой ткани на площади 17х10 мм. Кожа молочной железы в сосково-ареолярной области уплотнена, отека. На разрезе в данной области в толще дермы и прилежащей подкожной жировой клетчатке определялись множественные

эктазированные полнокровные кровеносные сосуды с очагами инфильтративных кровоизлияний. Аналогичного вида изменения также отмечались в толще дермы и подкожной жировой клетчатки в проекции наружных квадрантов молочной железы (рис. 3).

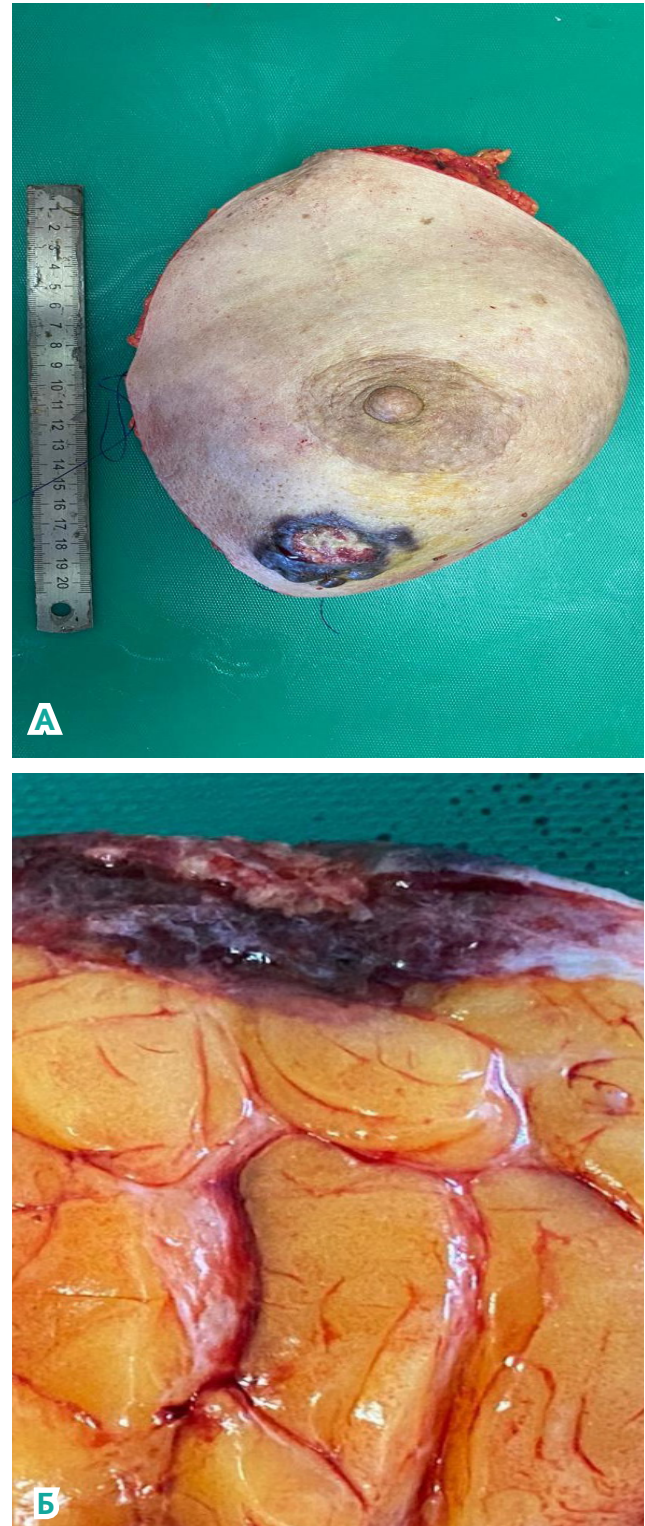


Рисунок 3. Макропрепарат: А — удаленная молочная железа; Б — вид опухоли на разрезе.

Клинические случаи

Клинические случаи

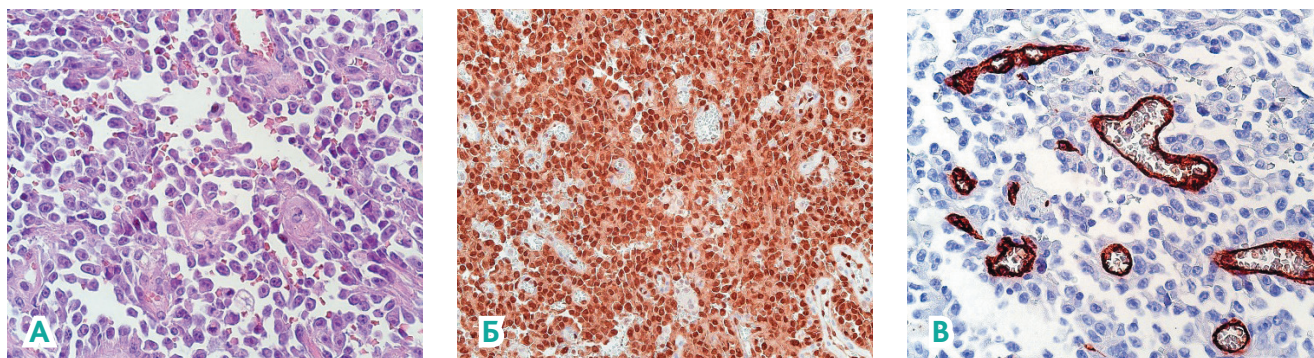


Рисунок 4. Микроскопическая картина: А — АК65894_1_05130_22_МЖ_ангиосаркома_ГЭ_20_01, Б — АК65894_1_05130_22_Ж_ангиосаркома_ERG_20_01, В — АК65894_1_05130_22_МЖ_ангиосаркома_CD34_40_01.

При плановом патологоанатомическом исследовании препаратов в преимущественно толще дермы кожи молочной железы, с изъязвлением эпидермиса, распространением на подкожную жировую клетчатку и ткань молочной железы, с формированием в последней отдельных фокусов опухолевого роста определяется рост злокачественной мезенхимальной опухоли, имеющей бифазное строение. Опухоль представлена солидными полями из веретеновидных и округлых эпителиоидных клеток, с выраженной ядерной атипией, расположенных в гиалинизированной строме. Также в опухоли определяются поля с клетками по типу «выскальзывающих», наряду с вазоформирующими областями в виде множественных атипичных анастомозирующих между собой полнокровных кровеносных сосудов, выстланных один и несколькими рядами атипичных опухолевых эндотелиальных клеток, округлой

и веретеновидной формы (рис. 4а). В опухоли отмечается выраженная митотическая активность — 22 митоза в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$, а также обширные очаги кровоизлияний и некроза, занимающие менее 50% от площади опухолевого поражения, по периферии которых имеются фокусы скопления ксантомных клеток. В краях резекции препарата опухолевый рост не определяется.

В окружающей ткани молочной железы определяются очаги склерозирующего аденоза, изменения протокового эпителия по типу «flat». В проекции рубца отмечается разрастание плотной неоформленной соединительной ткани, с тонкостенными неатипичными кровеносными сосудами капиллярного типа, с рыхлой периваскулярной лимфоидной инфильтрацией, скоплениями гигантских многоядерных клеток типа «инородных» тел. Сосок интактен.

При плановом иммуногистохимическом исследовании операционного материала во всех опухолевых клетках отмечалась диффузная положительная ядерная реакция с антителами к ERG (рис. 4б). Клетки эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов — CD-34-позитивные (рис. 4в). Реакция с антителами к PanCK, Desmin, MyoD1 в опухолевых клетках отрицательная.

С учетом клинико-анамнестических данных, результатов проведенного иммуногистохимического исследования, описанная картина расценена, как вторичная ангиосаркома кожи молочной железы, high grade.

У пациентки в течение месяца после операции сохранялось умеренно выраженное количество серозно-геморрагического отделяемого из послеоперационной раны (еженедельно по 100 мл). Спустя 1,5 месяца после операции выявлено внутрикожное образование синюшного цвета диаметром 0,5 см. Произведена тонкоигольная биопсия с целью верификации процесса (рис. 5).

Цитограмма была представлена атипичными веретенообразными и эпителиоидными клеткам, расположенными вокруг капилляров (рис. 4). Учитывая данные анамнеза, цитограмма соответствует ангиосаркомке молочной железы. По данным иммуноцитохимического



Рисунок 5. Вид послеоперационного рубца передней грудной стенки слева.

Клинические случаи

Клинические случаи

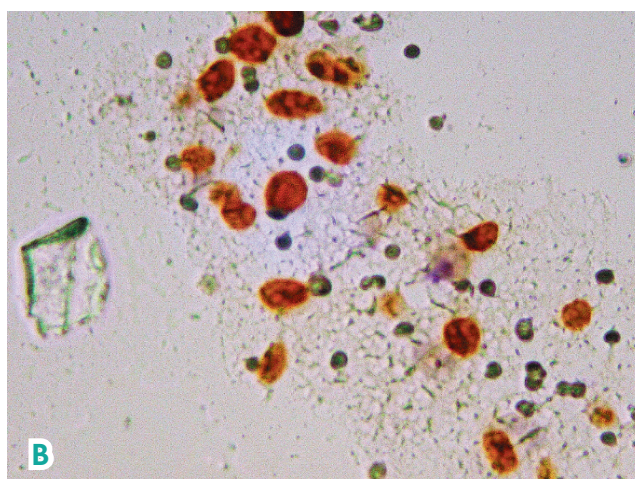
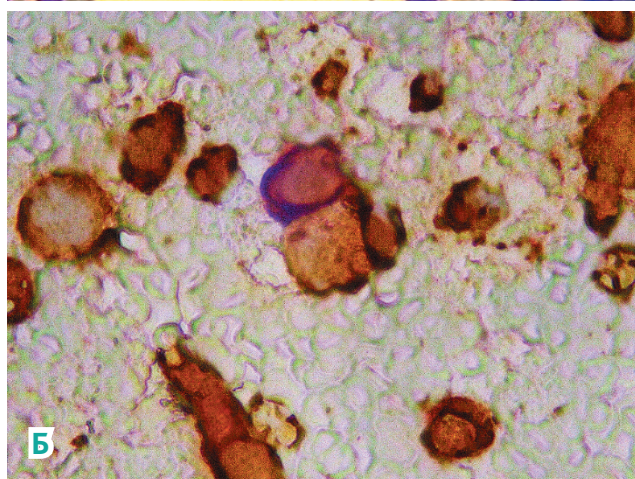
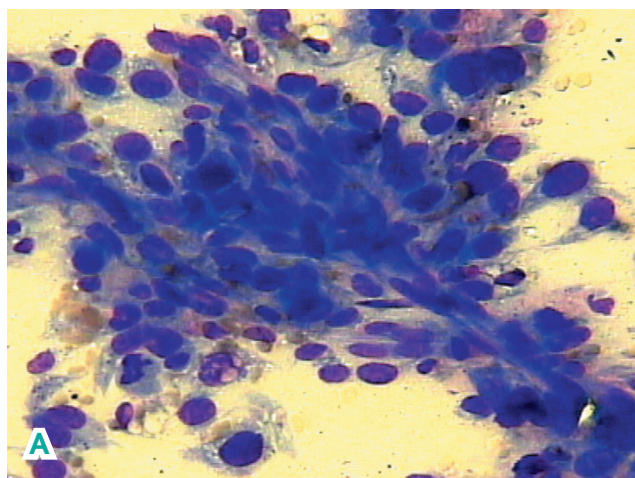


Рисунок 6. Цитологическое исследование:

А — цитограмма ангиосаркомы, ув. $\times 40$;

Б — иммуноцитохимия. Положительная экспрессия CD34;

В — иммуноцитохимия. Положительная экспрессия ERG.

исследования опухолевые клетки экспрессировали: Виментин, CD34, ERG. Экспрессия *PapCK* в опухолевых клетках отсутствовала. Иммуноцитохимическое исследование позволило подтвердить продолженный рост ангиосаркомы (рис. 6).



Рисунок 7. Вид послеоперационного рубца передней грудной стенки слева после 4 курсов полихимиотерапии

Клиническая ситуация обсуждена на междисциплинарном консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта, радиотерапевта; с учетом анамнеза, данных клинко-инструментальных методов исследования и морфологического исследования пациентке рекомендована полихимиотерапия по схеме гемцитабин 900 мг/м^2 в/в, 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни, и доцетаксел 100 мг/м^2 в/в в 8-й день каждые 3 недели. Всего запланировано 4 курса.

После 4 курсов полихимиотерапии отмечена положительная динамика в виде регрессии опухолевого узла (рис. 7).

Пациентке повторно выполнено хирургическое лечение в объеме иссечения послеоперационного рубца с образованием. По данным планового морфологического исследования в исследованном материале опухолевого роста не было. Данная клиническая ситуация была повторно обсуждена на междисциплинарном консилиуме, рекомендовано динамическое наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ангиосаркомы молочной железы имеют наихудший прогноз среди всех сарком молочной железы: 5-летняя выживаемость не достигает 50%, по данным различных авторов

данный показатель варьирует от 43 до 49%. В настоящее время отсутствует четкий консенсус относительно прогностических факторов ввиду ограниченного количества проспективных и ретроспективных исследований [14]. Проведение дистанционной лучевой терапии при выполнении органосохраняющих операций позволяет вдвое снизить риск развития локального рецидива, однако значительно повышает риск развития постлучевой ангиосаркомы молочной железы (в 9 раз) по сравнению с первичными ангиосаркомами [11].

Средний период развития РИАС составляет шесть лет, имеются сообщения о минимальном сроке возникновения РИАС спустя 1–2 года и максимальном — спустя 41 год после завершения комбинированного лечения РМЖ [15,16].

Основным методом лечения РИАС является хирургический, который заключается в удалении всей ткани молочной железы и достижении отрицательных краев резекции (R0) [17]. Исторически при ангиосаркомах прогноз неблагоприятный, особенно при РИАС и при больших, глубоко расположенных ангиосаркомах мягких тканей с медианой выживаемости 25 месяцев [17]. Роль химиотерапии в настоящее время четко не определена. На основании результатов ряда ретроспективных исследований установлено, что ангиосаркомы чувствительны к таксанам и антрациклинам с общей частотой положительных ответов от 20 до 60% [11,12,14,17].

ВЫВОДЫ

На основании изучения медицинской литературы и представленного клинического случая мы пришли к следующим выводам:

1. Радиоиндуцированные ангиосаркомы молочных желез являются крайне редкими опухолями. Однако в связи с растущей частотой выполнения органосохраняющих операций с последующей дистанционной лучевой терапией у больных раком молочной железы, а также увеличения сроков выживаемости и, следовательно, накопления контингента данных больных, можно предполагать увеличение частоты встречаемости РИАС;
2. В процессе диспансерного наблюдения за больными после органосохраняющих операций с последующим проведением лучевой терапии при появлении подозрительных изменений цвета кожи и образований, необходимо проявлять повышенную настороженность и выполнять морфологическую верификацию, включая и те клинические ситуации, когда по данным инструментальных методов исследования (рентгеномаммографии, УЗИ молочных желез) отсутствуют какие-либо изменения в ткани молочной железы;
3. С целью верификации опухоли, когда выполнение трепан биопсии технически сложно, можно применять тонкоигольную аспирационную биопсию с цитологическим и иммуноцитохимическим исследованием;
4. Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии молочных желез при подозрении на РИАС, когда по данным рентгеномаммографии, УЗИ молочных желез отсутствуют какие-либо изменения;
5. Следует информировать пациенток, которым планируется проведение дистанционной лучевой терапии на молочную железу, о вероятности возникновения радиоиндуцированных опухолей.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Эрик К. Сарибекян, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Алана Р. Босиева, к. м. н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ассистент кафедры онкологии и рентгенологии им. В.П. Харченко МИ РУДН, Москва, Россия, e-mail: ms.bosieva@mail.ru

Сергей В. Медведев, к. м. н., старший научный сотрудник отделения нейрорадиологии, дневного стационара лучевой терапии, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Дзерасса Р. Ортабаева, врач-онколог поликлинического отделения, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Елена Н. Славнова, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения онкоцитологии, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Виктория С. Суркова, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Ксения М. Петрунина, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-7

For citation: Saribekyan E. K., Bosieva A. R., Medvedev S. V., Ortabaeva D. R., Slavnova E. N., Surkova V. S. и соавт. Multiple post-radiation angiosarcoma of the breast: rare clinical case. *Malignant Tumors.* ; 13 (2) : 7 (In Russ.).

MULTIPLE POST-RADIATION ANGIOSARCOMA OF THE BREAST: RARE CLINICAL CASE

E. K. Saribekyan¹, A. R. Bosieva^{1,2}, S. V. Medvedev¹, D. R. Ortabaeva¹, E. N. Slavnova¹, V. S. Surkova^{1,2}, K. M. Petrunina¹

¹ P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

This article describes the rare clinical case of multiple radiation-induced angiosarcoma of the breast. Angiosarcoma is a rare, aggressive tumor originating from the endothelial cells of blood vessels that can affect internal organs, but the most common localization is the skin. The frequency of angiosarcoma development in the mammary gland is less than 1% of all malignant tumors of this localization. There are primary and radiation-induced (secondary) angiosarcomas. The reason for describing this clinical case is the rarity of this pathology, relatively little experience in the diagnosis and treatment of radiation-induced angiosarcoma both in our country and abroad.

Key words: radiation-induced angiosarcoma; breast cancer; radiation therapy; mesenchymal tumor.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Erik K. Saribekyan, MD, PhD, DSc, Leading researcher, Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

Alana R. Bosieva, MD, PhD, Research Fellow, Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Assistant of the Department of Oncology and X-Ray Radiology named after V. P. Kharchenko, Medical Institute of PFUR, Moscow, Russia, e-mail: ms.bosieva@mail.ru

Sergey V. Medvedev, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Neuroradiology, Radiation Therapy Day Hospital, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

Dzerassa R. Ortabaeva, oncologist of the polyclinic department, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

Elena N. Slavnova, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Oncocytology, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

Victoria S. Surkova, Pathologist, Pathology Department, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

Kseniya M. Petrunina, Radiologist, Department of Radiation Diagnostics, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ghareeb E. R., Bhargava R., Vargo J. A., Florea A. V., Beriwal S. Primary and radiation-induced breast angiosarcoma : clinicopathologic predictors of outcomes and the impact of adjuvant radiation therapy // *Am J Clin Oncol.* 2016 ; 39 (5) : 463–467.
2. Smith T. L., Morris C. G., Mendenhall N. P. Angiosarcoma after breast-conserving therapy : long-term disease control and late effects with hyperfractionated accelerated re-irradiation (HART) // *Acta Oncol.* 2014 ; 53 (2) : 235–241.
3. Fujisawa Y., Yoshino K., Kadono T., Miyagawa T., Nakamura Y. Fujimoto M. Chemoradiotherapy with taxane is superior to conventional surgery and radiotherapy in the management of cutaneous angiosarcoma : a multicentre, retrospective study // *Br J Dermatol.* 2014 ; 171 (6) : 1493–1500.
4. Bonito F., de Almeida Cerejeira D., Dahlstedt-Ferreira C., Oliveira Coelho H., Rosas R. Radiationinduced angiosarcoma of the breast : A review // *Breast J.* 2019 ; 00 : 1–6. <https://doi.org/10.1111/tbj.13504>.

5. Колядина И. В., Кометова В. В., Бикеев Ю. В. и др. Радиоиндуцированная ангиосаркома молочной железы : особенности диагностики и лечения (описание клинического случая и данные литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2020 ; 16 (2) : 38–43.
6. Seinen J. M., Styring E., Verstappen V. et al. Radiation-associated angiosarcoma after breast cancer : high recurrence rate and poor survival despite surgical treatment with R0 resection // Ann Surg Oncol. 2012 ; 19 (8) : 2700–2706.
7. Depla A. L., Scharloo-Karels C. H., de Jong M. et al. Treatment and prognostic factors of radiation-associated angiosarcoma (RAAS) after primary breast cancer : a systematic review. Eur J Cancer. 2014 ; 50 (10) : 1779–1788.
8. Uryvaev A., Moskovitz M., Abdach-Bortnyak R., Hershkovitz D., Fried G. Post-irradiation angiosarcoma of the breast : clinical presentation and outcome in a series of six cases. Breast Cancer Res Treat. 2015 ; 153 (1) : 3–8.
9. Mentzel T., Schildhaus H. U., Palmedo G., Buttner R., Kutzner H. Postradiation cutaneous angiosarcoma after treatment of breast carcinoma is characterized by MYC amplification in contrast to atypical vascular lesions after radiotherapy and control cases : clinicopathological, immunohistochemical and molecular analysis of 66 cases. Mod Pathol. 2012 ; 25 (1) : 75–85.
10. Shah S., Rosa M. Radiation-associated angiosarcoma of the breast : clinical and pathologic features // Arch Pathol Lab Med. – 2016 ; 140 (5) : 477–481.
11. Gutkin Paulina M., Ganjoo Kristen N. ; Lohman Marti ; von Eyben, Rie ; Charville, Gregory W. ; Nazerali, Rahim S. ; Dirbas, Frederick M. ; Horst, Kathleen C. (2020). Angiosarcoma of the Breast // American Journal of Clinical Oncology. – 2020. – doi : 10.1097/coc.0000000000000753.
12. Hindley A. C. Re-irradiation of the Breast for Angiosarcoma // Clinical Oncology, 33 (3), e200. – 2021. doi : 10.1016/j.clon.2020.12.015.
13. Linthorst M. van Geel A. N., Baartman E. A. et al. Effect of a combined surgery, re-irradiation and hyperthermia therapy on local control rate in radio-induced angiosarcoma of the chest wall. Strahlenther // Onkol. 2013 ; 189 (5) : 387–393.
14. Wei Nicholas J. J. ; Crowley Timothy P. ; Ragbir Maniram. Early Breast Angiosarcoma Development After Radiotherapy // Annals of Plastic Surgery. – 2019. – 83 (2), 152–153. doi : 10.1097/sap.0000000000001856.
15. Hung J., Hiniker S. M., Lucas D. R. et al., Sporadic versus radiation-associated angiosarcoma : a comparative clinicopathologic and molecular analysis of 48 cases, Sarcom (9) (2013) 1–5.
16. Feigenberg S. J., Price Mendenhall N., Reith J. D., et al., Angiosarcoma after breastconserving therapy : experience with hyperfractionated radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 52 (3) (2002) 620–626.
17. Verdura V. et al. A new case of radiation-induced breast angiosarcoma // International Journal of Surgery Case Reports. – 2019. – 152–155.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-8

Цитирование: Шакиров Р. Р., Базин И. С., Крашихина Т. В., Текеева А. И., Чернышева Е. С., Лядов К. В. Иммуноопосредованная саркоидозо-подобная реакция на фоне терапии ингибиторами контрольных точек. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (2) : 8.

ИММУНОПОСРЕДОВАННАЯ САРКОИДОЗО-ПОДОБНАЯ РЕАКЦИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Р.Р. Шакиров¹, И.С. Базин^{1,2}, Т.В. Крашихина¹, А.И. Текеева¹, Е.С. Чернышева¹, К.В. Лядов¹

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

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

Аннотация: Применение терапии ингибиторами контрольных точек может сопровождаться развитием иммуноопосредованных осложнений самого различного спектра и степени тяжести. Одним из достаточно редких, но важных по клинической сути, являются иммуноопосредованные саркоидозо-подобные реакции. Данные изменения, за счет рентгенографического появления активных измененных лимфатических узлов или узелков в иных органах, могут быть ложно трактованы как прогрессирование или стабилизация основного онкологического заболевания и, таким образом, повлиять на тактику лечения, приводя к необоснованно ранней отмене терапии или её ненужному продолжению. Ввиду отсутствия на настоящий момент убедительных критериев отличия саркоидозо-подобной реакции и саркоидоза, необходима осведомленность онкологов о возможности подобной реакции для включения ее в дифференциальный диагноз при подозрениях на прогрессирование у пациентов, получающих иммунотерапию ингибиторами контрольных точек.

Ключевые слова: иммунотерапия, нежелательные лекарственные реакции, саркоидоз, ингибиторы контрольных точек

ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия с применением ингибиторов контрольных точек (анти-PD-1/-L1, анти-CTLA-4) в настоящее время широко используется при лечении множества различных онкологических нозологий. В целом, данная терапия обладает достаточно благоприятным профилем токсичности с возможностью коррекции развивающихся осложнений [1,2]. Спектр иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИНЯ) достаточно обширен, и по настоящее время открываются новые, редкие, ранее не описанные реакции, а также уточняется частота встречаемости уже известных. Порой оказывается, что считавшиеся редкими ИНЯ в реальной клинической практике могут оказаться достаточно распространенными. Зачастую они не оказывают значимого воздействия, но могут нести и серьезные последствия, требующие перерыва или отмены лечения и назначения иммуносупрессивной терапии.

К группе достаточно слабо изученных осложнений можно отнести иммуноопосредованные саркоидозо-подобные реакции (ИОСПР; immune-related (или immunotherapy-induced) sarcoidosis-like reactions), являющиеся вариантом лекарственно-индуцированной саркоидозо-подобной реакции (drug-induced sarcoidosis-like reaction, DISR). Лекарственно-индуцированная саркоидозо-подобная реакция — это системная реакция организма с формированием гранулем, которые неотличимы от саркоидоза,

и возникающая во временной взаимосвязи с началом действия препарата, подозреваемого в развитии реакции. Отсутствуют клинические, инструментальные и лабораторные критерии, которые позволили бы достоверно отличать саркоидоз и лекарственно-индуцированную саркоидозо-подобную реакцию. В отличие от саркоидоза, лекарственно-индуцированная реакция часто разрешается после прекращения действия вызывающего её препарата и может развиваться вновь при повторном назначении; пожалуй, это единственный признак, который позволяет различать эти две патологии [3].

Диагностическую сложность в интерпретацию обнаруживаемых изменений вносит то, что сам по себе диагноз саркоидоза не имеет точно установленных критериев и часто ставится методом исключения. Кроме того, имеется большое количество гранулематозных изменений, которые могут имитировать саркоидоз (инфекционные, ревматологические, паранеопластические, лекарственные реакции, факторы окружающей среды, в т. ч. пневмокониозы).

О возникновении как саркоидоза, так и саркоидозо-подобных реакций, обусловленных наличием злокачественной опухоли (в отсутствии лечения), известно давно [4]. Они могут встречаться при солидных опухолях (например, немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак яичка и других) и лимфопролиферативных заболеваниях (например, sarcoidosis — lymphoma syndrome, параллельное течение саркоидоза и лимфомы).



Рисунок 1. Хронология обзорных ПЭТ исследований для оценки динамики внутригрудной лимфаденопатии (ПЭТ-КТ от 12.2019 отсутствует)

Клинические случаи

Считается, что саркоидозо-подобные реакции при злокачественных новообразованиях являются результатом опосредованной Т-клеточной реакции на растворимые опухолевые антигены и продукты, которые могут выделяться опухолевыми клетками или при некрозе опухоли.

Появление подобных узловых изменений является сложным диагностическим моментом, поскольку при отсутствии морфологических данных очень сложно достоверно отличить гранулематозные изменения от метастатических. Представляем вам клиническое наблюдение ИОСПР у пациентки с метастатической меланомой на фоне терапии ингибиторами контрольных точек. Данное явление впервые описано в русскоязычной литературе.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 50 лет, больна с 2019 года, когда обнаружила образование на шее справа. Верифицирована малопигментная меланома. По ПЭТ-КТ от 08.2019 определялся конгломерат шейных лимфоузлов справа IIa–III уровня с повышенной метаболической активностью, размерами 34 × 35 × 45 мм ($SUV_{max} = 12$). Выполнена шейная лимфаденэктомия справа с резекцией грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, тонзиллэктомия справа. Гистологическое заключение: в 2 из 12 лимфоузлов — метастазы малопигментной меланомы. Мутации в генах *BRAF* и *c-kit* не обнаружено.

Начато проведение адъювантной иммунотерапии пембролизумабом. По ПЭТ-КТ от 12.2019 (на рис. 1 не представлено) отмечается появление множественной внутригрудной лимфаденопатии с SUV_{max} до 6. Ввиду вероятного развития прогрессирования процесса до начала действия иммунотерапии, лечение продолжено. При контроле после 5 курсов по ПЭТ-КТ от 02.2020 опре-

деляется дальнейшее увеличение внутригрудных лимфоузлов до 20 × 15 мм с увеличением накопления SUV_{max} до 14,6. В связи с возможным феноменом псевдопрогрессирования, удовлетворительным состоянием пациентки, отсутствием выраженных жалоб, принято решение продолжить проведение терапии с дальнейшей оценкой эффекта.

Проведено суммарно 10 курсов иммунотерапии, после чего — с целью попытки усиления эффекта — с 05.2020 по 07.2020 проведено 4 курса комбинированной анти-CTLA-4/анти-PD-1 терапии по схеме ниволумаб 1 мг/кг + ипилиумаб 3 мг/кг, 1 раз в 3 недели. По данным контрольного обследования (ПЭТ-КТ с 18-ФДГ от 08.2020) отмечается стабилизация процесса по внутригрудной лимфаденопатии. Продолжена иммунотерапия пембролизумабом.

С 08.2020 суммарно было проведено еще 14 курсов. По данным 3 последовательных ПЭТ-КТ на фоне терапии (от 11.2020, 03.2021 и 07.2021) отмечалось сохранение внутригрудной лимфаденопатии с повышенной метаболической активностью, без значимой динамики в размерах и средним уровнем SUV_{max} в интервале 5–10.

Учитывая длительное высокое накопление радиофармпрепарата внутригрудными лимфоузлами, без явной положительной или отрицательной динамики на фоне иммунотерапии (рис. 1), а также отсутствие иных проявлений заболевания, заподозрена ИОСПР на терапию ингибиторами контрольных точек.

Для уточнения генеза повышенной активности внутригрудных лимфоузлов было решено выполнить медиастиноскопию с биопсией. Учитывая имеющуюся по ПЭТ-КТ распространенность и метаболическую активность, опухолевые клетки должны были быть обнаружены почти во всех

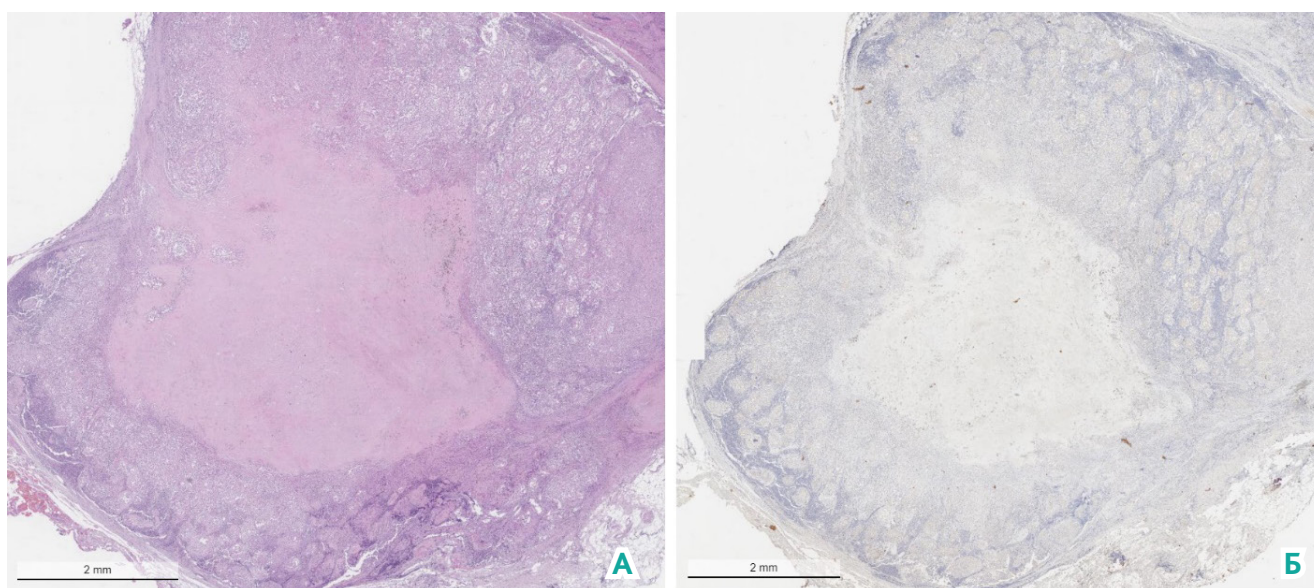


Рисунок 2. Гистологическое исследование. Гранулемы саркоматоидного типа с очагом фибриноидного некроза (А — гематоксилин и эозин, Б — антитела к SOX-10)

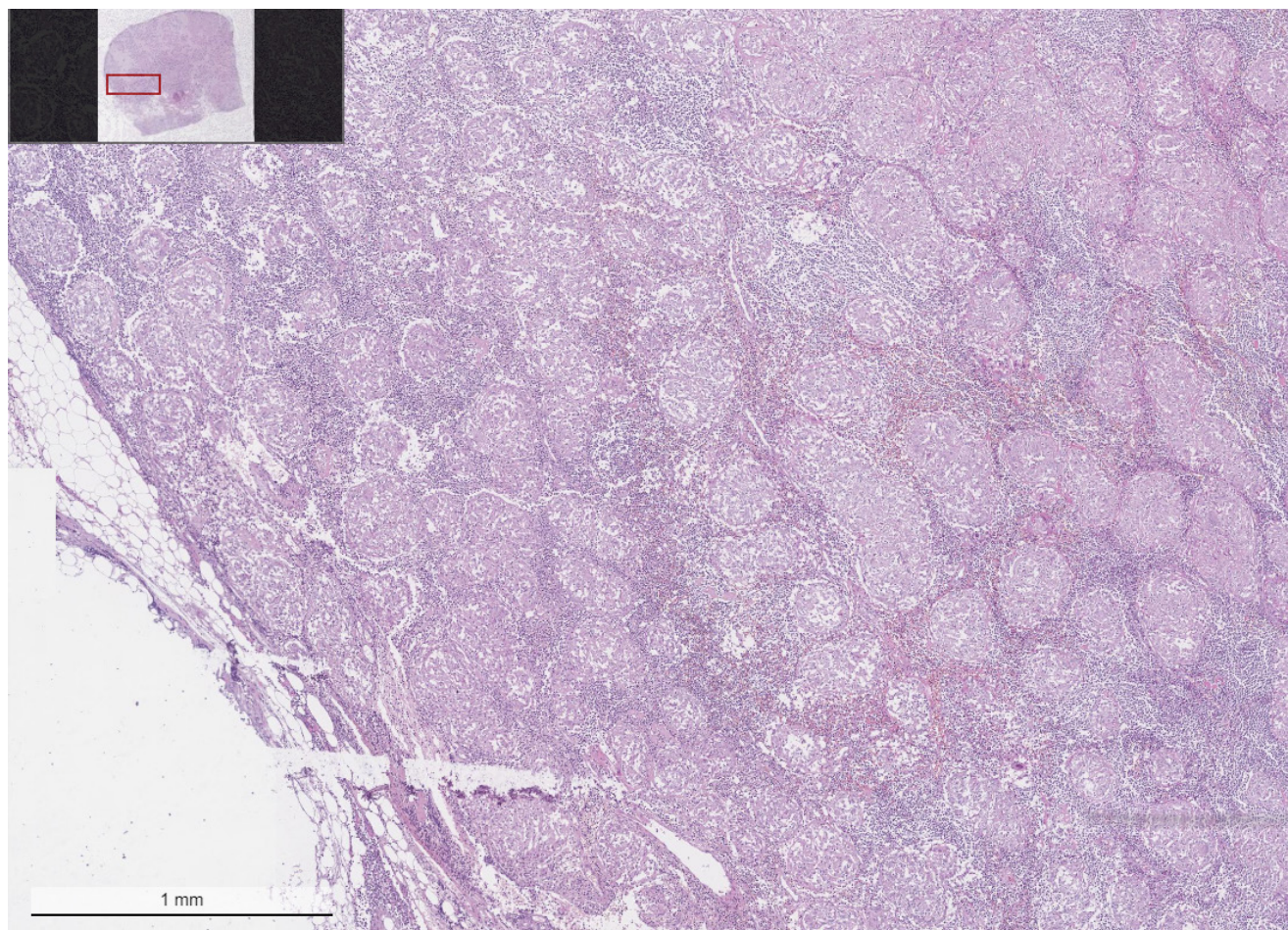


Рисунок 3. Гистологическое исследование. Гранулематозный лимфаденит (гематоксилин и эозин)

лимфатических узлах. При выявлении опухолевых клеток подтверждается стабилизация процесса на фоне иммунотерапии. При отсутствии опухолевых клеток в материале — подтверждается ассоциированная с иммунотерапией саркоидозо-подобная реакция, дальнейшее проведение иммунотерапии не показано.

В июле 2021 года выполнена видеоассистированная торакоскопическая биопсия внутригрудных лимфатических узлов.

По данным гистологического исследования: в пределах исследованного материала, с учетом ИГХ-исследования (с антителами к SOX-10), убедительных данных в пользу метастаза меланомы не выявлено (рис. 2, 3). В лимфатических узлах морфологическая картина соответствует гранулематозному лимфадениту с гранулемами саркоидного типа, что может соответствовать саркоидозу при условии корреляции с клинико-лабораторными данными.

С учетом этого факта лечение ингибиторами контрольных точек было прекращено. Пациентка переведена на динамическое наблюдение. Реакция может сохраняться на ПЭТ-КТ продолжительное время после прекращения лечения, ввиду длительного выведения препарата из организма.

ОБСУЖДЕНИЕ

Широкое внедрение иммунотерапии ингибиторами контрольных точек привело к появлению сообщений о развитии иммуноопосредованных саркоидозо-подобных реакций. Образование гранулематозных изменений может быть не только в лимфатических узлах, но и в легких, коже, паренхиматозных внутренних органах, и даже глазах и костях (что редко встречается при истинном саркоидозе) [5]. Данные изменения могут быть достаточно значимыми, так как появление увеличенных и/или измененных лимфатических узлов или солидных узелковых образований зачастую может быть трактовано как прогрессирование заболевания, на самом деле таковым не являющееся. Это, в свою очередь, может привести к отмене эффективного лекарственного препарата или схемы. В связи с этим к оценке подозрительных лимфатических узлов всегда стоит относиться с пристальным вниманием, так как генез изменений без морфологической верификации достоверно определить невозможно.

Внедрение в рутинную практику позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), значимо расширило возможности онкологов, улучшив поиск локализации первичной опухоли,

Клинические случаи

Клинические случаи

возможности стадирования, оценку эффективности лечебного процесса. Однако больший объем получаемых данных зачастую несет риски возможной неверной трактовки имеющейся информации, так как повышенное накопление РФП может быть различного генеза. Лимфатические узлы, особенно шейные и внутригрудные, зачастую сами имеют достаточно высокий SUV ввиду их функции как коллекторов лимфооттока от органов, часто подверженных инфицированию или внешнему воздействию (ЛОР органы, лимфоидное кольцо Пирогова – Вальдейра, одонтогенные причины, респираторные заболевания, экзогенные раздражающие экологические факторы, физиологические причины) [6]. Имеющиеся изменения на ПЭТ-КТ могут быть ложно-положительно трактованы как метастатические, особенно если онкологические пациенты составляют основу практики (как в случае с ПЭТ-КТ, редко используемого вне онкологии в РФ) [7,8]. Описаны случаи саркоидоза

на фоне асбестоза, принимаемого за злокачественное новообразование по данным ПЭТ-КТ с 18-ФДГ, ввиду высокого накопления РФП лимфоузлами с SUVmax до 25 (например, у пожарных и парамедиков, работавших при ликвидации последствий разрушения Всемирного Торгового Центра (WTC) 11.09.2001, так называемый WTC-ассоциированный асбестоз) [9].

Все это дополнительно осложняет работу онколога и требует тщательной оценки инструментальных изменений для установления подтвержденного прогрессирования заболевания (iCPD). Важно соотносить инструментальные данные и клиническое течение, и при спорных случаях всегда стараться проводить морфологическую верификацию. Необходимо включать в дифференциальный диагноз ИОСПР при подозрениях на прогрессирование у пациентов, получающих иммунотерапию ингибиторами контрольных точек.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ренат Р. Шакиров, врач-онколог отделения онкологии №1 ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

Игорь С. Базин, д. м. н., ведущий научный сотрудник, химиотерапевтическое отделение №2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Татьяна В. Крашихина, заведующая отделением онкологии №1, ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

Асият И. Текеева, врач-онколог отделения онкологии №1, ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

Екатерина С. Чернышева, к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

Константин В. Лядов, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-8

For citation: Shakirov R. R., Bazin I. S., Krashikhina T. V., Tekeeva A. I., Chernysheva E. S., Lyadov K. V. Checkpoint inhibitor-induced immune-related sarcoidosis-like reaction. Malignant Tumors. ; 13 (2) : 8 (In Russ.).

CHECKPOINT INHIBITOR-INDUCED IMMUNE-RELATED SARCOIDOSIS-LIKE REACTION

R. R. Shakirov¹, I. S. Bazin^{1,2}, T. V. Krashikhina¹, A. I. Tekeeva¹, E. S. Chernysheva¹, K. V. Lyadov¹

¹ Moscow Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

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

Abstract: Immune checkpoint inhibitors are associated with a wide spectrum of immune-related adverse events (AE) of different severity. Immune-related sarcoidosis-like reactions are relatively rare but clinically important AEs. These abnormalities, due to the appearance of active pathological lymph nodes or nodules in other organs on radiographs, can be falsely interpreted as tumor progression or stabilization and thus affect treatment strategy, leading to unreasonably early therapy discontinuation or its unnecessary continuation. So far there were no convincing criteria for differentia-

tion between sarcoidosis-like reaction and sarcoidosis, oncologist should be aware of this reaction and include it in the differential diagnosis in patient with suspected disease progression who are treated with immune checkpoint inhibitors.

Key words: immunotherapy, adverse drug reactions, sarcoidosis, checkpoint inhibitors

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Renat R. Shakirov, oncologist, Oncology Department No. 1, Moscow Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

Igor S. Basin, MD, PhD, DSc, Senior Research Scientist, Chemotherapy Department, No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Tatiana V. Krashikhina, Head of the Oncology Department No. 1, Moscow Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

Asiiat I. Tekееva, oncologist, Oncology Department No. 1, Moscow Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

Ekaterina S. Chernysheva, MD, PhD, Deputy Physician-in-Chief for Medicine, Moscow Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

Konstantin V. Lyadov, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Physician-in-Chief, Moscow Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Martins F., Sofiya L., Sykietis G.P., Lamine F., Maillard M., Fraga M., Shabafrouz K. et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors : epidemiology, management and surveillance // *Nat. Rev. Clin. Oncol*, 2019, том 16 № 9, стр. 563–580.
2. Wang D.Y., Salem J. – E., Cohen J.V., Chandra S., Menzer C., Ye F. et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors : A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncol*, 2018, том 4, № 12. стр. 1721–1728.
3. Chopra A., Nautiyal A., Kalkanis A., Judson M.A. Drug-Induced Sarcoidosis-Like Reactions // *Chest*, 2018, том Sep 154 (3), стр. 664–677.
4. El Jammal T., Pavic M., Gerfaud-Valentin M., Jamilloux Y., Sève P. Sarcoidosis and Cancer : A Complex Relationship // *Front. Med.*, 2020, том 7, статья 594118.
5. Jespersen H., Bjursten S., Ny L., Levin M. Checkpoint inhibitor-induced sarcoid reaction mimicking bone metastases // *Lancet Oncol.*, 2018, том 19 (6) : e327.
6. Purohit B. S., Ailianou A., Dulguerov N., Becker C. D., Ratib O., Becker M. FDG-PET / CT pitfalls in oncological head and neck imaging // *Insights Imaging*, 2014, том 5, стр. 585–602.
7. Takamochi K., Yoshida J., Murakami K., Niho S., Ishii G., Nishimura M. et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients // *Lung Cancer*, 2004, том 47 (2), стр. 235–242.
8. Krüger S., Buck A.K., Mottaghy F.M., Pauls S., Schelzig H., Hombach V. et al. Use of integrated FDG-PET / CT in sarcoidosis // *Clin. Imaging*, 2008, том 32 (4), стр. 269–273.
9. Ammar A., Zahia E., Bali, Daniel S. et al. Sarcoidosis-Like Granulomatous Lymphadenopathy Mistaken for Neoplastic Disease on Positron Emission Tomography // *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.*, 2019, том 7, стр. 1–3.



malignanttumours.org