

Том 13 № 3 • 2023

malignanttumours.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

- 5 Комментарий к публикации: Яргунин С.А. и соавт. «Динамика изменений тумор-ассоциированных макрофагов у пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от способа хирургического лечения». Злокачественные опухоли 2023; 13 (2):2
- 8 Комментарии к публикации: Хакимов Г.А., Хакимова Г.Г., Садуллаев Ж.Б., Хакимов А.М., Мусурмонов Х.У. «Успешное хирургическое лечение герминогенной опухоли средостения на фоне химиорезистентности». Злокачественные опухоли 2023

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 11 Прогностическая роль белков PD-L1 и P53 при плоскоклеточной карциноме ротоглотки в зависимости от статуса вируса папилломы человека
- 20 Фармакоэкономическая оценка программы ускоренного выздоровления и кровосбережения при расширенно-комбинированных операциях на органах малого таза

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 29 Возможности де-эскалации неоадъювантной терапии у больных с HER2-позитивным раком молочной железы
- 37 Клиническое значение альтераций MET при НМРЛ и современные возможности лекарственной терапии
- 49 Хирургическое лечение рецидивной внутрипеченочной холангиокарциномы (систематический обзор литературы)
- 56 Выбор лечения химиорефрактерного рака толстой кишки

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 64 Успешное хирургическое лечение герминогенной опухоли средостения на фоне химиорезистентности
- 72 Паранеопластическая мозжечковая дегенерация после паллиативной терапии рака эндометрия: клинический случай



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 №3 • 2023

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.В. Болотина, д. м. н., доцент РАН, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала 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. Деньгина, к. м. н., ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

А.Н. Жигулев, к. м. н., ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия

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

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

Р.А. Зуков, проф., КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия

Е.В. Карабина, ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула, Россия

П.В. Кононец, к. м. н., НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

В.М. Моисеенко, проф., член-корр. РАН, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

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

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

Р.В. Орлова, проф., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

А.В. Петровский, д. 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

С.А. Проценко, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Г.А. Раскин, д. м. н., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

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

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

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

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

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

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

М.В. Черных, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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 #3 • 2023

DOI: 10.18027/2224-5057

EDITORIAL COUNCIL

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

L. Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Prof., Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

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

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

A. N. Zhigulev, MD, PhD, Perm Regional Oncology Center, Perm, 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

R. A. Zukov, MD, PhD, DSc, Prof., Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A. I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia

E. V. Karabina, ul. Regional Oncology Center, Tula, Russia

P. V. Kononets, MD, PhD, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

V. M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov, St. Petersburg, Russia

F. V. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov, 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, ity Clinical Oncology Center, St. Petersburg, Russia

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

I. A. Pokataev, MD, PhD, DSc, City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia

S. A. Protsenko, MD, PhD, DSc, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

G. A. Raskin, MD, PhD, DSc, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

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

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

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

S. A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Prof., N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

A. S. Tjulandina, MD, PhD, DSc, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

M. Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, Kom-munarka Moscow Medical and Surgical Center, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

M. V. Chernykh, MD, PhD, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 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. Petersburg hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

I. V. Samoylenko, MD, PhD, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

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

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

O. P. Trofimova, MD, PhD, DSc, Prof., N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

M. Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

S. V. Khokhlova, MD, PhD, DSc, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia

K. V. Shishin, MD, PhD, DSc, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

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

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

Письмо в редакцию

- 5 Комментарий к публикации Яргунина С.А. и соавт. «Динамика изменений тумор-ассоциированных макрофагов у пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от способа хирургического лечения»
- 8 Комментарии к публикации Хакимова Г.А. и соавт. «Успешное хирургическое лечение герминогенной опухоли средостения на фоне химиорезистентности»

Собственные исследования

- 11 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ БЕЛКОВ *PD-L1* И *P53* ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЕ РОТОГЛОТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА
Д.Ш. Полатова, М.С. Гильдиева, А.Ю. Мадаминов, А.В. Савкин, Д.С. Складов
- 20 ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ И КРОВОСБЕРЕЖЕНИЯ ПРИ РАСШИРЕННО-КОМБИНИРОВАННЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА
В.К. Лядов, М.Р. Гарипов, А.Н. Москаленко, Д.О. Корнев, Д.В. Феоктистов, В.Г. Полушкин, А.Ю. Буланов, Р.Т. Аюпов, В.Н. Галкин

Обзоры и аналитика

- 29 ВОЗМОЖНОСТИ ДЕ-ЭСКАЛАЦИИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С HER2-ПОЗИТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Т.И. Дешкина, Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, П.В. Голубев, И.Э. Габуня, М.С. Рубан, А.А. Феденко, А.Д. Каприн
- 37 КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АЛЬТЕРАЦИЙ МЕТ ПРИ НМРЛ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ
С.А. Смолин, Л.Г. Жукова, А.В. Смолин, Д.Н. Бубенко, К.С. Гречухина
- 49 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВНОЙ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Н.Н. Брицкая, Д.В. Фисенко, М.Г. Ефанов
- 56 ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ ХИМИОРЕФРАКТЕРНОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ
М.С. Чепорова, С.В. Чепоров, А.А. Трякин

Клинические случаи

- 64 УСПЕШНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕРМИНОГЕННОЙ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ НА ФОНЕ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
Г.А. Хакимов, Г.Г. Хакимова
- 72 ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ МОЗЖЕЧКОВАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ ПОСЛЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
А.Б. Шишкин, В.В. Богомолов, И.В. Рыков, М.Ф. Баллюзек, Д.Д. Шидакова

CONTENTS

Letter to the Editor

- 5 Commentary on the publication of Yargunin S.A. et al. "Dynamics of changes in tumor-associated macrophages in patients with primary skin melanoma depending on the method of surgical treatment"
- 8 Comments on the publication of Khakimov G. A. et al. "Successful surgical treatment of chemoresistant mediastinal germ cell tumor"

Own Research

- 11 PROGNOSTIC ROLE OF *PD-L1* AND *P53* PROTEINS IN OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA DEPENDING ON THE STATUS OF THE HUMAN PAPILLOMA VIRUS
D.Sh. Polatova, M.S. Gildieva, A.Yu. Madaminov, A.V. Savkin, D.S. Sklyarov
- 20 PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF THE ACCELERATED RECOVERY AND BLOOD SAVING PROGRAM IN EXTENDED COMBINED OPERATIONS ON THE PELVIC ORGANS
V.K. Lyadov, M.R. Garipov, A.N. Moskalenko, D.O. Kornev, D.V. Feoktistov, V.G. Polushkin, A.Yu. Bulanov, R.T. Ayupov, V.N. Galkin

Reviews & Analysis

- 29 DE-ESCALATION OF NEOADJUVANT THERAPY AS AN OPTION FOR PATIENTS WITH HER2-POSITIVE BREAST CANCER
T.I. Deshkina, L.V. Bolotina, A.L. Kornieckaja, P.V. Golubev, I.E. Gabuniya, M.S. Ruban A.A. Fedenko, A.D. Kaprin
- 37 HIPEC AND PIPAC FOR GASTRIC CANCER: TECHNIQUE AND COMPARISON OF EFFICACY. LITERATURE REVIEW
S.V. Osminin, F.P. Vetshev, L.M. Phakadze, G.A. Radzhabova, A.I. Salpagarova
- 49 SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA (SYSTEMATIC REVIEW)
N.N. Britskaya, D.V. Fisenko, M.G. Efanov
- 56 THE CHOICE OF TREATMENT FOR CHEMOREFRATORY COLON CANCER
M.S. Cheporova, S.V. Cheporov, A.A. Tryakin

Clinical Notes

- 64 SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT OF CHEMORESISTANT MEDIASTINAL GERM CELL TUMOR
G.A. Khakimov, G.G. Khakimova
- 72 PARANEOPLASTIC CEREBELLAR DEGENERATION IN A PATIENT WITH METASTATIC ENDOMETRIAL CANCER DEVELOPED AFTER TWO CYCLES OF PALLIATIVE CHEMOTHERAPY: A CLINICAL CASE
A.B. Shishkin, V.V. Bogomolov, I.V. Rikov, M.F. Balluzek, D.D. Shidakova

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-5-7

КОММЕНТАРИЙ К ПУБЛИКАЦИИ**Яргунин С.А. и соавт. «Динамика изменений опухолеассоциированных макрофагов у пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от способа хирургического лечения».**

Злокачественные опухоли 2023 (том 13), #2, стр. 12–28

Публикация дорогих коллег адресована уходящему корням в свое далекое прошлое вопросу хирургических отступов и, как следствие, способов закрытия дефектов при меланоме кожи. Действительно, опубликованные ранее серии клинических наблюдений, когда метастазы меланомы (и некоторых других видов рака) возникали в послеоперационных рубцах имели несколько объяснений (включая замедление/нарушение лимфооттока внутри кожи, равно как и выделение молекул адгезии в процессе формирования рубца и т. д.). Однако отличить локальный рецидив от транзитных метастазов подчас бывает настолько непросто, что это сподвигло некоторых наших коллег уделить этому особое внимание [1,2]. Биология самой болезни, нежели способ закрытия раны, похоже, предопределяет вероятности к скорей локальному, региональному или отдаленному метастазированию [3,4]. Равно как и исследователи второй половины 20 века, исследователи в 21 веке, на наш взгляд, допускают несколько методологических упущений.

Что нас заставляет отнестись к выводам авторов с осторожностью или даже отчасти не согласиться с ними.

1. Присутствие в данной работе пациентов с 0 стадией (т. е. с меланомой *in situ*) существенным образом не добавляет мощности исследованию, поскольку, как это хорошо известно, у пациентов с Tis (за исключением, пожалуй, злокачественного лентигино — LMM, но информации о доле пациентов с LMM в публикации мы не находим) стремительно малый потенциал к возникновению рецидивов, регионарных или отдаленных метастазов. В этой связи стандартный рекомендуемый отступ для этих новообразований составляет 5 мм (кроме LMM и особых локализаций вроде лица или пальцев, где должна быть применена хирургия с тотальным интраоперационным морфологическим контролем всех краев резекции). В этой связи казуистически редко такой небольшой отступ потребует чего-то большего, чем линейное закрытие раны.
2. К сожалению, авторы не приводят сведений о среднем диаметре самих удаленных новообразований или образовавшихся дефектов, но делают вывод, что линейное закрытие ВСЕГДА дает большее натяжение тканей, чем перемещение лоскутов. В этой связи было бы логичным предположить, что отсутствие натяжения в целом

приведет к наилучшим результатам, и свободная кожная пластика или вторичное заживление должно бы давать наилучшие результаты — тем не менее, убедительных сведений, подкрепляющих эту идею, мы не находим. На примере нашего центра, за три года (с 2020 по 2022 гг.) мы отмечали довольно низкую частоту рецидивов после адекватного хирургического и, при необходимости, адъювантного лекарственного лечения меланомы кожи: локальные рецидивы — 1%, регионарные рецидивы — 3,3%, отдаленные — 1,9% (данные были представлены К.А. Барышниковым на конференции ежегодной конференции Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ 2023» 19.05.2023 [5]).

3. Хорошо известно, что на БРВ и ОВ оказывают мощное влияние как характеристики первичной опухоли (толщина по Бреслоу, изъязвление), так и состояние регионарных лимфоузлов. В данной работе состояние регионарных лимфоузлов, наличие или отсутствие в них микрометастазов игнорируется как мощный и независимый фактор, влияющий на БРВ и ОВ. Иначе говоря, можем ли мы быть уверены, что пациенты, отнесенные авторами к стадии 0-IIA, в реальности не должны быть хотя бы частично классифицированы как стадия IIIA-IIIC?
4. Дополнительные факторы, оказывающие влияние на БРВ и ОВ при первичной меланоме толщиной до 4 мм, включают локализацию первичной опухоли, возраст и пол пациента (локализация первичной меланомы на коже туловища, а также головы и шеи является значимым фактором неблагоприятного прогноза, по сравнению с локализацией на коже конечностей, достоверно коррелируя со снижением показателей выживаемости; также отмечено, что у пациентов мужского пола прогноз хуже (также справедливо для пациентов пожилого возраста), чем у пациентов женского пола) [6]. В обсуждаемой статье, к сожалению, не указано распределение пациентов в группы по полу и возрасту, при этом в опытную группу (с пластическим замещением дефекта тканей) было включено 27 пациентов с локализацией МК на конечностях и 34 пациента с локализацией МК на коже туловища, по сравнению с 12 пациентами с локализацией МК на конечностях и 41 пациента с локализацией МК на коже туловища

в группе с линейным ушиванием послеоперационной раны, соответственно, уже исходно группы были не сбалансированы по значимым факторам прогноза в пользу опытной группы.

5. Данные авторов статьи по 3-летней безрецидивной выживаемости пациентов с меланомой ранних стадий (0-IIA с относительно высокой долей 0-IA стадий меланомы, 72,9%) приближаются к таковым в исследовании KN716 (66,5%) для пациентов с меланомой IIB стадии, не получавших адъювантную терапию, и уступают показателям выживаемости пациентов с меланомой кожи IIB стадии, которые получали адъювантное лечение (79,7%) [7], что еще раз наталкивает нас на мысль о присутствии в подгруппе пациентов с худшими прогностическими характеристиками (микрометастазами в сигнальных лимфоузлах?), чем те, которые мы ожидаем в когорте ранних меланом.
6. Авторы также не приводят в работе сценариев последующего прогрессирования (локальный рецидив, регионарный рецидив, отдаленные метастазы), что не позволяет в полной мере оценить роль локального лечения для пациентов с указанными стадиями заболевания.
7. В данной работе проведен анализ плотности опухолеассоциированных макрофагов в 111 образцах первичной МК и 12 образцах опухолевой ткани (из локальных рецидивов и лимфоузлов с метастазами без указания сроков развития и частоты локальных рецидивов и регионарного метастазирования). Не вполне ясным остается утверждение авторов, как заживление послеоперационной раны после линейного или пластического закрытия дефекта кожи после удаления первичной опухоли впоследствии может влиять на частоту метастатического поражения регионарных лимфоузлов. Также обращает на себя внимание небольшое количество проанализированных образцов опухоли при прогрессировании, это лишь 4 в опытной и 8 в контрольной группах, на основании которых делаются последовательные предположения и выводы о влиянии способа закрытия послеоперационной раны на опухоль-ассоциированные макрофаги и опосредованно — на БРВ и ОВ у пациентов с МК, что несколько преждевременно для нерандомизированного исследования на небольшом количестве пациентов в несбалансированных по факторам прогноза группах.

Завершая наш комментарий, мы хотели бы привести цитату из работы двадцатилетней давности известного

американского патолога Бернарда Акермана: «На протяжении многих лет «широкое и глубокое иссечение» меланомы было стандартным хирургическим лечением и означало иссечение 5,0 см нормальной кожи вокруг меланомы и клетчатки под ней до подлежащей фасции. Тот факт, что этот метод был нелогичным и травматичным, встречал необычайное равнодушие со стороны патологов и не вызывал вообще никакого сопротивления со стороны хирургов на протяжении многих лет, которые, тем не менее, за прошедшие десятилетия очень медленно сузили границы удаления в соответствии с ритуальной формулой мистических чисел, таких как 4,0 см, 3,0 см, 2,5 см и 1,0 см. Текущее направление медицинской мысли явно направлено на рациональный подход, который не предполагает никакого числа, а только полное иссечение, выполняемое на основе клинической оценки хирурга и подтверждения или опровержения этого суждения путем оценки хирургических границ иссечения грамотным врачом-патоморфологом» [8].

Итак, меланомы кожи — это не «горизонтальная» болезнь, где «размах» хирургического отступа может иметь позитивное значение; прогноз при инвазивной меланоме кожи определяется ее «вертикальными» размерами и, по всей видимости, молекулярно-генетическими свойствами (для примера — 31-GEP [9]).

Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала, а именно толщины опухоли. В настоящее время для улучшения отдаленных результатов лечения и профилактики рецидивов опухоли при уже установленной стадии рекомендуется выполнять следующие отступы:

- 0,5 см для меланомы *in situ*;
- 1 см при толщине опухоли по Бреслоу ≤ 2 мм;
- 2 см при толщине опухоли > 2 мм.

В этой связи для определения толщины опухоли на первом этапе использовать эксцизионную биопсию пигментного образования с отступом от видимого края пигментной опухоли не более 0,5 см. В случае подтверждения диагноза меланомы кожи рубец после биопсии иссекается с большим отступом в сроки 4–8 нед. В случае инвазивной меланомы толщиной более 0,8 мм по Бреслоу (или pT1b) пациентам рекомендуется выполнять также и биопсию сторожевого лимфатического узла с целью правильного определения стадии заболевания, прогноза течения заболевания и определения показаний к адъювантной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. MacCormack MA, Cohen LM, Rogers GS : Local melanoma recurrence : a clarification of terminology. *Dermatol Surg* 2004, 30 (12 Pt 2) : 1533–1538.
2. Heenan PJ, Ghaznawie M : The pathogenesis of local recurrence of melanoma at the primary excision site. *Br J Plast Surg* 1999, 52 (3) : 209–213.

3. Kelly JW, Sagebiel RW, Calderon W, Murillo L, Dakin RL, Blois MS : The frequency of local recurrence and micro-satellites as a guide to reexcision margins for cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 1984, 200 (6) : 759–763.
4. Bittar PG, Bittar JM, Etzkorn JR, Brewer JD, Aizman L, Shin TM, Sobanko JF, Higgins HW, Giordano CN, Cohen JV et al : Systematic review and meta-analysis of local recurrence rates of head and neck cutaneous melanomas after wide local excision, Mohs micrographic surgery, or staged excision. *J Am Acad Dermatol* 2021, 85 (3) : 681–692.
5. Барышников КА : Иссечение послеоперационных рубцов при меланоме кожи: можем ли мы отказаться от традиций?. In : Ежегодная конференция Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ 2023» 2013 ; Москва : НО «Ассоциации специалистов по проблемам меланомы»; 2013.
6. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM et al : Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients : validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001, 19 (16) : 3622–3634.
7. Ascierto PA, Khattak MA, Merino LdlC, Vecchio MD, Rutkowski P, Spagnolo F, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, Kirkwood JMM, Robert C et al : Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma : Final analysis of distant metastasis-free survival in the phase 3 KEYNOTE-716 study. *Journal of Clinical Oncology* 2023, 41 (17_suppl) : LBA9505-LBA9505.
8. Ackerman AB : Mythology and numerology in the sphere of melanoma. *Cancer* 2000, 88 (3) : 491–496.
9. Gastman BR, Gerami P, Kurley SJ, Cook RW, Leachman S, Vetto JT : Identification of patients at risk of metastasis using a prognostic 31-gene expression profile in subpopulations of melanoma patients with favorable outcomes by standard criteria. *J Am Acad Dermatol* 2019, 80 (1) : 149–157 e144.

Н. Н. Петенко, А. О. Кузьменко, И. В. Самойленко

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

Автор для связи:

к. м. н. Наталия Николаевна Петенко,
n.petenko@ronc.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-8-10

КОММЕНТАРИИ К ПУБЛИКАЦИИ

Хахимов Г.А., Хаимова Г.Г. «Успешное хирургическое лечение герминогенной опухоли средостения на фоне химиорезистентности»

Злокачественные опухоли 2023 (том 13), #3, стр. 64–71

Уважаемый Дмитрий Александрович, с удовольствием прочитали статью Хахимова Г.А. и соавт. «Успешное хирургическое лечение герминогенной опухоли средостения на фоне химиорезистентности», недавно опубликованную в журнале «Злокачественные опухоли». Большое уважение вызывает целеустремленность коллег и желание сделать все возможное и невозможное для того, чтобы дать пациенту шансы победить болезнь и вернуться к полноценной жизни, особенно в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения.

Злокачественные герминогенные опухоли, особенно первичной медиастинальной локализации, являются редкими злокачественными новообразованиями, их истинная частота встречаемости в России и странах СНГ неизвестна [1]. Несеминозные внегонадные медиастинальные герминогенные опухоли демонстрируют агрессивное течение (ведущее к поздней диагностике), быстрое развитие лекарственной резистентности и низкую (по сравнению с тестикулярной локализацией аналогичных опухолей) выживаемость пациентов. Уникальные особенности клинического течения этого заболевания часто могут быть причиной значительных затруднений при принятии решений в процессе лечения.

В обсуждаемой публикации приводится клинический случай лечения пациента 1997 года рождения, которому в августе 2021 года был поставлен диагноз несеминозной герминогенной опухоли средостения, исходный размер новообразования был расценен как 115х120х200 мм, а 17 сентября 2021 года по результатам биопсии диагноз был верифицирован морфологически (несеминозная герминогенная опухоль смешанного строения), что подтверждается концентрацией опухолевых маркеров от 29.09.2021 (АФП 3372 МЕ/мл, В-ХГЧ 1499 МЕ/мл, ЛДГ 1036 МЕ/л). В качестве первой линии химиотерапии пациенту проведено 3 курса химиотерапии по схеме PEI (цисплатин + этопозид + ифосфамид в стандартных терапевтических дозах) с 05 октября по 30 ноября 2021 года.

После химиотерапии отмечено «прогрессирование» опухолевого процесса, что послужило причиной отказа от продолжения противоопухолевой терапии: по данным КТ от 08.12.2021 выявлен рост размеров новообразования до 169х128х256 мм, при этом данных о кинетике опухолевых маркеров в статье не приводится, но известно,

что 08.02.2022 концентрация АФП составляла 1150 МЕ/мл, В-ХГЧ 1560 мМЕ/мл, а ЛДГ — 310 МЕ/л. До февраля 2022 года пациент находился без лечения, но 05.02.2022 в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью, был госпитализирован в онкологическое учреждение, где работают уважаемые авторы обсуждаемой публикации. 09.02.2022 пациенту был выполнен хирургический этап лечения — удаление опухоли средостения, анатомическая резекция 1, 2 и 3 сегментов левого легкого. Вес удаленного макропрепарата составил 6,6 кг, послеоперационный период протекал без осложнений. При плановом морфологическом исследовании была выявлена жизнеспособная герминогенная опухоль, представленная «незрелой» тератомой и элементами семиномы. После пациент был оставлен под динамическое наблюдение. Представлены сведения о динамике концентрации опухолевых маркеров:

- От 10.02.2022 — АФП 147 МЕ/мл, В-ХГЧ 92 мМЕ/мл, ЛДГ 31 МЕ/л;
- От 27.08.2022 — АФП 56 МЕ/мл, В-ХГЧ 65 мМЕ/мл, ЛДГ 44 МЕ/л;
- От 28.11.2022 — АФП 43 МЕ/мл, В-ХГЧ 71 мМЕ/мл, ЛДГ 48 МЕ/л.

Здесь хочется еще раз сделать акцент на высокий уровень хирургического мастерства коллег, принимавших участие в лечении данного пациента, что позволило — без тяжелых послеоперационных осложнений — выполнить радикальное хирургическое вмешательство пациенту с выраженной местной распространенностью опухоли средостения. Не вызывает сомнений тот факт, что на момент принятия решения о хирургическом вмешательстве размеры первичной опухоли и выраженность ассоциированных с ней симптомов определили наличие жизненных показаний для выполнения хирургического вмешательства. В то же время, с онкологических позиций и современных представлений об оптимальной тактике лечения таких пациентов считаем необходимым высказать определенные опасения и сомнения в отношении некоторых аспектов выбранной лечебной тактики.

1. **Выполнение биопсии опухоли:** в большинстве случаев при наличии опухоли в переднем средостении дифференциальный диагноз проводится между образованиями тимуса, щитовидной железы, герминогенной

опухолью, лимфомами, и факт повышенной концентрации опухолевых маркеров позволяет высказаться однозначно о наличии у пациента несеминомной герминогенной опухоли (что и было выявлено в данном случае) — это позволило бы ускорить начало проведения химиотерапии без выполнения дополнительных инвазивных процедур [3];

2. **Выбор режима лекарственного лечения:** высокая чувствительность распространенных герминогенных опухолей к химиотерапии имеет как очевидные преимущества (быстрый клинический ответ на проводимую терапию), так и недостатки (риск развития синдрома лизиса опухоли и связанных с ним нежелательных явлений — кровотечение, острое почечное повреждение, инфекционные осложнения). В связи с этим выглядит логичным проведение первого курса химиотерапии пациентам в «стабилизирующем» режиме EP с неудовлетворительным соматическим статусом, осложнениями опухолевого процесса [3,4].
3. **Отсутствие адекватного контроля концентрации опухолевых маркеров на фоне химиотерапии:** именно оценка динамики концентрации опухолевых маркеров на фоне проведения химиотерапии позволяет наиболее точно оценить адекватность ответа герминогенной опухоли на химиотерапию, особенно в тех ситуациях, когда в опухоли есть тератомный компонент [2];
4. **Отказ от проведения химиотерапии при выявленном росте первичной опухоли** естественным образом «вытекает» из пункта 3: уникальная особенность злокачественных герминогенных опухолей — существование феномена «растущей зрелой тератомы», появление или увеличение в размерах опухолевых узлов на фоне снижающихся или нормальных опухолевых маркеров. Наиболее вероятно, что в данной клинической ситуации «прогрессирование» опухолевого процесса было обусловлено именно этим редким, но хорошо описанным феноменом [5–7]. Что позволяет сделать нам такое предположение? Несмотря на отсутствие адекватного контроля концентрации опухолевых маркеров в процессе лечения, их уровень от 29.09.2021 (единственная известная точка до начала химиотерапии) был выше, чем уровень от 08.02.2022 (непосредственно перед

оперативным вмешательством). Соответственно, если бы рост опухолевой массы был вызван прогрессирующим, т. е. экспансивным ростом злокачественных клеток, это бы неизбежно привело к росту концентрации опухолевых маркеров. Этого отмечено не было. Соответственно, можно с достаточной степенью уверенности предположить, что речь в данном случае идет не о первичной резистентности опухоли к платиносодержащей химиотерапии, но о классической манифестации синдрома растущей зрелой тератомы, необоснованном отказе от проведения химиотерапии и, как следствие, недолеченности пациента. Принимая во внимание тот факт, что пациент относится к группе неблагоприятного прогноза (согласно классификации IGCCCG), стандартным подходом является проведение четырех курсов ХТ с последующей радиологической оценкой.

5. **Отказ от проведения химиотерапии после оперативного вмешательства:** удаление основного массива опухоли привело к быстрому и выраженному снижению концентрации опухолевых маркеров в плазме крови, однако их персистирующий (растущий?) уровень перед операцией, а также результат последующего планового гистологического исследования явно указывали на жизнеспособность опухоли [4]. Соответственно, особенно в контексте неадекватной предшествующей терапии, это должно было определить показания к проведению послеоперационной химиотерапии — в режиме BEP или TIP [3].
6. **С высокой вероятностью у пациента уже есть прогрессирование основного заболевания в настоящее время:** постепенный рост концентрации опухолевых маркеров от 08.2022, 11.2022 указывает на случившийся факт прогрессирования опухолевого процесса — что определяет дальнейший неблагоприятный онкологический прогноз данного пациента.

Низкая частота встречаемости герминогенных опухолей и особенности клинического течения определяют трудности выбора оптимальной лечебной тактики, что приводит к ошибкам в принятии решений и выраженному ухудшению отдаленных результатов лечения. Считаем необходимым привлечение внимания к проблеме лечения распространенных герминогенных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова, Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
2. Feldman D. R. State-of-the-Art Management of Germ Cell Tumors // American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2018. № 38. С. 319–323.
3. Fizazi K. [и др.]. Viable Malignant Cells After Primary Chemotherapy for Disseminated Nonseminomatous Germ Cell Tumors : Prognostic Factors and Role of Postsurgery Chemotherapy—Results From an International Study Group // Journal of Clinical Oncology. 2001. № 10 (19). С. 2647–2657.

4. Fizazi K. [и др.]. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT) : results of the sCR2 international study // *Annals of Oncology*. 2008. № 2 (19). С. 259–264.
5. Hsieh M. [и др.]. A case series and literature review on 98 pediatric patients of germ cell tumor developing growing teratoma syndrome // *Cancer Medicine*. 2023. № 12 (12). С. 13256–13269.
6. Logothetis C. J. [и др.]. The growing teratoma syndrome // *Cancer*. 1982. № 8 (50). С. 1629–1635.
7. Smithers D. W. MATURATION IN HUMAN TUMOURS // *The Lancet*. 1969. № 7627 (294). С. 949–952.

А. А. Румянцев, М. Ю. Федянин, Э. Р. Израелян, С. А. Тюляндин
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для связи:
к. м. н. Румянцев Алексей Александрович
alexeymma@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-11-19

Цитирование: Полатова Д. Ш., Гильдиева М. С., Мадаминов А. Ю., Савкин А. В., Скляров Д. С. Прогностическая роль белков PD-L1 и p53 при плоскоклеточной карциноме ротоглотки в зависимости от статуса вируса папилломы человека. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3, стр. 11–19.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ БЕЛКОВ PD-L1 И P53 ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЕ РОТОГЛОТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Д. Ш. Полатова^{1,2}, М. С. Гильдиева², А. Ю. Мадаминов¹, А. В. Савкин¹, Д. С. Скляров¹

¹ Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, Ташкент

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Республика Узбекистан, Ташкент

Введение: Рост случаев ВПЧ-ассоциированной плоскоклеточной карциномы ротоглотки (ПККР), а также появление у 20–25% пациентов с ВПЧ + ПККР рецидивов в течение 3 лет вызвало интерес к исследованию ВПЧ статуса таких больных. Это стало мощным стимулом широкого использования биомаркеров. В связи с этим для выявления пациентов с высоким риском рецидива и смерти необходимо использование различных прогностических маркеров.

Методы: В исследование были включены 62 пациента с ПККР T1–4N0–3M0 (7-е издание, AJCC), пролеченных в 2015–2020 годах в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии и в Ташкентском и Самаркандском городских филиалах. Было изучено прогностическое значение белков PD-L1 и p53 при ПККР с учетом ВПЧ статуса. Кроме того, была проанализирована взаимосвязь между PD-L1, p53 и статусом ВПЧ, а также влияние их на выживаемость пациентов с ПККР.

Результаты: Положительный ВПЧ статус вместе с высокой экспрессией PD-L1 незначительно улучшают показатели общей выживаемости пациентов по сравнению с отсутствием ВПЧ ($p = 0,261$). Мутантный тип белка p53 имеет отрицательную корреляцию с ВПЧ статусом и снижает время дожития ($p < 0,001$). Дикий тип p53 встречается у небольшого числа больных, он демонстрирует положительную корреляцию со статусом ВПЧ и является предиктором, снижающим риск смерти ($p = 0,01$).

Заключение: Положительный ВПЧ статус не всегда является надежным предиктором при стратификации риска развития опухоли для больных ПККР, поскольку для повышения ценности прогностических предикторов кроме ВПЧ статуса необходимо идентифицировать дополнительные факторы, взаимосвязанные с развитием ПККР.

Ключевые слова: плоскоклеточная карцинома ротоглотки, вирус папилломы человека, экспрессия белка, p16^{INK4a}, PD-L1, p53

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на цифровизацию и технологическое развитие медицины, наряду с изменениями окружающей среды, старением населения и изменением образа жизни человека, наблюдается резкий рост некоторых видов рака. Согласно классификации Международного агентства по изучению рака одним из наиболее распространенных факторов, вызывающих рак, является вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого риска [1]. ВПЧ высокого риска привел к резкому росту заболеваемости плоскоклеточной карциномы ротоглотки (ПККР) в последние десятилетия XX века [2,3]. В глобальном масштабе частота встречаемости больных с ВПЧ ассоциированным ПККР (ВПЧ + ПККР) в 2021 году составляла около 33%, однако распространенность данной патологии значительно варьирует в зави-

симости от географического региона, с оценками от 0% на юге Индии до 85% в Ливане [4]. По заболеваемости раком ротоглотки Республика Узбекистан занимает 7-е место среди стран Азии, стандартизованные по возрасту показатели на 100 тыс. населения по мировому стандарту составляют 0,92, а смертность 0,60 соответственно [5]. Разработанные вакцины являются профилактическими и не могут защитить очень большое количество людей от канцерогенного вируса, в том случае если многие уже инфицированы или находятся в группе риска серьезного заболевания. Однако, несмотря на наличие вакцин против наиболее распространенных типов ВПЧ, бремя опухолей, связанных с этим вирусом, все еще далеко от устойчивого снижения [6].

Согласно данным ряда авторов, 75–80% пациентов с ВПЧ + ПККР живут в течении пяти лет после постановки

Собственные исследования

диагноза, большинство пациентов с ВПЧ отрицательным ПККР (ВПЧ- ПККР) имеют плохой прогноз, и только меньше 50% пациентов доживают до этого срока [7].

В то время, когда растет число случаев заболевания и наблюдаются положительные исходы болезни у пациентов с ВПЧ + ПККР, выявление статуса ВПЧ стало мощным и широко используемым маркером [8,9]. Кроме того, у почти 25% пациентов ВПЧ + ПККР обнаруживаются рецидивы в течение 3 лет с экспансией невосприимчивого клона опухолевых клеток к лечению [10]. Наиболее существенным препятствием для выявления пациентов с высоким риском рецидива и смерти является отсутствие клинически используемых прогностических маркеров.

Целью нашего исследования явилось изучение молекулярно-клинических особенностей плоскоклеточной карциномы ротоглотки с помощью иммуногистохимической оценки экспрессии белков PD-L1¹ и p53 в зависимости от наличия косвенного биомаркера — вируса папилломы человека p16^{INK4A} — и влияния идентифицированных белков на клиническое течение и прогноз болезни.

МЕТОДЫ

В наше ретроспективное исследование вошли 62 пациента с ПККР T1–4N0–3M0 (7-е издание Американского объединенного комитета по раку, AJCC), пролеченных в 2015–2020 годах в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии и его филиалах, расположенных в двух крупных городах Узбекистана (Ташкент и Самарканд). Первоначально были проанализированы данные 114 пациентов с гистологическим подтверждением ПККР. Из этих пациентов для дальнейшего более глубокого анализа были отобраны 62 пациента имеющих архивный гистологический материал, соответствующий требованиям иммуногистохимии и критериям исследования.

Критериями включения в исследование являлись гистологически подтвержденная плоскоклеточная карцинома, опухоли, располагающиеся только в ротоглотке (небная миндалина, основание языка, мягкое небо, боковая стенка, задняя стенка), отсутствие отдаленных метастазов при установлении диагноза, пациенты, получившие противоопухолевую терапию и пациенты старше 18 лет.

Была создана база данных всех собранных случаев ПККР с использованием ведомственных реестров рака и медицинских карт пациентов в соответствии с методологическими требованиями.

Исследование было одобрено протокольным решением научного Совета учреждения, поскольку архивный опухолевой материал использовался для иммуногистохимического анализа в соответствии с местными этическими требованиями.

Всем ретроспективно отобраным пациентам (n = 62) был проведен ИГХ анализ на наличие белка p16^{INK4A}, PD-L1 и p53 в образцах опухолевой ткани, фиксированных формалином и залитых в парафин (ФФЗП).

В настоящем исследовании ИГХ анализ белка p16^{INK4A} был единственным тестом для установления статуса ВПЧ у пациентов с ПККР, который интерпретировался в соответствии с рекомендациями Коллегии американских патологоанатомов [11]. Отсутствие или локальное окрашивание белка p16^{INK4A}, а также наличие < 70% окрашенных опухолевых клеток в образцах считали ВПЧ-отрицательными, если ≥ 70% опухолевых клеток демонстрировали сильное и диффузное ядерное и цитоплазматическое окрашивание, то они считались ВПЧ-положительными. Для определения повышенной экспрессии белка p16^{INK4A} был использован ИГХ тест CINtec® Histology в соответствии с инструкциями производителя (Ventana Medical Systems, Inc.), содержащий первичные моноклональные мышиные антитела клона Е6Н4, которые оптимально подходят для использования в системе Ventana BenchMark в сочетании с комплектом OptiView DAB IHC Detection Kit. Однако наличие повышенной экспрессии p16^{INK4A} само по себе не может быть надежным предиктором при ПККР. Поэтому с целью выявления дополнительных предикторов, влияющих на исход ПККР, оценивали интенсивность экспрессии белков PD-L1 и p53 с учетом ВПЧ статуса, которые также участвуют в канцерогенной трансформации и дальнейшем прогрессировании ПККР.

Экспрессию PD-L1 оценивали с использованием кроличьих моноклональных антител клона SP263 (Ventana Medical Systems, Inc.) на автоматическом иммуногисто-стейнере Ventana BenchMark по стандартным протоколам в образцах ФФЗП. Уровень экспрессии PD-L1 оценивали по доле положительно окрашенных опухолевых клеток (TPS, tumor proportion score), демонстрирующих частичное линейное или полное круговое окрашивание мембраны. Результаты ИГХ анализа PD-L1 оценивали, как положительные, если окрашенные опухолевые клетки составляли TPS ≥ 1%. В соответствии с количествами окрашенных опухолевых клеток уровень белка PD-L1 классифицирован как отрицательный — TPS 0–0,9% (PD-L1-O), низкий — TPS 1–9% (PD-L1-H), средний — TPS 10–29% (PD-L1-C), высокий — TPS 30–49% (PD-L1-B) и очень высокий — TPS ≥ 50% (PD-L1-OB). При определении экспрессии белка p53 в опухолевых образцах ФФЗП были использованы моноклональные мышиные антитела клона Bp53–11 (Ventana Medical Systems, Inc.) на той же автоматизированной системе для проведения иммуногистохимических реакций Ventana BenchMark. Первичные антитела клона Bp53–11, детерминируют как мутантный тип белка, так и дикий тип ядерного белка p53 (Tissue Diagnostics Product Catalog 2021, Roche Diagnostics). Пороговым значением положительной экспрессии мутантного типа p53 было установлено окрашивание ядер ≥ 10% опухолевых клеток. В зависимости от количественной оценки окрашенных клеток уровень мутантного белка p53 был классифицирован как отрица-

¹ Лиганд запрограммированной смерти 1 (PD-L1, Programmed death-ligand 1)

тельный — при 0–9% ($p53^M-O$), низкий — 10–29% ($p53^M-H$), средний — 30–49% ($p53^M-C$), высокий — 50–79% ($p53^M-B$) и очень высокий — $\geq 80\%$ ($p53^M-OB$), аналогичная оценка была для дикого типа ($p53^A$).

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS Statistics version 26.0 под управлением пользовательской операционной системы Windows 10. Мы использовали корреляцию Пирсона (r -коэффициент Пирсона) для оценки взаимосвязи между экспрессией белков PD-L1, p53 и ВПЧ статусом. При сравнительном анализе средних значений применялся t -критерий Стьюдента для выборок. Для описания кривых выживания использовали метод Каплана-Мейера, а различия между группами были проверены на значимость с использованием логарифмического рангового критерия. Общая выживаемость определялась с момента первоначального установления диагноза до даты смерти от любой причины. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса использовалась для оценки влияния переменных на общую выживаемость. Также, оценивали отношение рисков и 95% доверительный интервал. Значение p менее 0,05 считался статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 62 пациентов с ПКР 35 (56,5%) человек были мужчины и 27 (43,5%) женщин, при этом соотношение между ними составило 1,3:1. На первом этапе данного исследования все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 28 (45,2%) пациентов, у которых было установлено наличие ВПЧ (ВПЧ + ПКР), а остальные 34 (54,8%) были без вирусной персистенции и оценены как ВПЧ- ПКР (2 группа).

Данные, представленные в табл. 1, показывают, что средний возраст пациентов в ВПЧ + группе составляет 47,3 года, несколько ниже по сравнению с пациентами общей группы (53,8 лет) и ВПЧ- 2-й группы (59,2; $p < 0,001$).

У 50% пациентов 1 группы ВПЧ +, первичные опухоли соответствовали начальным стадиям T1 и T2, а у большинства пациентов общей группы и во 2 группе (ВПЧ-) были зафиксированы продвинутое стадии T3 и T4 (в 71% и 88,2% случаев соответственно; $p < 0,001$). Распределение по стадиям (TNM 7-е издание, AJCC) показало, что в 1 группе 24 (85,7%) пациента ВПЧ + имели продвинутое стадии (III + IV), во 2 группе 32 пациента ВПЧ- (94,1%) и 56 пациентов общей группы (90,3%, $p = 0,061$) также имели стадии III и IV.

Пересмотр стадий болезни по классификации TNM 8-го издания (AJCC, 2018) привело к увеличению доли пациентов с ранними стадиями (I + II) почти в 5 раз в общей группе, что составило 45,1%, а у 92,8% пациентов из 1 группы с ВПЧ + в 6,5 раз. У пациентов из группы 2 с ВПЧ- изменения не были обнаружены ($p < 0,001$).

В зависимости от ВПЧ статуса локализация опухоли в анатомических отделах ротоглотки различалась между группами. В отличие от других групп у 92,8% (26) пациентов из группы ВПЧ + опухоли локализовались в небной миндалине и основании языка ($p < 0,001$). Опухоли, исходящие из небной миндалины и основания языка богатые лимфоидной тканью, были включены в тонзиллярную группу, а опухоли, развившиеся из мягкого неба, боковых и задних стенок, не вошли в тонзиллярную группу. Рис. 1 демонстрирует, что у пациентов, не связанных с ВПЧ инфекцией, частота не тонзиллярных опухолей значительно выше, чем у пациентов в других группах.

Более чем у половины пациентов общей группы (37, или 59,7%) выявлена положительная экспрессия белка PD-L1, а в остальных случаях (25, или 40,3%) — отрицательная. Общая частота экспрессии PD-L1 существенно не отличалась между группами, разделенными по статусу ВПЧ и результаты были статистически не значимы ($p = 0,882$).

Уровень белка $p53^M$ (мутантный тип) имел незначительные отличия. Положительная экспрессия была выявлена у 28 (45,2%) пациентов, отрицательная — у 34 (54,8%) пациентов общей группы. Во 2 ВПЧ- группе $p53^M$ был выявлен у 27 (79,4%) пациентов, а отсутствие $p53^M$ у 7 (20,6%). У пациентов 1 группы с ВПЧ + $p53^M$ был идентифицирован как исключение, только в 1 случае (3,6%; $p < 0,001$). У пациентов из общей группы положительная экспрессия белка $p53^A$ (дикий тип) была выявлена только у 5 (8,1%), все эти 5 пациентов относятся к 1 группе ВПЧ +. У остальных 57 (91,9%) пациентов общей группы экспрессия $p53^A$ не выявлялась (негативные паттерны), у пациентов 2 группы ВПЧ- присутствие этого белка также не идентифицировано ($p = 0,01$).

Наши результаты иммуногистохимического анализа показали, что распределение пациентов в зависимости от уровней экспрессии белков PD-L1 и p53 по группам, белки с уровнями PD-L1-B и PD-L1-OB в основном были обнаружены в ВПЧ- группе, а PD-L1-H и PD-L1-C в ВПЧ + группе ($p = 0,254$). В отношении экспрессии белка $p53^M$ многие паттерны (27, или 79,4%) с положительными экспрессиями $p53^M$ относятся к ВПЧ- группе, больше всего

Таблица 1. Распределение пациентов по группам связанные с возрастными показателями.

Группа	Частота (%)	Средний возраст (95% ДИ*)	СО†	Минимум	Максимум
ВПЧ «+»	28 (45,2)	47,3 (42,1–52,4)	13,3	24	77
ВПЧ «-»	34 (54,8)	59,2 (55,1–63,3)	11,7	34	79
Общая	62 (100,0)	53,8 (50,3–57,2)	13,7	24	79

*доверительный интервал;

†стандартное отклонение

Собственные исследования

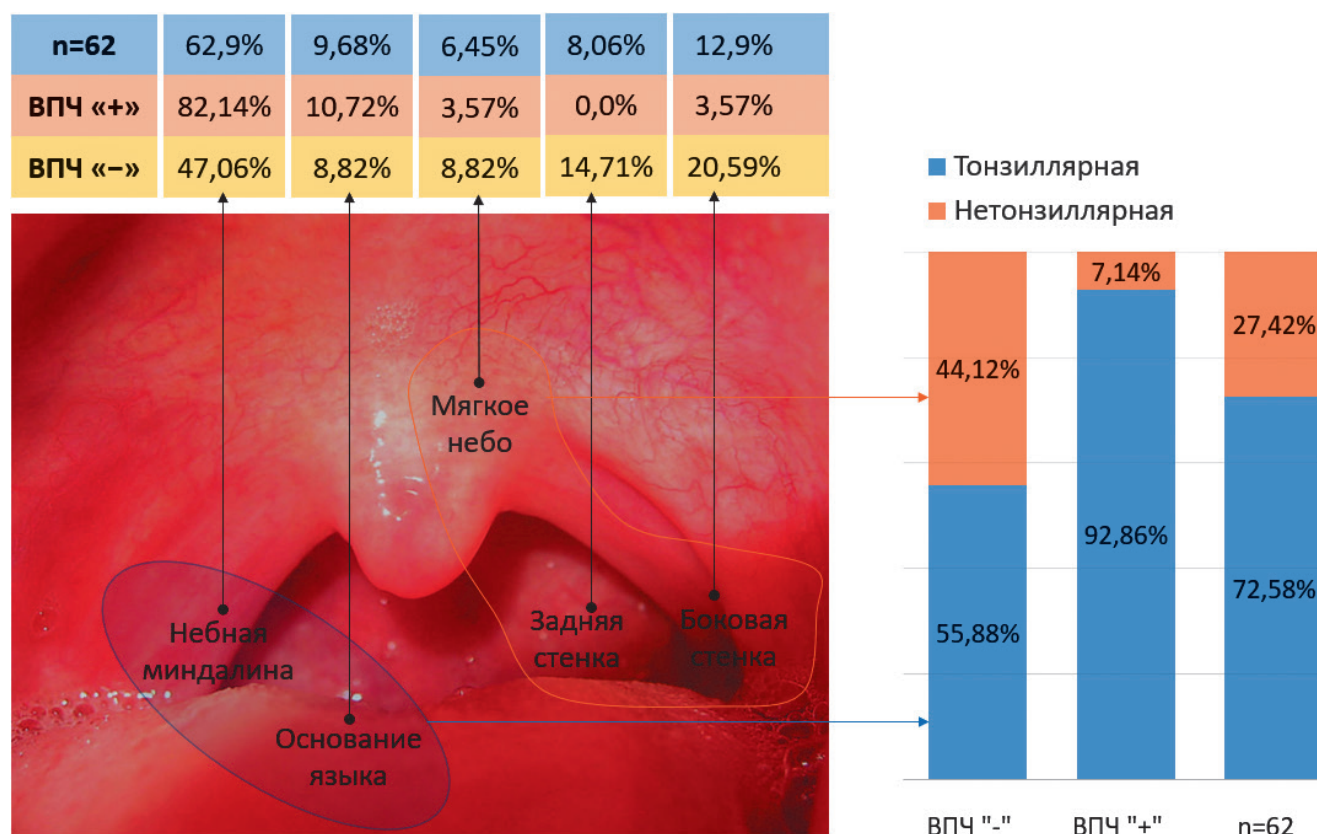


Рисунок 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от локализации первичной опухоли по анатомическим частям ротоглотки.

из них имели $p53^M$ -В (12, 35,29%) и $p53^M$ -ОВ (7, 20,59%) ($p < 0,001$). Из 5 (8,1%) положительных $p53^A$, 4 (6,5%) были $p53^A$ -Н и 1 (1,6%) $p53^A$ -С, все они относятся к ВПЧ + группе, напротив, в ВПЧ- группе $p53^A$ не идентифицирован ($p = 0,015$).

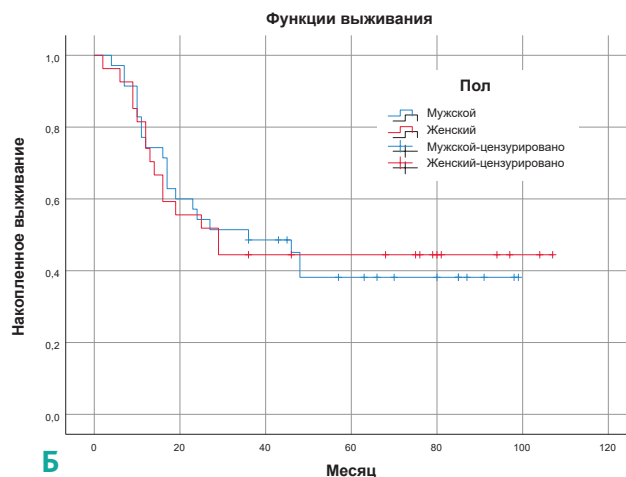
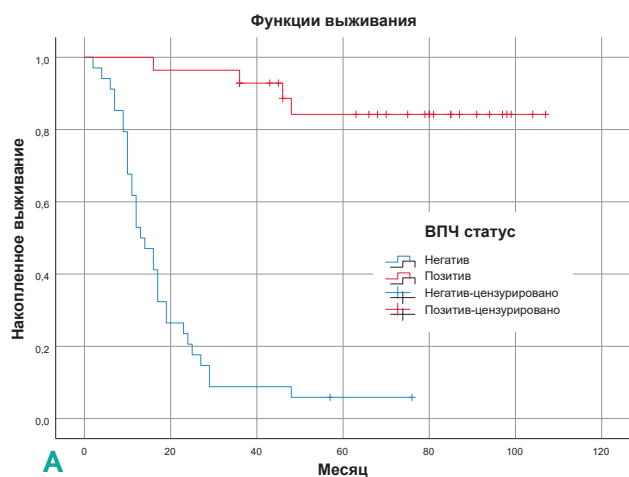
В исследовании применен метод корреляции по Пирсону (r — коэффициент Пирсона) для оценки взаимосвязи между молекулярными предикторами ($PD-L1$, $p53^M$, $p53^A$) и ВПЧ статусом. По результатам оценки выявлено, что между ВПЧ статусом и $PD-L1$ практически не было значительной взаимосвязи ($r = 0,019$; $p = 0,882$), но с дифференциальной экспрессией имеется слабая отрицательная корреляция ($r = -0,147$; $p = 0,254$). Мы также стремились

изучить взаимосвязь между ВПЧ статусом, $p53^M$ и $p53^A$ (табл. 2). При оценке выявлено, что между $p53^M$ и ВПЧ статусом была обнаружена очень сильная отрицательная корреляция с высокой статистической достоверности ($r = -0,758$; $p < 0,001$), а между $p53^A$ — умеренная положительная корреляция ($r = 0,326$; $p = 0,01$). Когда корреляции между предикторами анализировались без учета ВПЧ статуса, $PD-L1$ имел слабую положительную корреляцию со всеми другими переменными, в то время как $p53^M$ имеет низкую отрицательную корреляцию с $p53^A$ ($r = -0,269$, $p = 0,035$). При корреляционном анализе с участием $p53^A$ обнаружена совершенно иная закономерность, имеющая отрицательную корреляцию со всеми факторами, кроме

Таблица 2. Корреляционный анализ между ВПЧ статусом и молекулярными маркерами.

Переменные	Корреляция	ВПЧ статус	PD-L1	p53mut	p53wild
ВПЧ	Коэффициент	1	0,019	-0,758	0,326
	p-значение		0,882	< 0,001	0,010
PD-L1	Коэффициент	0,019	1	0,019	0,123
	p-значение	0,882		0,882	0,342
p53mut	Коэффициент	-0,758	0,019	1	-0,269
	p-значение	< 0,001	0,882		0,035
p53wild	Коэффициент	0,326	0,123	-0,269	1
	p-значение	0,010	0,342	0,035	

Собственные исследования



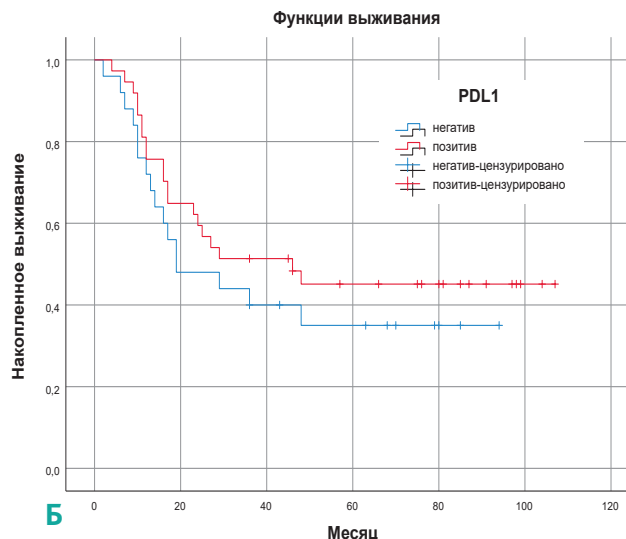
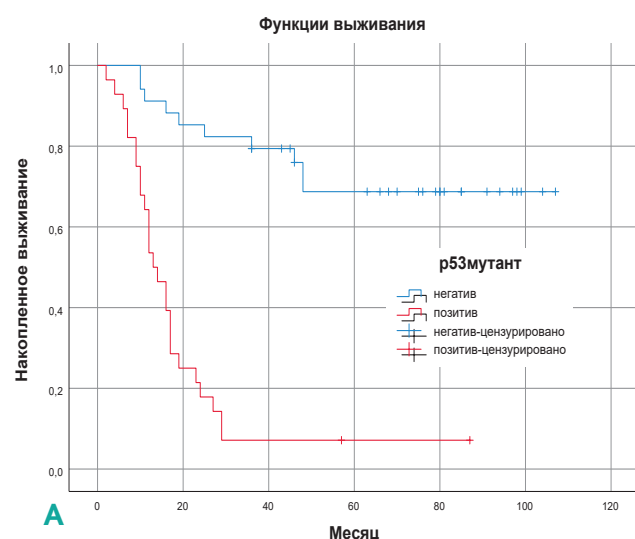
Группа	Медиана (месяц)	ДЛВ (%)	KP	OP	95% ДИ	p
Мужчины	36	57,2	-0,034	0,967	0,498-1,876	0,921
Женщины	29	55,6				
ВПЧ «+»	НД	96,4	-2,933	0,053	0,018-0,156	< 0,001
ВПЧ «-»	13	23,5				

Рисунок 2. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от пола (А) и ВПЧ статуса (Б).

PD-L1. По результатам этого анализа ВПЧ статус и $p53^A$ можно рассматривать как защитные факторы.

Анализ выживаемости пациентов показал, что медиана общей выживаемости (МОВ) у мужчин 36 месяцев (95% ДИ 14,2–57,8) против 29 месяцев у женщин (95% ДИ 12,1–45,9),

однако к концу наблюдения кривая становится несколько выше в женской популяции ($p = 0,092$) (рис. 2А). Дихотомическое распределение пациентов по ВПЧ статусу привело к резкой разнице в показателях выживаемости между группами, так как МОВ у пациентов группы ВПЧ + намного



Группа	Медиана (месяц)	ДЛВ (%)	KP	OP	95% ДИ	p
PD-L1 «-»	19	48%	-0,3	0,741	0,384-1,431	0,372
PD-L1 «+»	46	60,5%				
p53mut «-»	НД	85,3%	2,067	7,901	3,653-17,09	< 0,001
p53mut «+»	13	21,4%				

Рисунок 3. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от экспрессии PD-L1 (А) и $p53^M$ (Б).

Собственные исследования

улучшена по сравнению с ВПЧ- (медиана не достигнута (МНД), двухлетняя выживаемость (ДЛВ) 96,4% против МОВ 13 месяца, ДЛВ 23,5%, $p < 0,001$) (рис. 2Б). Кроме того, для изучения зависимости времени дожития от независимых переменных и предположения прогнозирования риска наступления новых события для наблюдаемых пациентов применен метод регрессии Кокса. Если обратить внимание на рис. 3, то становится ясно, что ВПЧ статус и пол пациентов имеют отрицательные показатели коэффициента регрессии, но риск наступления смерти наиболее выше в гендерном факторе по сравнению со ВПЧ статусом (0,967 против 0,053).

В общей популяции пациенты с положительной экспрессией PD-L1 имеют немного более длительное время выживания, чем пациенты с отрицательной экспрессией ($p = 0,364$) (рис. 3А), однако пациенты с положительной экспрессией p53^M демонстрируют худшие показатели выживаемости по сравнению с отрицательными ($p < 0,001$) (рис. 3Б). Установлено, что p53^M является доминантным фактором риска с отрицательным влиянием на выживаемость пациентов (KR = 2,067, OR = 7,901 [95% ДИ 3,653–17,090], $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании изучалось прогностическое значение белков PD-L1 и p53 при ПКР с учетом ВПЧ статуса. Кроме того, была проанализирована взаимосвязь между PD-L1, p53 и статусом ВПЧ, а также влияние их на выживаемость пациентов. Данные анализа показывают, что двойная положительность ВПЧ статуса с PD-L1 улучшают показатели общей выживаемости по сравнению с их отрицательностью ($p = 0,261$). Если интерпретировать по уровням экспрессии PD-L1, то его низкие и средние уровни снижают риск смерти пациентов, и они часто встречаются в ВПЧ-положительной группе, при этом высокие и очень высокие уровни повышают риск смерти и больше всего принадлежат к ВПЧ-отрицательной группе ($p = 0,019$). Во всех случаях наблюдалась отрицательная корреляция между белком p53^M и ВПЧ статусом, которые оценивались как противодействующие факторы ($p < 0,001$). Только в ВПЧ-отрицательной группе отрицательная экспрессия p53^M приводила к незначительному продлению жизни пациентов по сравнению с положительной ($p < 0,001$). Высокие и очень высокие уровни экспрессии белка p53^M сокращают время выживания пациентов в большей степени, чем низкие и средние уровни. Хотя белок p53^A выявляется у небольшого числа пациентов, он показывает положительную корреляцию со ВПЧ статусом как сильного защитного фактора, снижающего риск смерти ($p = 0,01$).

PD-L1 представляет собой трансмембранный белок, обнаруживаемый в опухолевых и стромальных клетках при воспалительных состояниях, который действует как протонкогенный фактор в раковых клетках, которые связываются с корецептором PD-1, обнаруженным на цитотоксических Т-клетках. Этот комплекс PD-1/PD-L1 ингибирует иммунный противоопухолевый ответ и инактиви-

рует Т-клетки, что позволяет раковым клеткам уклоняться от иммунологического ответа, активируя сигнальные пути пролиферации и выживания [12]. Персистирующая вирусная инфекция или характерное микроокружение опухоли провоцирует истощение действия цитотоксических Т-клеток за счет усиления экспрессии коингибиторного лиганда для избегания от иммунной системы [13]. Высокие уровни экспрессии PD-L1 могут свидетельствовать о высокой патогенности опухолевых клеток, иммуносупрессивном микроокружении или интенсивной Т-клеточной атаке, вооруженной рецептором PD-1. Новейшее открытие того, что блокирование пути PD-L1/PD-1 усиливает эффективность Т-лимфоцитов, и собственная иммунная система организма может распознавать неоантигены и инициировать адаптивный ответ против опухолевых клеток, привело к укреплению противоопухолевой терапии и стало захватывающим направлением в борьбе с карциномами [14].

По данным авторов примерно 60–70% мутаций TP53 в основном являются миссенс в одном аллеле с подавлением второго аллеля из-за потери гетерозиготности [15]. Остальная группа (30–40%) не подвергается потерям гетерозиготности, сохраняя аллель TP53 дикого типа [16]. Кроме того, многие мутации гена TP53 приводят к усилению онкогенной функции, которая может усиливать прогрессирование опухоли, метастатический потенциал и/или устойчивость к лекарствам при сверхэкспрессии белка p53^M, даже подавляет активность p53^A в клетках (доминантно-негативный механизм) [16,17]. В отличие от наиболее часто встречающихся миссенс-мутаций гена TP53, делеция или нонсенс мутации часто приводит к удалению или незавершенного трансляции белка p53 за счет остаточной транскрипционной активностью [18]. Таким образом, модулирование котрансляционного фолдинга во время синтеза, обеспечивает формирование незрелой нативной структуры белка p53. Такое формирование молекулярно некорректных полипептидных цепей может привести к потере специфических сайтов связывания с антителами при иммуногистохимическом окрашивании. На основании результатов нашего исследования и приведенных выше данных следует подчеркнуть, что отсутствие экспрессии белка p53^A в ВПЧ-отрицательной группе можно объяснить подавлением неповрежденного аллеля за счет потерь гетерозиготности или усилением онкогенной функции p53^M. Несмотря на деградацию белка p53 под воздействием E6 ВПЧ, дикий вариант белка обнаруживается в небольшом количестве в ВПЧ-положительных паттернах. Редкое возникновение мутаций гена TP53 при ВПЧ + ПКР, обеспечивает сохранения активности p53^A. Более половины пациентов в общей группе (54,8%) не имели мутаций гена TP53, не исключено, что среди них могут быть делеции или нонсенс-мутации, потому что иммуногистохимически идентифицировать этих структурно некорректных фолдинговых белков несколько сложно.

Более длительная выживаемость пациентов с ВПЧ + ПКР по сравнению с ВПЧ- побудила к разработке различных стратегий по деинтенсификации лечения.

Однако ВПЧ + статус не всегда является надежным предиктором при стратификации риска для снижения объема лечения у пациентов ПЖКР. Поэтому, с нашей точки зрения для надежного укрепления ресурса прогностических молекулярных предикторов кроме ВПЧ статуса, необходимо идентифицировать дополнительных указателей канонически взаимосвязанным с развитием ПЖКР. Основываясь на наших результатах, что опухоли которых имеют хорошую вариацию экспрессии молекулярных маркеров: $p16^{INK4a}$ — 70–100% (ВПЧ+) / PD-L1 — 0–30%, TPS/p53^A-позитив/53M-негатив представляют собой идеальную популяцию для испытаний по де-интенсификации, учитывая их чрезвычайно низкий риск смерти и отличную выживаемость, так как в основном они ВПЧ + пациенты. Опухоли, которые обладают плохую вариацию экспрессии молекулярных маркеров: $p16^{INK4a}$ — 0–70%, (ВПЧ-) / PD-L1 — 30–100%, TPS/p53^A-негатив/p53^M-позитив продемонстрируют противоположный результат, и в основном они ВПЧ- пациенты.

Таким образом, в зависимости от уровня интенсивности экспрессия белка PD-L1 с одной стороны, характеризует сбалансированный ответ иммунной системы хозяина, а с другой стороны, может вызывать периферическую иммунотолерантность, что создает условия для опухолевой прогрессии. С другой стороны, нарушение функции белка p53 под воздействием E6 ВПЧ тесно связано с модуляцией контроля клеточного цикла и последующим повышением пролиферативной активности, приводящей к потере стабильности генома, из-за сокращения антрактов точек рестрикции и репарации ДНК. В ВПЧ-инфицированных клетках деградация онкосупрессоров Rb и p53, связанная с ранними белками E6 и E7 ВПЧ, приводит к стабильной активации фактора транскрипции E2F [19], несмотря на высокую активность белка $p16^{INK4a}$ его онкосупрессорные мотивы не реализуются.

В целом, конвергенция нашего относительно нового понимания этиологической связи между ВПЧ и ПЖКР, модуляция клеточного цикла и конспиративного уклонения от иммунного надзора инфицированных клеток

означают, что в ВПЧ + ПЖКР преобладает специфический клиничко-биологический профиль. Хотим отметить собственное понимание, немного отдалившись от темы, чем массивнее интеграция вирусной ДНК с геномом клетки человека, тем пациенты становятся менее чувствительными к лечению и имеют более короткие показатели выживаемости. В каком-то образе это делает заболевания похожими на ВПЧ- тип, даже иногда персистенцию вирусов невозможно определять специальными тестами из-за того, что сборка вирусов утеряна за счет нарушения жизненного цикла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Апостериорные анализы показывают, что клиницисты, занимающиеся лечением ПЖКР, сталкиваются с уникальным набором проблем, учитывая потенциальное неблагоприятное воздействие дефинитивной химиолучевой терапии или хирургических вмешательств на качество жизни пациентов, иногда с появлением непоправимых осложнений. Надежные прогностические маркеры помогают раскрывать уникальные клиничко-молекулярные особенности заболевания, чтобы помочь принять правильное решение в этих сложных клинических обстоятельствах. Идентификация неортодоксального предиктора должна быть сверхнадежной, в противном случае качество компенсируется количеством. ВПЧ + ПЖКР дебютирует обычно в относительно молодом возрасте, с вялотекущей клиникой и высокой чувствительностью на лечение. В этом контексте, надежными защитными предикторами являются положительный статус ВПЧ и дикий тип белка p53, а белок PD-L1 также относится к этой категории только с низкой уверенностью и силой. Мутантный тип белка p53 входит в группу факторов риска и отрицательно влияет на выживаемость пациентов с ПЖКР. Однако, интерпретировать эти выводы следует с осторожностью, так как для предоставления более точных и пространственных выводов необходимы более масштабные исследования.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Джамила Ш. Полатова, д. м. н., заведующая кафедрой онкологии и медицинской радиологии Ташкентского государственного стоматологического института, научный руководитель отделения опухолей опорно-двигательной системы Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Республика Узбекистан, Ташкент, e-mail: polatova.dj@gmail.com

Маргарита С. Гильдиева, д. биол. н., руководитель лаборатории генетики опухолей Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Республика Узбекистан, Ташкент

Ахмад Ю. Мадамин, научный соискатель кафедры онкологии и медицинской радиологии Ташкентского государственного стоматологического института, Республика Узбекистан, Ташкент, e-mail: akhmad.madaminov@inbox.ru

Александр В. Савкин, базовый докторант Ташкентского государственного стоматологического института, Республика Узбекистан, Ташкент

Денис С. Скляров, Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, Ташкент

Собственные исследования

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-11-19

For citation: Polatova D. Sh., Gildieva M. S., Madaminov A. Yu., Savkin A. V., Sklyarov D. S. Prognostic role of *PD-L1* and *p53* proteins in oropharyngeal squamous cell carcinoma depending on the status of the human papilloma virus. *Malignant Tumors*. 2023 ; 13 (3) : 11–19 (In Russ.).

PROGNOSTIC ROLE OF *PD-L1* AND *P53* PROTEINS IN OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA DEPENDING ON THE STATUS OF THE HUMAN PAPILLOMA VIRUS

D. Sh. Polatova^{1,2}, M. S. Gildieva², A. Yu. Madaminov¹, A. V. Savkin¹, D. S. Sklyarov¹

¹ Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

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

Background: At a time lots of cases of HPV associated oropharyngeal squamous cell carcinoma (HPV + OPSCC) are on the rise and excellent outcomes are seen when comparing HPV-OPSCC, identification of HPV status has become a powerful and widely used marker. Despite this, 20–25% of HPV + OPSCC patients relapse within 3 years. The most significant barrier to identifying patients at high risk of relapse and death is the lack of clinically useful prognostic markers.

Methods: The study included 62 patients treated with OPSCC T1–4N0–3M0 (7th edition, AJCC) in 2015–2020 in clinics located in two large cities of Uzbekistan (Tashkent and Samarkand). The study analyzed the prognostic value of *PD-L1* and *p53* proteins in OPSCC, taking into account HPV status. In addition, the relationship between *PD-L1*, *p53* and HPV status was analyzed, as well as their impact on patient survival.

Results: Positive HPV status with positive *PD-L1* expression improves overall survival of patients compared to their negativity ($p = 0.261$). The mutant type of *p53* protein has a negative correlation with HPV status, which reduces survival time ($p < 0.001$). Wild type *p53* is detected in a small number of patients, but it shows a positive correlation with HPV status as a strong protective factor that reduces the risk of death ($p = 0.01$).

Conclusion: Positive HPV status is not always a reliable predictor of risk stratification for patients with OPSCC, because additional indicators associated with the development of OPSCC need to be identified to reinforce the value of predictive predictors other than HPV status.

Keywords: oropharyngeal squamous cell carcinoma, human papillomavirus, protein expression, *p16^{INK4a}*, *PD-L1*, *p53*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Djamila Sh. Polatova, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Oncology and Medical Radiology of the Tashkent State Dental Institute, Scientific Director of the Department of Tumors of the Musculoskeletal System of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Republic of Uzbekistan, Tashkent, e-mail: polatova.dj@gmail.com

Margarita S. Gildieva, DSc biol., Head of the Laboratory of Tumors Genetics, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Akhmad Yu. Madaminov, scientific aspirant, Tashkent State Dental Institute, Department of Oncology and Medical Radiology, Republic of Uzbekistan, Tashkent, e-mail: akhmad.madaminov@inbox.ru

Aleksandr V. Savkin, basic doctoral student, Tashkent State Dental Institute, Department of Oncology and Medical Radiology, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Denis S. Sklyarov, Tashkent State Dental Institute, Department of Oncology and Medical Radiology, Republic of Uzbekistan, Tashkent

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018 : a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 ; 8 (2) : e180–e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
2. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011 ; 29 (32) : 4294–4301. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4596.

3. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 ; 33 (29) : 3235–3242. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6995.
4. Carlander AF, Jakobsen KK, Bendtsen SK, et al. A Contemporary Systematic Review on Repartition of HPV-Positivity in Oropharyngeal Cancer Worldwide. *Viruses*. 2021 ; 13 (7) : 1326. doi: 10.3390/v13071326.
5. Global Cancer Observatory, <https://gco.iarc.fr/>.
6. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, et al. EUROGIN 2014 roadmap : differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer*. 2015 ; 136 (12) : 2752–2760. doi: 10.1002/ijc.29082.
7. Sinha P, Karadaghy OA, Doering MM, Tuuli MG, Jackson RS, Haughey BH. Survival for HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma with surgical versus non-surgical treatment approach : A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2018 ; 86 : 121–131. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.018.
8. Мудунов А. М. Вирус папилломы человека – новый этиологический фактор в развитии рака органов головы и шеи. Проблемы и перспективы их решения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018 ; 17 (5) : 100–105. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105.
9. Беякова Е. Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика и факторы риска ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в России : результаты выборочного исследования. Анализ риска здоровья. 2022 ; 1 : 72–80. doi: 10.21668/health.risk/2022.1.07.
10. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer : epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 ; 19 (5) : 306–327. doi: 10.1038/s41571-022-00603-7.
11. Lewis JS Jr, Beadle B, Bishop JA, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas : Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 ; 142 (5) : 559–597. doi: 10.5858/arpa.2017-0286-CP.
12. Han Y, Liu D, Li L. *PD-1 / PD-L1* pathway : current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 2020 ; 10 (3) : 727–742. Published 2020 Mar 1.
13. Golrokh Mofrad M, Taghizadeh Maleki D, Faghihloo E. The roles of programmed death ligand 1 in virus-associated cancers. *Infect Genet Evol*. 2020 ; 84 : 104368. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104368.
14. Salmaninejad A, Khoramshahi V, Azani A, et al. *PD-1* and cancer : molecular mechanisms and polymorphisms. *Immunogenetics*. 2018 ; 70 (2) : 73–86. doi: 10.1007/s00251-017-1015-5.
15. Zhou G, Liu Z, Myers JN. *TP53* Mutations in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Their Impact on Disease Progression and Treatment Response. *J Cell Biochem*. 2016 ; 117 (12) : 2682–2692. doi: 10.1002/jcb.25592.
16. Liu Y, Chen C, Xu Z, et al. Deletions linked to *TP53* loss drive cancer through *p53*-independent mechanisms. *Nature*. 2016 ; 531 (7595) : 471–475. doi: 10.1038/nature17157.
17. Caponio VCA, Troiano G, Adipietro I, et al. Computational analysis of *TP53* mutational landscape unveils key prognostic signatures and distinct pathobiological pathways in head and neck squamous cell cancer. *Br J Cancer*. 2020 ; 123 (8) : 1302–1314. doi: 10.1038/s41416-020-0984-6.
18. Blandino G, Di Agostino S. New therapeutic strategies to treat human cancers expressing mutant *p53* proteins. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018 ; 37 (1) : 30. Published 2018 Feb 15. doi: 10.1186/s13046-018-0705-7.
19. Стукань А. И., Чухрай О. Ю., Порханов В. А. и др. Орофарингеальная карцинома, ассоциированная с вирусом папилломы человека : тенденции эпидемиологии и методы выявления вируса в опухолях. Опухоли головы и шеи. 2018 ; 8 (3) : 77–83.

Собственные исследования

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-20-28

Цитирование: Лядов В. К., Гарипов М. Р., Москаленко А. Н., Корнев Д. О., Феоктистов Д. В., Полушкин В. Г. и соавт. Фармако-экономическая оценка программы ускоренного выздоровления и кровосбережения при расширенно-комбинированных операциях на органах малого таза. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3, стр. 20–28.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ И КРОВОСБЕРЕЖЕНИЯ ПРИ РАСШИРЕННО-КОМБИНИРОВАННЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА

В. К. Лядов¹, М. Р. Гарипов¹, А. Н. Москаленко¹, Д. О. Корнев¹, Д. В. Феоктистов², В. Г. Полушкин³, А. Ю. Буланов^{4,5}, Р. Т. Аюпов², В. Н. Галкин¹

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

² ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия

³ ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

⁵ ФГБУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность: У каждого третьего пациента с диагностированными впервые опухолями органов малого таза процесс носит местнораспространенный характер, что требует комплексного подхода к лечению и проведения расширенных оперативных вмешательств. Высокая продолжительность операций, кровопотеря, осложнения опухолевого процесса или предшествующего лечения часто приводят к развитию осложнений, замедляют реабилитацию, повышают стоимость лечения. Применение программ ускоренного выздоровления (ПУВ) и кровосберегающих технологий позволяет снизить влияние этих неблагоприятных факторов.

Цель исследования: оценка фармако-экономической эффективности применения программы ускоренного выздоровления и кровосбережения при расширенно-комбинированных операциях по поводу опухолей малого таза.

Материалы и методы: В исследование было включено 111 пациентов, которым была выполнена расширенно — комбинированная операция по поводу опухолей прямой кишки или женской репродуктивной сферы. В группе исследования ($n = 52$, 2020–2021 гг.) использовалась стандартизированная ПУВ с включением кровосберегающих технологий, в группе контроля ($n = 59$, 2018–2019 гг.) ведение пациентов было более консервативным. С целью устранить влияние гетерогенности показателей пациентов и выполненных вмешательств на стоимость лечения использован метод псевдорандомизации (propensity score matching): после оценки ковариат исхода «общие затраты на госпитальный этап лечения» путем подбора пар были сформированы сопоставимые по основным клиническим показателям группы по 16 пациентов. В этих группах проведен сравнительный анализ стоимости лечения в целом и его различных компонентов.

Результаты: Средняя стоимость лечения составила $161,2 \pm 32,7$ тыс. рублей в группе исследования против $273,4 \pm 217,9$ тыс. рублей в группе контроля, соответственно ($p = 0,048$). Применение современных электролигирующих устройств, а также отказ от рутинного применения обструктивных резекций прямой кишки привели к увеличению стоимости расходных материалов в группе исследования, однако более низкий объем кровопотери (медиана 200 ± 70 мл против 500 ± 209 , $p = 0,3$) позволил добиться статистически значимого различия по частоте переливания компонентов крови (4 против 12, $p = 0,014$), сокращения реанимационного ($1,75 \pm 1,3$ против $3,5 \pm 2$, $p = 0,5$) и послеоперационного койко-дня (10 ± 8 против 14 ± 15 , $p = 0,6$).

Заключение: Применение ПУВ и кровосберегающих технологий при выполнении расширенно-комбинированных вмешательств на органах малого таза способствует снижению затрат на лечение и уменьшению длительности послеоперационного койко-дня, повышая эффективность работы стационара.

Ключевые слова: расширенно-комбинированная операция, протокол ускоренного выздоровления, опухоли органов малого таза, фармако-экономический анализ.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Опухоли малого таза, в частности, рак прямой кишки, яичников, эндометрия и шейки матки, относятся к числу наиболее распространенных злокачественных новообразований. У трети пациентов к моменту установления диагноза процесс носит местнораспространенный характер, что требует комплексного подхода к лечению и проведения комбинированных оперативных вмешательств [1,2]. Совершенствование и активное развитие хирургии наряду с достижениями анестезиологии позволяет проводить различные варианты расширенных операций и экзентераций малого таза все большему числу пациентов, в том числе старческого возраста и с выраженной коморбидностью [3,4].

Особенности лечения больных данной группы, а именно высокая продолжительность операций, значительный объем кровопотери, проведение вмешательств на фоне осложнений опухолевого процесса или предшествующей лучевой терапии, часто приводят к необходимости длительного лечения в отделениях интенсивной терапии, замедляют реабилитацию, приводят к повышению стоимости лечения. Частота послеоперационных осложнений в этой группе пациентов составляет, по данным некоторых авторов, от 35 до 75% [2–4,23].

В настоящее время в комплексе хирургического лечения больных злокачественными новообразованиями различной локализации широко используются стандартизированные протоколы ускоренного восстановления (ПУВ), в рамках которых все элементы ведения пациентов проходят проверку в клинических исследованиях с высокой степенью доказательности [7,16]. Так, многими авторами продемонстрировано, что применение ПУВ при раке толстой кишки позволяет не только существенно снизить уровень

послеоперационных осложнений и летальности, но также повысить качество жизни пациентов и значительно сократить расходы на их лечение [8,19]. Экономическая целесообразность внедрения ПУВ обусловлена, прежде всего, снижением количества осложнений и связанных с ними расходами на лечение, уменьшением длительности послеоперационного и реанимационного койко-дня [19].

Целью нашего исследования стала оценка влияния разработанной нами программы ускоренного выздоровления и кровосбережения при расширенно-комбинированных операциях по поводу опухолей малого таза на стоимость лечения пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами изучены и проанализированы результаты лечения 111 пациентов с местнораспространенными опухолями органов малого таза, которым в 2018–2021 гг. в плановом порядке была выполнена расширенно — комбинированная операция в ГКОБ № 1 г. Москвы и РКОД г. Уфы. Общая характеристика групп представлена в табл. 1. В обеих группах преобладали женщины, поскольку значительное число операций было выполнено по поводу рака яичников, эндометрия и шейки матки. Группа исследования (2020–2021 гг.) включала существенно большее число пациентов с осложненным течением опухолевого процесса (27% против 12%), рецидивными опухолями (46% против 22%), а также больных, оперированных после проведения лучевой и/или лекарственной терапии (58% против 24%).

Лечение пациентов группы исследования проводилось с применением принятого в отделении ПУВ. Протокол был разработан на основе стандартизированных программ восстановления пациентов колопроктологического, гинекологического и урологического профилей [9–13].

Таблица 1. Характеристика пациентов

	ПУВ (n = 52)	Контроль (n = 59)	Различия (P)
Возраст, лет (ср. ± ст. откл., мин-макс)	56,7 ± 12; 28–79	60,3 ± 11; 22–82	0,101
Пол, ж/м (%)	47/5 (90,4/9,6)	44/15 (74,6/25,4)	0,046
Индекс массы тела (ИМТ, кг/м ²) (ср. ± ст. откл., мин-макс)	26,2 ± 6; 16–42	27,1 ± 6; 15–44	0,207
ECOG, 0–1/2 (%)	38/14 (73,1/26,9)	40/19 (67,8/32,2)	0,678
Локализация опухоли (%)			
Толстая кишка	19 (37)	45 (76)	0,00004
Яичник	23 (44)	10 (17)	0,001
Шейка матки	5 (9,5)	2 (3,5)	0,25
Эндометрий	5 (9,5)	2 (3,5)	0,25
Рецидивный характер опухоли, абс. (%)	24 (46,2)	13 (22)	0,009
Осложненная опухоль (%)	14 (26,9)	7 (11,9)	0,054
Радиотерапия в анамнезе, абс. (%)	6 (12)	4 (7)	0,5
Предоперационная химиотерапия, абс. (%)	24 (46)	11 (17)	0,002
Гемоглобин до операции, г/л	116 ± 14	114 ± 18	0,395
Формирование кишечного анастомоза (%)	37 (71,2%)	31 (52,5%)	0,068
Число удаленных органов > 2	38 (73,1%)	21 (35,6%)	< 0,001

Собственные исследования

Основные компоненты использованной нами ПУВ представлены ниже:

1) Предоперационный этап

- Представление пациентам и родственникам детальной информации об особенностях операции и периоперационного периода;
- Отказ от подготовки кишечника с помощью осмотических слабительных средств. Прием пищи прекращался за 12 ч до операции, жидкости — за 2 ч до операции;
- Антикоагулянтная терапия — первое введение вечером накануне операции (за 12 ч до разреза). После операции антикоагулянты вводились по стандартной схеме;
- Антибиотикопрофилактика (переход к антибактериальной терапии при наличии факторов риска, прежде всего, инфекции мочевыводящих путей или распада опухоли); введение антибиотика за 30–60 мин до разреза в соответствии с периодом полувыведения.

2) Интраоперационный этап

- Комбинированная анестезия (эндотрахеальный наркоз в сочетании с пролонгированной эпидуральной анестезией);
- Профилактика кровопотери (прецизионная мобилизация тканей с учетом данных дооперационного планирования, использование увеличительной оптики, обязательное применение современных электролигирующих инструментов, активная профилактика интраоперационной гипотермии, рестриктивный подход к инфузионной терапии);
- Отказ от установки назогастрального зонда;
- Использование ограниченного числа внутрибрюшных дренажей (у большинства пациентов 1 дренаж в малый таз).

3) Послеоперационный этап

- Ограничение применения наркотических анальгетиков для послеоперационной анальгезии;
- Удаление катетера из мочевого пузыря через 24 ч после операции при условии сохранения гипогастриального сплетения;
- Раннее удаление дренажей из брюшной полости;
- Рестриктивная инфузионная терапия;
- Раннее энтеральное питание. Прием жидкости разрешался с первых суток после операции (в первые сутки до 500 мл, со вторых суток без ограничений). Кормление больных со вторых или третьих суток после операции;
- Ранняя активизация больных — в течение первых суток не менее 1 часа в вертикальном положении, со вторых суток — не менее 3 часов.

В контрольной группе (59 пациентов) применялся традиционный подход к ведению периоперационного периода: бесшлаковая диета за 2–3 дня до операции, голод за сутки до операции, прекращение приема жидкостей за 8 ч до операции, подготовка кишечника, анестезия — эндотрахеальный наркоз, активизация больных не ранее вторых суток после операции, прием жидкости со вторых суток после операции, кормление с 3–4 суток, удаление дренажей из брюшной полости (полости малого таза) и катетера из мочевого пузыря не ранее 2–3 суток, активная инфузионная терапия в течение 3–4 суток, анальгезия в раннем послеоперационном периоде с применением

наркотических анальгетиков и НПВС, гепаринотерапия через 24 часа после операции, либеральный подход к переливанию компонентов крови.

Осложнения лечения оценивались в соответствии с классификацией Dindo—Clavien, при этом для удобства анализа отдельно оценивались осложнения, не требовавшие инвазивных методов лечения (I–II ст.), и более тяжелая группа осложнений (III–IV ст.), купирование которых потребовало повторных оперативных вмешательств.

Для проведения сравнительного анализа затрат на лечение были отобраны 16 пациентов из контрольной группы, после чего проведен подбор пар из группы ПУВ. Все отобранные пациенты получали лечение на базе ГКОБ № 1 ДЗМ, чтобы исключить влияние межрегиональных различий на оценку стоимости лечения. Гетерогенность групп сравнения по спектру выполненных вмешательств, а также разнообразие развившихся у пациентов осложнений операций затрудняли проведение сравнения затрат на стоимость лечения, что потребовало использования метода псевдорандомизации (propensity score matching). Для этого проведена оценка ковариат исхода в основной группе лечения методом логлинейной регрессии в отношении исхода «Общие затраты на госпитальный этап лечения» с параметрами пола, возраста, ИМТ, ECOG, индекса коморбидности Чарльсона, суммарного балла Чарльсон, продолжительности операции. Избранный алгоритм продемонстрировал потенциальную значимость параметров ИМТ и индекса коморбидности Чарльсона как предикторов развития осложнений и, следовательно, повышения стоимости лечения. Для выбранных параметров проанализирован характер распределения одновыборочным критерием Колмогорова—Смирнова с коррекцией Лиллиефорса — распределение обоих параметров относится к нормальным. На основании представленной информации проведена районированная выборка из основной группы до размера контрольной группы. При тестировании t-критерием Стьюдента для независимых выборок достоверной разницы между исходными параметрами нет (ИМТ, $p = 0,783$; индекс коморбидности Чарльсон, $p = 0,625$).

Общая характеристика отобранных для сравнения пациентов представлена в табл. 2. Обращает на себя внимание, что группы оказались сопоставимы по первичной локализации опухоли: рак толстой кишки — 5 из 16, опухоли женских половых органов 11 из 16. Подбор пар позволил устранить большинство различий между группами, за исключением среднего числа удаленных органов: в группе исследования у 12 из 16 пациентов было выполнено удаление 3 и более пораженных органов.

Нами были проведены расчеты прямых затрат на лечение, включая стоимость лабораторных исследований, лекарственной терапии, расходных материалов для операции и анестезиологического пособия. Различия, связанные с длительностью пребывания пациентов на койке в отделении и в реанимации, нами не оценивались в связи с выраженными межрегиональными отличиями тарифов ОМС и высокотехнологичной медицинской помощи.

Таблица 2. Характеристика пациентов.

	ПУВ (n = 16)	Контроль (n = 16)	Различия (P)
Возраст, лет (ср. ± ст. откл., мин-макс)	57,1 ± 11,5; 35–75	55,8 ± 8,7; 44–70	0,1
Пол, ж/м (%)	15/1 (94/6)	16/0 (100/0)	0,04
ЕКОГ, 0–1/2 (%)	12/4 (75/25)	11/5 (69/31)	0,6
Локализация опухоли (%)			
Толстая кишка	5 (31)	5 (31)	0,9
Яичник	10 (62,5)	8 (50)	0,7
Шейка матки	1 (6,5)	1 (6,5)	1
Эндо метрий	0	2 (12,5)	0,4
Рецидивный характер опухоли абс. (%)	7 (44)	3 (19)	0,2
Осложненная опухоль (%)	2 (12,5)	1 (6,5)	0,9
Радиотерапия в анамнезе, абс. (%)	1 (6,5)	1 (6,5)	1
Предоперационная химиотерапия, абс. (%)	10 (62,5)	7 (44)	0,3
Гемоглобин до операции, г/л	125 ± 13	121 ± 20	0,1
Формирование кишечного анастомоза (%)	14 (87,5%)	8 (50%)	0,14
Число удаленных органов > 2	12 (75%)	7 (44%)	0,01

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнены расширенно — комбинированные оперативные вмешательства, то есть резекция двух или более органов, вовлеченных в опухолевый процесс. В группе исследования объемы вмешательства были следующими: 5 пациентам с опухолями прямой и сигмовидной кишки проведено 3 задних экзентерации, расширенных за счет резекции участка тонкой (1) или ободочной (2) кишки, также 2 пациентам выполнены резекции прямой кишки, расширенные за счет удаления участка тонкой и ободочной кишки, соответственно. Пациентке, страдавшей рецидивом рака шейки матки и ректо-вагинальным свищем, выполнена задняя экзентерация малого таза. Наконец, при раке яичников выполнено 6 комбинированных циторедуктивных операций, включавших в себя заднюю экзентерацию, перитонэктомию и резекцию иных пораженных органов, а также 4 операции по удалению рецидивных опухолей,

включавших резекцию прямой кишки, культы влагалища и ряда других органов. В группе контроля 8 пациентам была выполнена задняя экзентерация малого таза, 7 пациентам — комбинированная операция с резекцией толстой кишки.

Летальных исходов в послеоперационном периоде не было. Осложнения в послеоперационном периоде были отмечены у 7 из 16 пациентов в группе исследования и 8 из 16 больных в группе контроля. В том числе в группе исследования инвазивные методы коррекции осложнений (повторные операции) применялись у 3 пациентов: у 1 пациента по поводу несостоятельности толстокишечного анастомоза, 1 — по поводу перфорации ободочной кишки, 1 — релапароскопия по поводу спаечной кишечной непроходимости. В группе контроля повторные операции также проведены 3 пациентам: 1 — по поводу некроза стомы, 1 — по поводу перфорации мочевого пузыря, 1 — по поводу перфорации тонкой кишки. Непосредственные результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Клинические результаты лечения пациентов.

	ПУВ (n = 16)	Контроль (n = 16)	Различия (P)
Длительность операции, мин (медиана ± ст. откл., мин-макс)	270 ± 112, 150–560	300 ± 105, 130–450	0,7
Объем кровопотери, мл (медиана ± ст. откл., мин-макс)	200 ± 70, 50–300	500 ± 209, 100–1000	0,3
Трансфузия эритроцитарной взвеси и/или плазмы (%)	4 (25)	12 (75)	0,014
Отсутствие осложнений (%)	11 (68,75)	8 (50)	0,4
Осложнения I–II ст. по Клавье—Диндо, абс. (%)	2 (12,5)	5 (31,25)	0,39
Осложнения III–IV ст. по Клавье—Диндо, абс. (%)	3 (18,75)	3 (18,75)	0,9
Послеоперационная летальность, абс. (%)	0	0	-
Койко-день в реанимации (медиана ± ст. откл., мин-макс)	1,75 ± 1,3; 1–5;	3,5 ± 2; 1–8;	0,5
Послеоперационный койко-день (медиана ± ст. откл., мин-макс)	10 ± 8; 7–29;	14 ± 15; 9–71;	0,6

Собственные исследования

Таблица 4. Стоимость лечения.

Виды затрат	Группа ПУВ (n = 16)	Группа контроля (n = 16)	Различия (P)
Затраты на анестезию, тыс. руб (ср. ± ст. откл., мин-макс)	6,0 ± 0,5; 4,8–6,1	4,2 ± 2,6; 3,9–6,1	0,03
Расходные материалы интраоперационно, тыс. руб (ср. ± ст. откл., мин-макс)	133,5 ± 28,2; 100,5–164,1	57,3 ± 15,1; 42,1–77,4	0,0001
Антибиотикопрофилактика/антибиотикотерапия, тыс. руб (ср. ± ст. откл., мин-макс)	4,3 ± 5,1; 0,5–11,3	4,8 ± 2,0; 1,5–11,8	0,145
Лекарственная терапия, включая парентеральное питание, тыс. руб (ср. ± ст. откл., мин-макс)	6,5 ± 8,3; 1,2–27,1	13 ± 3,8 11000–24000	0,008
Гемотрансфузия (во время и после операции), тыс. руб (ср. ± ст. откл., мин-макс)	9,6 ± 18,4; 0–60,2	195,8 ± 210,8 0–646,8	0,0005
Общая стоимость лечения, тыс. руб (ср. ± ст. откл., мин-макс)	161,2 ± 32,7; 108,7–232,1	273,5 ± 217,9 63,2–740,7	0,048

Экономические затраты на лечение одного пациента в среднем представлены в табл. 4. Обращает на себя внимание, что ведущий вклад в снижение стоимости лечения в группе исследования вносят использованные нами в рамках ПУВ технологии кровосбережения и менеджмента крови. Необходимо отметить, что значимое различие между группами по затратам на гемотрансфузию обусловлено в т. ч. либеральным подходом в назначении компонентов крови в группе контроля. Учитывая стоимость одной дозы эритроцитарной взвеси в 30,10 тыс. руб. и свежезамороженной плазмы 28,97 тыс. руб., максимальные затраты на гемотрансфузию составили 60,2 тыс. рублей (2 дозы эритроцитарной взвеси) в группе исследования и 646,8 тыс. рублей (18 доз свежезамороженной плазмы и 4 дозы эритроцитарной взвеси у пациента, перенесшего длительное лечение сепсиса в условиях реанимационного отделения) в группе контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

Концепция быстрого восстановления после операции развивается с 90-х гг. прошлого века в большинстве специализированных хирургических клиник под различными названиями, такими как «ускоренная реабилитация», «программа быстрого восстановления», “fast track surgery”, “enhanced recovery after surgery”. Сегодня стандартизированные протоколы периоперационного ведения пациентов находят широкое применение в кардиохирургии, колопроктологии, ортопедии и травматологии, урологии, гинекологии, маммологии и др. [14]. Данные протоколы показали свою эффективность в отношении снижения числа послеоперационных осложнений и ускорения реабилитации пациентов в плановой специализированной хирургии, для которой характерно проведение однотипных оперативных вмешательств на одном пораженном органе или их системе.

В ряде исследований, посвященных изучению влияния ПУВ на стоимость лечения больных при раке толстой кишки, было продемонстрировано увеличение расходов на выполнение операции при использовании дорогостоящей эндовидеохирургической аппаратуры. С другой стороны, снижение количества послеоперационных осложнений

и сокращение сроков лечения привело к отсутствию статистически значимых различий по общей стоимости лечения [20,21]. Так, Ehrlich A. и соавт. в 2015 году [22] выполнили анализ прямых медицинских затрат на лечение пациентов, перенесших резекции толстой кишки в зависимости от использования лапароскопической хирургии и ПУВ. В проспективную группу исследования были включены 116 пациентов: 73 больным выполнены лапароскопические вмешательства, 43 — открытые. В группу контроля вошли 116 пациентов, отобранных ретроспективно. Продemonстрировано значимое снижение стоимости лечения пациентов в рамках ПУВ. На сегодняшний день имеется ряд систематических обзоров и мета-анализов, которые свидетельствуют о сокращении затрат при использовании ПУВ в лечении рака толстой кишки [23–25].

Выполнение расширенно — комбинированных операций на органах малого таза является междисциплинарной задачей, что резко затрудняет формирование единого стандартизированного подхода к периоперационному ведению пациентов. Несмотря на то, что в российской и зарубежной литературе имеется немалое число исследований, посвященных описанию технических аспектов и результатов подобных вмешательств, данные о клинических и экономических результатах внедрения ПУВ в данной группе пациентов нам обнаружить не удалось.

Результаты внедрения ПУВ в клиническую практику при выполнении комбинированных вмешательств на органах малого таза были представлены нами ранее [26]. В частности, применение вышеописанной ПУВ при 37 расширенно-комбинированных и 12 одномоментных операций по поводу опухолей органов малого таза позволило добиться низкого числа осложнений (36,5%). При этом летальные исходы отсутствовали, повторные операции потребовались лишь 3 больным, средний койко-день в отделении интенсивной терапии составил 1,5 дня. В этом исследовании нам удалось установить, что внедрение ПУВ позволило снизить прямые затраты на лечение в данной группе вмешательств с 273 до 161 тысячи рублей ($p = 0,048$).

Как видно из табл. 4, применение современных методов профилактики интраоперационной кровопотери (эндохирургические инструменты, гармонический скальпель,

электролигирующие устройства и т. п.), а также акцент на одномоментном выполнении реконструкции кишечника с использованием сшивающих аппаратов (14 из 16 пациентов против 8 из 16 в группе контроля) приводит к повышению стоимости расходных материалов в операционной. В то же время, использование кровосберегающего подхода, раннее начало энтерального питания, отказ от обильной инфузии в интра- и послеоперационном периоде позволили сократить расходы на лекарственную терапию. Также обращает на себя внимание резкое сокращение длительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии и стационаре в целом (медиана длительности послеоперационного койко-дня снизилась на 4 дня).

Несмотря на то, что медиана объема кровопотери в группе ПУВ была более чем в 2 раза ниже, чем в группе контроля (200 против 500 мл), различия не были статистически значимы, что мы объясняем малым объемом выборки. В то же время, с клинической точки зрения, 300 мл крови представляются достаточно значительным различием, которое позволило внедрить в группе исследования рестриктивный подход к применению компонентов крови в периоперационном периоде. Именно этот компонент стал ведущим драйвером экономической эффективности внедрения ПУВ при проведении расширенно-комбинированных вмешательств на органах малого таза, продемонстрированной в нашей когорте пациентов.

Безусловно, недостатками нашего исследования являются малый объем выборки и значительная гете-

рогенность пациентов в обеих группах, что приводит к высокому риску погрешности при оценке результатов. Однако, с нашей точки зрения, это исследование может стать одним из шагов к развитию методологии фармакоэкономической оценки таких комплексных хирургических технологий, как программы ускоренного выздоровления или менеджмент крови пациентов. Мы надеемся, что полученные нами данные об эффективности ПУВ и кровосбережения даже у такой трудной категории пациентов постепенно приведут к более широкому внедрению вышеуказанных программ в стандарты оказания онкохирургической помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Протоколы ускоренного выздоровления и кровосбережения позволяют снизить стоимость хирургического лечения пациентов с местнораспространенными опухолями органов малого таза благодаря уменьшению затрат на лекарственную терапию и препараты крови. Снижение длительности реанимационного и послеоперационного койко-дня позволяют интенсифицировать работу хирургических отделений и, таким образом, повысить эффективность работы стационара. В то же время лишь увеличение объема выборки и стандартизированная методология фармакоэкономической оценки эффективности современных хирургических технологий позволят сделать выводы максимально обоснованными.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Владимир К. Лядов, д. м. н., профессор, заведующий онкологическим отделением № 4, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: vlyadov@gmail.com

Марат Р. Гарипов, врач-онколог, онкологического отделения № 4, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: mar.gari2010@mail.ru

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

Дмитрий О. Корнев, врач-онколог, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: korn3v.dmit@yandex.ru

Дмитрий В. Феоктистов, к. м. н., заведующий хирургическим отделением № 3, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: dimafeoktistov@mail.ru

Виталий Г. Полушкин, заместитель главного врача по клинко-экспертной работе Московского центра восстановительного лечения, ассистент Института лидерства и управления здравоохранением, Москва, Россия

Андрей Ю. Буланов, д. м. н., ведущий научный сотрудник, ГБУЗ «НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины, ФГБУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: buldoc68@mail.ru

Рустан Т. Аюпов, к. м. н., заместитель главного врача по лечебной работе, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия, e-mail: ru2003@bk.ru

Всеволод Н. Галкин, д. м. н., профессор, главный врач, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: vsgalkin@gmail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-20-28

For citation: Lyadov V. K., Garipov M. R., Moskalenko A. N., Kornev D. O., Feoktistov D. V., Polushkin V. G., Bulanov A. Yu., Ayupov R. T., Galkin V. N. et al. Pharmacoeconomic evaluation of the accelerated recovery and blood saving program in extended combined operations on the pelvic organs. Malignant tumors. 2023 ; 13 (3) : 20–28 (In Russ.).

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF THE ACCELERATED RECOVERY AND BLOOD SAVING PROGRAM IN EXTENDED COMBINED OPERATIONS ON THE PELVIC ORGANS

V. K. Lyadov¹, M. R. Garipov¹, A. N. Moskalenko¹, D. O. Kornev¹, D. V. Feoktistov², V. G. Polushkin³, A. Yu. Bulanov^{4,5}, R. T. Ayupov², V. N. Galkin¹

¹ City Clinical Oncological Hospital #1, Moscow, Russia

² Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ufa, Russia

³ Moscow Center for Rehabilitation Treatment, Moscow, Russia

⁴ N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

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

Background: The newly diagnosed pelvic cancer appears to be locally advanced in every third patient, which requires a comprehensive approach to treatment and often extensive combined surgical interventions. Long duration of operations, blood loss, complications of the tumor process during or after previous treatment often lead to the development of complications, slow rehabilitation and increasing cost of treatment. The use of fast track protocol (FTP) and blood-saving technologies can reduce the impact of these adverse factors.

Aim: The evaluation of the pharmaco-economic efficiency of fast track protocol and blood-saving technologies in patients after extended combined operations for pelvic tumors.

Materials and methods: The study included 111 patients with pelvic tumors who underwent an extensive combined surgery for rectal or gynecological tumors. Among them, 52 patients were underwent the same fast track protocol with a focus on the use of blood-saving technologies (2020–2021), the management of patients in the control group was more conservative (n = 59, 2018–2019). After analyzing the factors affecting the treatment outcomes, 2 groups of 16 patients comparable in basic clinical indications were formed by selection of pairs patients using quasi-randomization to assess the direct costs of treatment.

Results: The cost of treatment in the FTS group and the control group was $157744 \pm 32728,72$ and $273429 \pm 217931,5$ (P < 0,05) rubles, respectively. The lower blood loss (206 ± 70 ml vs 430 ± 208 , p = 0,3) allowed for a statistically significant difference in the frequency of transfusion of blood components (2 vs 12, p < 0,0009), despite the higher cost of supplies in the FTS group (132913 vs 57347 rubles). Also, the resuscitation bed-day ($1,75 \pm 1,3$ vs $3,5 \pm 2$, p = 0,5) and the postoperative bed-day ($16,8 \pm 8$; 8–32; vs 27 ± 18 , p = 0,6) were lower in the FTS group.

Conclusion: According to our data using the fast track protocol and blood-saving technologies in a group of patients with locally extensive pelvic organs tumors has helped to reduce the cost of treatment and improve the efficiency of the hospital.

Key words: extended surgery, fast track surgery, pelvic tumors, pharmacoeconomical analysis

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vladimir K. Lyadov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Oncology Department № 4, City Clinical Oncological Hospital #1, Moscow, Russia, e-mail: vlyadov@gmail.com

Marat R. Garipov, Oncologist, Oncology Department № 4, City Clinical Oncological Hospital #1, Moscow, Russia, e-mail: mar. gari2010@mail.ru

Alexey N. Moskalenko, Head of Operations Unit, City Clinical Oncological Hospital #1, Moscow, Russia, e-mail: mans-urgkokod@gmail.com

Dmitrii O. Kornev, Oncologist, City Clinical Oncological Hospital #1, Moscow, Russia, e-mail: korn3v.dmit@yandex.ru

Dmitrii V. Feoktistov, MD, PhD, Head of the Surgical Department No. 3, Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: dimafeoktistov@mail.ru

Vitaliy G. Polushkin, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work of the Moscow Center for Rehabilitation Treatment, Assistant at the Institute for Leadership and Health Management, Moscow, Russia

Andrey Yu. Bulanov, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine, A. I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, e-mail: buldoc68@mail.ru

Rustem T. Ayupov, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Medical Work, Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ufa, Russia, e-mail: ru2003@bk.ru

Vsevolod N. Galkin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Physician, City Clinical Oncological Hospital #1, Moscow, Russia, e-mail: vsgalkin@gmail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России ; 2020. 248с. [Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. The state of oncological care for the population of Russia in 2019. M. : MNI OI P. A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIT Radiology" of the Ministry of Health of Russia ; 2020. 248 s].
- R. L. Venchiarutti, M. J. Solomon, C. E. Koh, J. M. Young, D. Steffens. Pushing the boundaries of pelvic exenteration by maintaining survival at the cost of morbidity. Published by John Wiley & Sons Ltd. 2019 DOI: 10.1002/bjs.11203.
- Костюк И. П., Вторичное поражение мочевого пузыря при злокачественных опухолях малого таза», автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва, 2016 год [Kostyuk I. P., "Secondary lesion of the bladder in malignant tumors of the pelvis", abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences, Moscow, 2016].
- Kelly ME, Ryan EJ et al. Exenteration for Advanced Nonrectal Pelvic Malignancy. *Annals of Surgery* 2019 г. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003533.
- Beverly, A., Kaye, A. D., Ljungqvist, O., & Urman, R. D. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiology Clinics*, 2017; 35 (2), p. 115–143. doi: 10.1016/j.ancin.2017.01.018.
- Nygren J., Hausel J., Kehlet H. et al. A comparison in five European Centres of case mix, clinical management and outcomes following either conventional or "fast track" perioperative care in colorectal surgery. *Clin. Nutr.* – 2005 Jun. – 24 (3) : 455–61. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.02.003.
- Augestad, K. M., Lindsetmo, R. O., Reynolds, H. et al (2012). International trends in surgical treatment of rectal cancer. *Am J Surg*, 201, 353–7.
- Jun-hua Zhao, Jing-xu Sun, Peng Gao, Xiao-wan Chen, Yong-xi Song, Xuan-zhang Huang, Huimian Xu and Zhenning Wang (2014) Fast-track surgery versus traditional perioperative care in laparoscopic colorectal cancer surgery : a meta-analysis. *BMC Cancer*, 14 : 607. doi: 10.1186/1471-2407-14-607.
- Затевахин И. И., Пасечник И. Н., Ачкасов С. И., Губайдуллин Р. Р., Лядов К. В., Проценко Д. Н., Шельгин Ю. А., Цициашвили М. Ш. «Клинические рекомендации по внедрению программы ускоренного выздоровления пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке», 2016. 32–33 [Zatevakhin I. I., Pasechnik I. N., Achkasov S. I., Gubaidullin R. R., Lyadov K. V., Protsenko D. N. Shelygin Yu. A., Tsitsiashvili M. Sh. "Clinical recommendations for the implementation of the program of accelerated recovery of patients after everything surgical interventions on the colon", 2016. 32–33].
- DrHanan H Balkh, Global guidelines for the prevention of surgical site infection, WHO 2016.
- Gustafsson U. O., Scott M. J., Schwen W., Demartines N., Roulin D., Francis N. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery : Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations, 2012.
- Gregg Nelson, Jamie Bakkum — Gamez L. Eleftheria Kalogera, Gretchen Glaser, Alon Altman e, Guidelines for perioperative care in gynecologic / oncology : Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society recommendations, 2019.
- Галлямов Э. А., Агапов М. А., Биктимиров Р. Г., Сергеев В. П., Санжаров А. Е., Кочкин А. Д., Володин Д. И., Малахов П. С., Гололобов Г. Ю., Какоткин В. В., «Лапароскопические тазовые эвисцерации у мужчин и женщин». *Хирургическая практика*. 2020 год, № 1, с 15–23 [E. A. Gallyamov, M. A. Agapov, R. G. Biktimirov, V. P. Sergeev, A. E. Sanzharov, A. D. Kochkin, D. I. Volodin, and P. S. Malakhov, Gololobov G. Yu., Kakotkin V. V., laparoscopic pelvise viscerations in men and women. *Surgical practice*. 2020, No. 1, from 15–23]. DOI: 10.38181/2223-2427-2020-1-15-23.
- Fawcett, W. J., Mythen, M. G., Scott M. J. P. Enhanced recovery : more than just reducing length of stay? *British Journal of Anaesthesia*, 2012, 109 (5) : 671–4. DOI: 10.1093/bja/aes358.

Собственные исследования

15. Si. IviaSalvans, M. Jose. Gil-Egea, Miguel Pera, LeyreLorente, Frances Cots, Marta Pascual, Sandra Alonso, Ricard Courtier, Luis Grande Multimodal Rehabilitation Programme in Elective Colorectal Surgery : Impact on Hospital Costs ; 2013, 91 (10) : 638–644.
16. Olle Ljungqvist, Nader K. Francis, Richard D. Urman, Enhanced Recovery After Surgery (ERAS).
17. Hidde M. Kroon, N. N. Dudi-Venkata, S. Bedrikovetski et al., “Palliative pelvic exenteration : A systematic review of patient-centered outcomes”, *European Journal of Surgical Oncology*, 2019, 1787–1795 doi.org/10.1016/j.ejso.2019.06.011.
18. Петров Л. О., «Экзентерации малого таза в лечении больных местно-распространенным первичным и рецидивным раком прямой кишки» автореф. Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 2013 год [Petrov L. O., “Exenteration of the small pelvis bypassing patients with locally specific primary and recurrent rectal cancer,” abstract of the thesis. dissertations for the degree of candidate of medical sciences, Moscow, 2013].
19. Sammour T., Zargar-Shoshtari K., Bhat A. et al. A programme of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) is a cost-effective intervention in elective colonic surgery. // *N Z Med. J.* – 2010 – Vol. 123 – P. 61–70.
20. Sajid, M. S. A critical appraisal of the cost effectiveness of laparoscopic colorectal surgery for oncological and non-oncological resections / M. S. Sajid, M. A. Rathore, M. K. Baig, P. Sains // *Updates in Surgery*. 2017. № 3 (69). P. 339–344.
101. Salvans, S. Multimodal Rehabilitation Programme in Elective Colorectal.
21. Dowson, H. M., Systematic review of the costs of laparoscopic colorectal surgery / H. M. Dowson, A. Huang, Y. Soon, H. Gage, D. P. Lovell, T. A. Rockall // *Diseases of the Colon and Rectum*. 2007. № 6 (50). P. 908–919.
22. Ehrlich, A. Comparison of laparoscopic and open colonic resection within fasttrack and traditional perioperative care pathways : Clinical outcomes and in-hospital costs / A. Ehrlich, S. Kellokumpu, B. Wagner, H. Kautiainen, I. Kellokumpu // *Scandinavian Journal of Surgery*. 2015. № 4 (104). P. 211–218.
23. Adamina, M. Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization : A meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery / M. Adamina, H. Kehlet, G. A. Tomlinson, A. J. Senagore, C. P. Delaney // *Surgery*. 2011. № 6 (149). P. 830–840.
24. Lemanu, D. P. A systematic review to assess cost effectiveness of enhanced recovery after surgery programmes in colorectal surgery / D. P. Lemanu, P. P. Singh, M. D. J. Stowers, A. G. Hill // *Colorectal Disease*. 2014. № 5 (16). P. 338–346.
25. van Zelm, R. Variation in care for surgical patients with colorectal cancer : protocol adherence in 12 European hospitals / R. vanZelm, E. Coeckelberghs, W. Sermeus, A. D. B. van Overstraeten, A. Weimann, D. Seys, M. Panella, K. Vanhaecht // *International Journal of Colorectal Disease*. 2017. № 10 (32). P. 1471–1478.
26. В. К. Лядов, М. Р. Гарипов, А. Н. Москаленко, Е. В. Черепанова, Т. С. Дикова, «Протокол ускоренного выздоровления при выполнении расширенно-комбинированных и одномоментных операций по поводу опухолей органов малого таза», «Креативная хирургия и онкология». Том 11, № 2, 2021 год, с. 125–131. [V. K. Lyadov, M. R. Garipov, A. N. Moskalenko, E. V. Cherepanova, T. S. Dikova, “Accelerated Recovery Protocol in Extended Combined and Single-Stage Surgery for Pelvic Cancer”, “Creative surgery and oncology”. Volume 11, No. 2, 2021, p. 125–131.]

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-29-36

Цитирование: Дешкина Т.И., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Голубев П.В., Габуния И.Э., Рубан М.С. и соавт. Возможности де-эскалации неоадъювантной терапии у больных с HER2-позитивным раком молочной железы. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3, стр. 29–36.

ВОЗМОЖНОСТИ ДЕ-ЭСКАЛАЦИИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С HER2-ПОЗИТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.И. Дешкина¹, Л.В. Болотина¹, А.Л. Корниецкая¹, П.В. Голубев¹, И.Э. Габуния¹, М.С. Рубан¹, А.А. Феденко¹, А.Д. Каприн^{1,2,3}

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Рак молочной железы занимает лидирующее позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин во всем мире. В каждом пятом случае выявляется гиперэкспрессия HER2/neu, что является неблагоприятным прогностическим маркером и ассоциируется с более агрессивным течением опухолевого процесса. Однако активное внедрение таргетной терапии за последние 20 лет позволило изменить естественную историю этого заболевания. В тоже время общепринятые режимы неоадъювантной химиотерапии в комбинации с таргетной терапией сложно назвать оптимальными в виду их неудовлетворительной переносимости. Очевидно, что существует определенная категория пациенток, не нуждающаяся в назначении столь токсичных схем лечения. В данной обзорной статье мы хотим представить свой взгляд на возможность де-эскалации объема неоадъювантной терапии у больных с HER2-позитивным раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная терапия, HER2-позитивный статус, де-эскалация.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин во всем мире. Учитывая визуальную локализацию опухоли и активное внедрение программ скрининга, большинство случаев РМЖ выявляется на ранних стадиях: I–II стадия — 72,5%, III — 19%, и только 27,1% пациенток впервые обращаются к врачу с генерализованным опухолевым процессом [1].

У 15–20% больных при проведении иммуногистохимического исследования выявляется гиперэкспрессия рецептора к эпидермальному фактору роста HER2/neu [2], что является неблагоприятным прогностическим маркером и ассоциируется с более агрессивным течением опухолевого процесса [3]. Однако активное внедрение таргетной терапии за последние 20 лет позволило изменить естественную историю этого заболевания, и в настоящее время 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость у больных с HER2-позитивным РМЖ оказалась сопоставима с показателями пациенток с люминальным HER2-негативным подтипом [4].

Согласно современным клиническим рекомендациям, при HER2-позитивном РМЖ, начиная уже с ранних стадий заболевания (cT2N0M0), лечение необходимо начинать с проведения неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) [5,6]. Достижение полного патоморфологического регресса опухоли ассоциируется с более чем двукратным снижением риска прогрессирования и смерти от онкологической пато-

логии: HR = 0,37 для показателей безрецидивной выживаемости (БРВ) и 0,34-для общей выживаемости (ОВ) [7–10]. Отсутствие же полного или почти полного патоморфоза (RCB II–III) является показанием для коррекции последующей адъювантной терапии (замена трастузумаба на трастузумаб-эмантанзин), что также сопровождается существенным улучшением отдаленных результатов лечения [11].

В настоящее время «золотым стандартом» неоадъювантной терапии при HER2 позитивном РМЖ является комбинация цитостатиков с анти-HER2 препаратами. Не вызывает сомнений необходимость добавления трастузумаба к НАХТ: данный подход обеспечивает повышение частоты полных патоморфологических ответов опухоли (pCR) и улучшение отдаленных результатов лечения.

В рандомизированном исследовании 2 фазы NOAN (n = 235) добавление трастузумаба к антрациклин- и таксан-содержащей химиотерапии привело к повышению pCR с 19 до 38%, что закономерно транслировалось в увеличение показателей 5-летней БРВ с 43 до 58%. Наиболее интересным моментом в данной работе, непосредственно доказывающем вклад таргетной терапии в улучшение отдаленных результатов лечения, стала информация о том, что пациентки даже с полным патоморфологическим регрессом опухоли, которым проводилась только НАХТ, все равно имели более низкие цифры БРВ по сравнению с больными, которые получали трастузумаб (HR = 0,29) [12].

Обзоры и аналитика

В мета-анализе 2012 года, объединившем данные почти 2000 больных с HER2-позитивным РМЖ, включение трастузумаба в схему HAXT позволило увеличить частоту полных патоморфологических регрессов опухоли с 23 до 40%. Этот показатель стал своеобразным суррогатным маркером последующего улучшения показателей БРВ и ОВ [13].

Включение пертузумаба в схемы неоадъювантной терапии позволило улучшить локо-регионарный ответ, однако это негативным образом отразилось на токсичности проводимого лекарственного лечения: повысился процент гастроинтестинальных и гематологических нежелательных явлений.

В рандомизированном исследовании 2 фазы NeoSphere 417 пациенток с HER2-позитивным РМЖ были разделены на 3 группы: 1-я группа получала HAXT комбинацией доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб, 2-я группа — доцетаксел + трастузумаб или доцетаксел + пертузумаб, в 3-й группе проводилась только двойная таргетная блокада трастузумабом и пертузумабом. После выполнения операции всем больным назначалась АХТ и трастузумаб до года: в 1 и 2-й группе пациентки получали режим FEC, в 3-й группе, помимо антрациклинов, также назначался доцетаксел. Уровень pCR в исследовании составил 46% для больных, получавших химиотерапию с двойной таргетной блокадой, 29 и 24% — у пациенток из группы доцетаксела в комбинации с трастузумабом или пертузумабом, и только 16,9% — у больных после двойной таргетной блокады без химиотерапии. И хотя нумерологически было отмечено улучшение показателей 5-летней БРВ для комбинации химиотерапии с трастузумабом и пертузумабом (HR = 0,69), исследование не обладало достаточной статистической мощностью, чтобы эта цифра оказалась достоверной. Что касается безопасности, авторы отмечают лишь повышение частоты развития диареи 1–2 степени при назначении пертузумаба. Риск развития других нежелательных явлений (в т. ч. кардиологических) не возрастал [14].

В исследовании GeparSepto сравнивалась эффективность неоадъювантной терапии с использованием двойной таргетной блокады в зависимости от выбранного химиотерапевтического агента (паклитаксел против Nab-паклитаксела). В классическом варианте FEC + 12 еженедельных введений паклитаксела на фоне таргетной терапии трастузумабом и пертузумабом частота полных патоморфологических регрессов равнялась 54%. При использовании Nab-паклитаксела эта цифра оказалась несколько выше и составила 62%, однако различие не было статистически достоверным [15].

Целью рандомизированного исследования 2 фазы TRYPHAENA стало сравнение кардиотоксичности в зависимости от времени начала таргетной терапии (одновременно с антрациклинами или после окончания их введения), а также оценка частоты полных патоморфологических регрессов опухоли в 3 группах (FECNP-TNP, FEC-TNP и TCHP). Исследование не было спланировано для прямого сравнения эффективности лечения между тремя режимами, поэтому мы можем руководствоваться лишь косвенными данными: уровень pCR составил 56 и 55% для комбинаций

FECNP-TNP и FEC-TNP и 64% — для схемы TCHP. Кардиотоксичность между двумя антрациклин-содержащими режимами существенно не отличалась и оказалась чуть менее выражена при назначении безантрациклинового режима. Однако проявления гематологической токсичности однозначно были более выраженными при назначении TCHP: частота фебрильной нейтропении при отсутствии профилактики КСФ возросла в 2 раза и составила 17%, анемия 3 степени и тромбоцитопения встречалась в 17 и 12% случаев, диарея 3 и более степени — в 12% случаев против 4–5% для антрациклин-содержащих режимов [16].

Принимая во внимание вышеизложенные данные, возникает закономерный вопрос: возможна ли де-эскалация режимов неоадъювантной терапии у больных с HER2-позитивным РМЖ без потери её эффективности?

В голландском исследовании TRAIN-2 авторы попытались ответить на вопрос о необходимости включения антрациклинов в схему HAXT. Пациенткам с ранним и местно-распространенным РМЖ II–III стадии проводился один из альтернативных вариантов неоадъювантной терапии: первая группа получала 3 курса по схеме FEC-90 с последующим переключением на 6 циклов паклитаксела 80 мг/м² в дни 1 и 8 в комбинации с карбоплатином AUC6 в 1 день или AUC3 в дни 1 и 8, каждые 21 день. Во второй группе проводилось 9 циклов паклитаксела и карбоплатина по той же схеме. Всем пациенткам одновременно с химиотерапией (в т. ч. и антрациклин-содержащей) назначалась двойная таргетная блокада трастузумабом и пертузумабом. Первичной конечной точкой в исследовании стал уровень pCR. Оценка токсичности производилась у всех пациентов, получивших хотя бы один цикл химиотерапии. При анализе результатов лечения уровень pCR оказался сопоставим в обеих группах (67% и 68%). Показатели 3-летней безрецидивной и общей выживаемости также не различались. Гематологическая токсичность в виде нейтропении 3 и более степени и фебрильной нейтропении была несколько выше при назначении HAXT с антрациклинами (60 против 54% и 10 против 1% соответственно). При этом нарушение сократительной функции сердца было редким явлением для обеих групп (1% и 0%). Таким образом, авторы делают вывод о том, что исключение антрациклинов из режима HAXT является приемлемым вариантом при условии проведения двойной таргетной блокады [17].

Гипотеза о возможности полного отказа от HAXT в пользу таргетных препаратов выдвигалась неоднократно, но ни одно из проведенных исследований в этом направлении не увенчалось успехом. Двойная таргетная блокада с использованием комбинации лапатиниба с трастузумабом в исследованиях TBCRC006/023 [18,19], и SOLT-PAMELA [20] позволила достичь полного патоморфологического регресса опухоли лишь в 28–30% случаев. Еще менее воодушевляющие результаты были получены в исследовании NeoSphere: в когорте пациенток, которым назначалась только таргетная терапия трастузумабом и пертузумабом уровень pCR составил лишь 16,8% [14].

Отдельную популяцию составляют пациентки с люминальным HER2-позитивным РМЖ. Проведение неоадъювантной терапии у этой категории больных заведомо менее эффективно, поэтому активно изучается возможность замены химиотерапии на неоадъювантную гормонотерапию. Назначение ингибиторов ароматазы в комбинации с трастузумабом и пертузумабом (исследование PerELISA) существенно уступает по эффективности комбинации химиотерапии и таргетной терапии, даже у больных с ранним ответом на гормонотерапию (снижение индекса Ki67 на 20% от исходного через 2 недели после приема летрозолоа): уровень pCR составил лишь 20,5% в группе гормонотерапии по сравнению с 81,3% у пациенток, которые не ответили на гормонотерапию и которым в последующем неоадъювантно вводился паклитаксел [21].

В небольшом пилотном исследовании II фазы NA-PHER2, пациенткам с люминальным HER2-позитивным РМЖ проводилась неоадъювантная гормонотерапия фулвестрантом и палбоциклибом в комбинации с двойной таргетной блокадой трастузумабом и пертузумабом. Первичной конечной точкой стала оценка изменения биологических характеристик опухоли: уровень Ki-67 и процент апоптоза опухолевых клеток через 2 недели после начала гормонотерапии и перед выполнением операции. Вторичные конечные точки — ЧОО и уровень pCR. Полученные результаты можно представить следующим образом: среднее значение Ki-67 через 2 недели после начала гормонотерапии

снизилось с 31,9% до 4,3%. Частота объективных ответов составила 97%, уровень pCR — 27% [22]. Небольшой размер выборки и отсутствие информации об отдаленных результатах лечения не позволяют делать выводы о значении данного подхода в качестве варианта неоадъювантной терапии у больных с гормон-зависимым HER2-позитивным РМЖ, но, однозначно, подобный метод заслуживает дальнейшего изучения.

Попытка отказа от классических цитостатиков в пользу трастузумаб-эмантанзина изучалась в исследовании KRISTINE, результаты которого были опубликованы в 2018 г. В исследуемой группе пациенткам назначалась комбинация пертузумаба с трастузумаб-эмантанзином. В контрольной группе лечение проводилось с использованием стандартного режима TCHP. Результаты оказались формально негативными: уровень pCR в исследуемой группе был на 11% ниже по сравнению с контрольной группой (44,4% и 55,7%). Что касается безопасности, исследуемый режим показал себя гораздо менее токсичным: частота нежелательных явлений 3–4 степени была зарегистрирована лишь в 13% случаев по сравнению с 64% в контрольной группе, серьезные нежелательные явления были зарегистрированы в 5% и 29% случаев соответственно [23,24]. Таким образом, данный подход можно рассматривать для пациенток, которым в силу возраста или соматического статуса не может быть предложено проведение высокотоксичной неоадъювантной терапии по схеме TCHP.

В небольшом рандомизированном исследовании 2 фазы WSG-ADAPT (n = 134), окончательные результаты которого были представлены на ASCO в 2021 году, пациенткам с нелюминальным HER2-позитивным РМЖ проводилась неоадъювантная терапия с включением трастузумаба и пертузумаба ± паклитаксел в течение 12 недель перед операцией. После хирургического лечения пациенткам проводилась АХТ согласно национальному стандарту: 4 ЕС — 12 Р (для группы Т + Р) и трастузумаб до года. Больным с полным патоморфологическим ответом АХТ не проводилась. Следует отметить, что большинство больных, включенных в это исследование, имели T1–2 стадию заболевания, и только у 57% больных были выявлены метастазы в регионарных лимфоузлах. Первичной конечной точкой в исследовании был уровень pCR (ypT0/is ypN0), который достиг 90,5% в группе, получавшей неоадъювантный паклитаксел + Т + Р против 34,4% в группе пациенток, которым проводилась только таргетная терапия Т + Р (рис. 1). При этом гипотеза о том, что уровень pCR у больных с ранним ответом на таргетную терапию (за который принималось снижение Ki-67 на 40% от исходного уровня) будет сопоставим с группой пациенток, получавших комбинацию паклитаксела с анти-HER2 препаратами, не подтвердилась. Частота полных патоморфологических регрессов составила: 90,5% в группе Т + Р + паклитаксел против 44,7% в группе Т + Р с ранним ответом против 8,3% в группе Т + Р, не ответившей на таргетную терапию [25]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 98% и 87% в пользу пациентов, получавших химиотаргетную те-

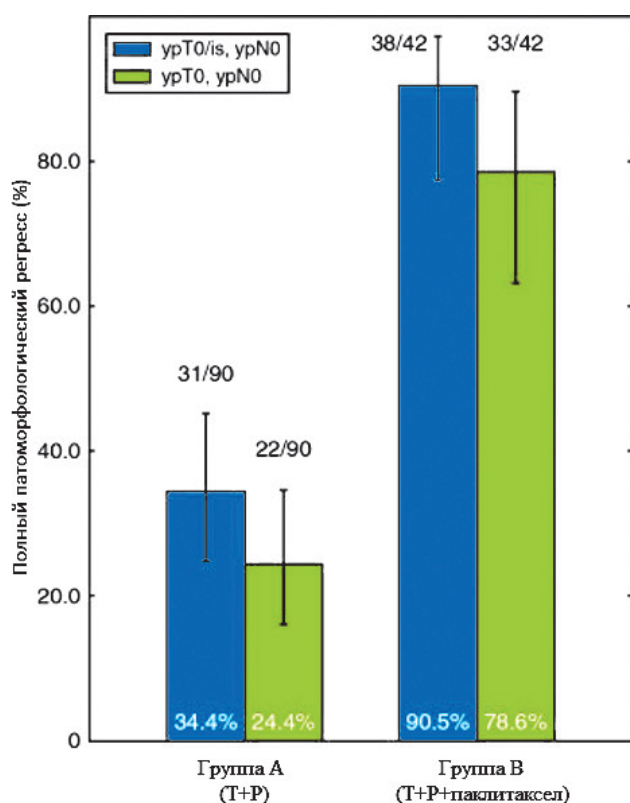


Рисунок 1. Исследование WSG-ADAPT:

Уровень pCR в группе А и В.

Обзоры и аналитика

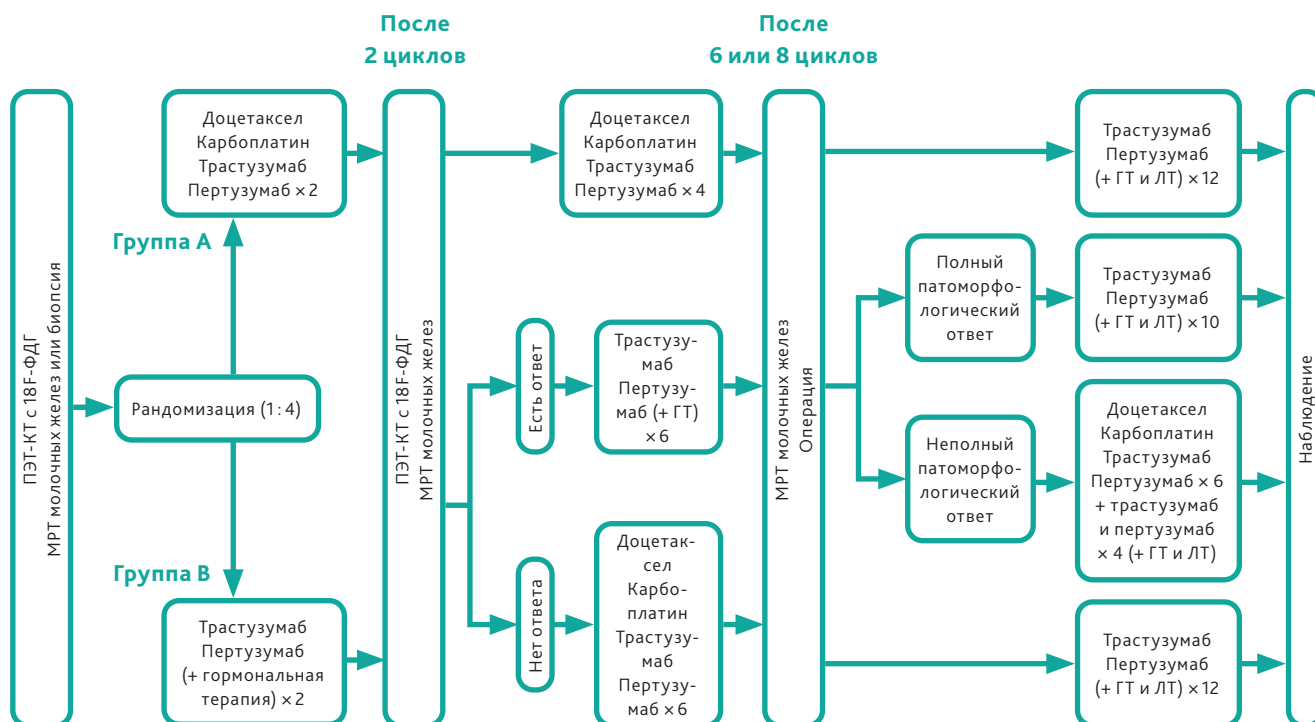


Рисунок 2. Дизайн исследования PHERGain.

рапию (HR = 0,32). Достижение pCR коррелировало с улучшением показателей БРВ вне зависимости от схемы лечения, которую получали пациентки (98% против 82%) [26]. Однозначно, частота полных патоморфологических регрессов выглядит несколько завышенной для обеих групп, что, вероятно, связано как с небольшим размером выборки, так и включением в работу пациенток только с нелюминальным подтипом РМЖ, поэтому эти результаты нуждаются в проверке в более крупных исследованиях 3 фазы, которые сейчас ведутся (COMPASS и DECRESCENDO). Однако, уже сейчас создается впечатление, что для пациенток

с локализованным опухолевым процессом вполне может оказаться достаточным проведение де-эскалированного варианта химиотерапии в комбинации с двойной таргетной блокадой трастузумабом и пертузумабом.

Наиболее интересный вариант де-эскалации неоадъювантной терапии с учетом метаболического ответа опухоли на проведенное лекарственное лечение представлен европейскими учёными в 2021 году. В рандомизированное исследование PHERGain [27] включались пациентки с люминальным и нелюминальным HER2-позитивным РМЖ с I–IIIA стадией заболевания (размер опухоли > 1,5 см, рис. 2).

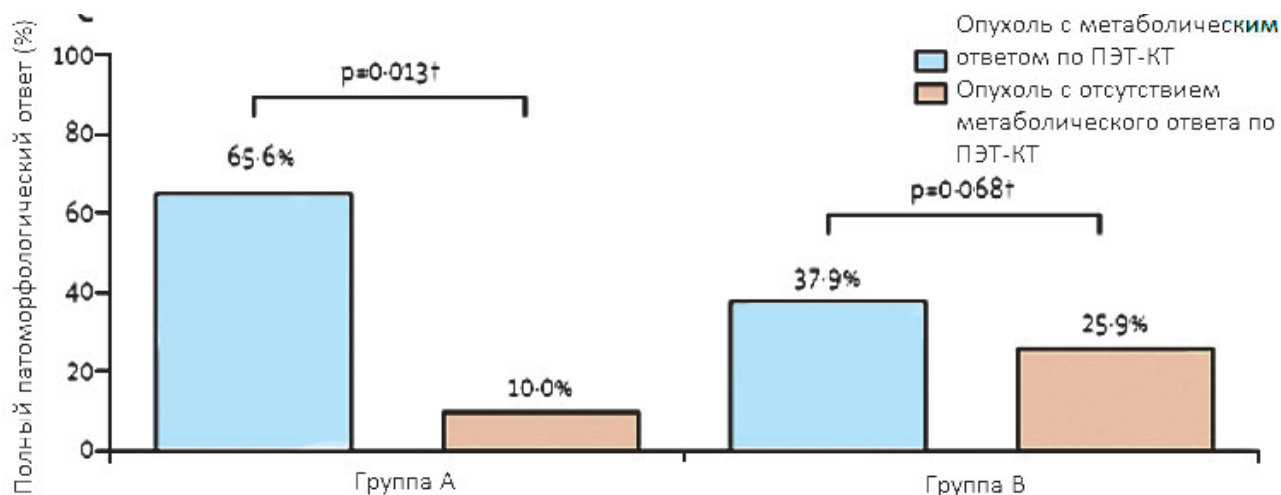


Рисунок 3. Исследование PHERGain: уровень pCR в группе А и В в зависимости от метаболического ответа опухоли.

Перед началом лечения и после 2 циклов терапии пациенткам выполнялась ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ. В группе А больным проводилось 6 курсов стандартной НАХТ по схеме ТСНР вне зависимости от результатов ПЭТ-КТ. В группе В после 2 циклов таргетной терапии по схеме трастузумаб + пертузумаб (плюс гормонотерапия ингибиторами ароматазы или тамоксифеном для люминального подтипа) дальнейшая тактика лечения определялась метаболическим ответом опухоли по данным ПЭТ-КТ. Пациенткам, ответившим на терапию (снижение SUV на 40% и более во всех таргетных очагах), проводилось ещё 6 курсов лечения по прежней схеме. Больным без метаболического ответа назначалась НАХТ по схеме ТСНР (также 6 циклов). Операция выполнялась через 2–6 недель после введения последней дозы лекарственных препаратов. Первичными конечными точками в исследовании стали уровень pCR у больных с метаболическим ответом в группе В и 3-летняя БРВ в группе В. С 2017 по 2019 годы 71 пациентка была рандомизирована в группу А и 285 пациенток — в группу В. В группе В в 80% случаев был зарегистрирован метаболический ответ опухоли после 2 циклов таргетной терапии. В этой популяции больных частота pCR в последующем достигла 37,9%. В этой же группе у пациенток без метаболического ответа, которым в последующем проводилась химиотерапия, уровень pCR составил лишь 25,9%. Для сравнения, в группе А у пациенток с метаболическим ответом опухоли (86% больных) уровень pCR составил 65,6% против 10% у больных без метаболического ответа (рис. 3). В связи с незначительной медианой наблюдения отдаленные результаты лечения пока не известны. Что касается токсичности, однозначное преимущество получили пациентки из группы В: отказ от введения цитостатиков у части из них позволил существенно снизить частоту развития гематологических нежелательных явлений: нейтропения 3–4 степени снизилась с 24% до 4%, фебрильная нейтропения — с 21%

до 4%. Таким образом, авторы делают заключение о том, что после получения результатов по БРВ, подобная стратегия оценки раннего ответа опухоли на проведенное лечение позволит выделить категорию больных с ранними стадиями HER2-позитивного РМЖ, не нуждающихся в назначении химиотерапии.

В заключение можно сказать, что на сегодняшний день не вызывает сомнений необходимость проведения неоадъювантной терапии у больных с HER2-позитивным раком молочной железы, начиная с самых ранних стадий заболевания. Однако общепринятые режимы химиотерапии в комбинации с таргетной терапией сложно назвать оптимальными в виду их неудовлетворительной переносимости. Очевидно, что существует определенная категория пациенток, не нуждающаяся в назначении столь токсичных схем химиотерапии. Поэтому дальнейшие исследования возможностей по де-эскалации неоадъювантной терапии у больных с HER2-позитивным РМЖ представляют перспективное направление для изучения, важность которого сложно переоценить.

Список сокращений

HR — Отношение рисков
FEC — эпирубицин 75–100 мг/м² + циклофосфамид 500–600 мг/м² + 5-фторурацил 500 мг/м²
FECNR — эпирубицин 75–100 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² + 5-фторурацил 500 мг/м² + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг)
THP — доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг)
ТСНР — доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин АУС6 + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Татьяна И. Дешкина, к. м. н., врач-онколог, старший научный сотрудник, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» 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

Анна Л. Корниецкая, к. м. н., врач-онколог, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Павел В. Голубев, аспирант, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: golubev194@gmail.com

Ирина Э. Габуня, клинический ординатор МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Максим С. Рубан, клинический ординатор МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Александр А. Феденко, д. м. н., заведующий отделом лекарственного лечения опухолей, МНИОИ имени П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Андрей Д. Каприн, д. м. н., профессор, академик РАН и РАО, главный онколог РФ, директор, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-29-36

For citation: Deshkina T. I., Bolotina L. V., Kornieckaja A. L., Golubev P. V., Gabuniya I. E., Ruban M. S. et al. De-escalation of neoadjuvant therapy as an option for patients with HER2-positive breast cancer. *Malignant Tumors*. 2023; 13 (3) : 29–36 (In Russ.).

DE-ESCALATION OF NEOADJUVANT THERAPY AS AN OPTION FOR PATIENTS WITH HER2-POSITIVE BREAST CANCER

T. I. Deshkina¹, L. V. Bolotina¹, A. L. Kornieckaja¹, P. V. Golubev¹, I. E. Gabuniya¹, M. S. Ruban¹, A. A. Fedenko¹, A. D. Kaprin^{2,3}

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

² National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Breast cancer is the most common female cancer and cause of death from cancer in women worldwide. Overexpression of HER2/neu, which is an unfavorable predictor associated with a more aggressive course of the disease, is detected in every 5th breast cancer patient. Over the past 20 years, targeted therapy has changed the natural course of breast cancer. However, standard neoadjuvant chemotherapy regimens in combination with targeted therapy are poorly tolerated and, therefore, are considered suboptimal. Evidently, not all patients require such toxic treatment regimens. In this review article, we present our view whether neoadjuvant therapy can be de-escalated in patients with HER2-positive breast cancer.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant therapy, HER2-positive status, de-escalation.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tatiana I. Deshkina, Oncologist, Senior Researcher, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

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

Anna L. Kornieckaya, MD, PhD, Oncologist, Leading Researcher of the Chemotherapy Department, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Pavel V. Golubev, Graduate Student, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia, e-mail: golubev194@gmail.com

Irina E. Gabunia, Clinical Resident, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Maksim S. Ruban, Clinical Resident, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Aleksandr A. Fedenko, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Andrey D. Kaprin, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Director of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Head of the Department of Oncology and Radiology, V. P. Kharchenko Medical Institute, Medical Faculty of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г, под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. Москва 2022 г, с. 23–25.
2. Cronin KA, Harlan LC, Dodd KW, Abrams JS, Ballard-Barbash R. Population-based estimate of the prevalence of HER-2 positive breast cancer tumors for early stage patients in the US. *Cancer Invest.* 2010 Nov ; 28 (9) : 963–8. doi: 10.3109/07357907.2010.496759. PMID: 20690807 ; PMCID: PMC5094051.
3. Slamon, D. J. ; Clark, G. M. ; Wong, S. G. ; Levin, W. J. ; Ullrich, A. ; McGuire, W. L. Human breast cancer : Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987, 235, 177–182.
4. Slamon, D. J. ; Leyland-Jones, B. ; Shak, S. ; Fuchs, H. ; Paton, V. ; Bajamonde, A. ; Fleming, T. ; Eiermann, W. ; Wolter, J. ; Pegram, M. ; et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New Engl. J. Med.* 2001, 344, 783–792.
5. Клинические рекомендации «Рак молочной железы» Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» • Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии» • Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов», 2021 г.
6. Тюляндин С. А., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Стенина М. Б. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 09.
7. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer : the CTNeoBC pooled analysis [published correction appears in *Lancet.* 2019 Mar 9 ; 393 (10175) : 986]. *Lancet.* 2014 ; 384 (9938) : 164–172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
8. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012 ; 30 (15) : 1796–1804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.
9. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer : results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 (25) : 3351–3357. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4930.
10. Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes : A Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2016 ; 2 (6) : 751–760. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6113.
11. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 ; 380 (7) : 617–628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
12. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH) : follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2018 Dec ; 19 (12) : e667]. *Lancet Oncol.* 2014 ; 15 (6) : 640–647. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4.
13. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer : the CTNeoBC pooled analysis [published correction appears in *Lancet.* 2019 Mar 9 ; 393 (10175) : 986]. *Lancet.* 2014 ; 384 (9938) : 164–172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
14. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere) : a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 ; 13 (1) : 25–32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
15. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer : GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol.* 2019 ; 37 (25) : 2226–2234. doi: 10.1200/JCO.18.01842.
16. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer : a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013 ; 24 (9) : 2278–2284. doi: 10.1093/annonc/mdt182.
17. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2) : a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 ; 19 (12) : 1630–1640. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9.
18. Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer : TBCRC 006. *J Clin Oncol.* 2013 ; 31 (14) : 1726–1731. doi: 10.1200/JCO.2012.44.8027.

Обзоры и аналитика

19. Rimawi MF, Niravath P, Wang T, Rexer BN, Forero A, et al. ; Translational Breast Cancer Research Consortium. TBCRC023 : A Randomized Phase II Neoadjuvant Trial of Lapatinib Plus Trastuzumab Without Chemotherapy for 12 versus 24 Weeks in Patients with HER2-Positive Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2020 Feb 15 ; 26 (4) : 821–827. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0851. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31662331.
20. Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, Galván P, Bermejo B, Martínez N, Vidal M, Pernas S, López R, Muñoz M, Nuciforo P, Morales S, Oliveira M, de la Peña L, Peláez A, Prat A. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA) : an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Apr ; 18 (4) : 545–554. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30021-9. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28238593.
21. Guarneri V, Dieci MV, Bisagni G, et al. De-escalated therapy for HR+ / HER2+ breast cancer patients with Ki67 response after 2-week letrozole : results of the PerELISA neoadjuvant study. Ann Oncol. 2019 ; 30 (6) : 921–926. doi: 10.1093/annonc/mdz055.
22. Gianni L, Bisagni G, Colleoni M, Del Mastro L, Zamagni C, Mansutti M, Zambetti M, Frassoldati A, De Fato R, Valagussa P, Viale G. Neoadjuvant treatment with trastuzumab and pertuzumab plus palbociclib and fulvestrant in HER2-positive, ER-positive breast cancer (NA-PHER2) : an exploratory, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2018 Feb ; 19 (2) : 249–256. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30001-9. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29326029.
23. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE) : a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 ; 19 (1) : 115–126. doi: 10.1016/S1470-2045(17) 30716–7.
24. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer : Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. J Clin Oncol. 2019 ; 37 (25) : 2206–2216. doi: 10.1200/JCO. 19.00882.
25. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC) : final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial : efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel [published correction appears in Ann Oncol. 2022 Mar ; 33 (3) : 355]. Ann Oncol. 2017 ; 28 (11) : 2768–2772. doi: 10.1093/annonc/mdx494.
26. Nitz U, Gluz O, Graeser M, et al. De-escalated neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab therapy with or without weekly paclitaxel in HER2-positive, hormone receptor-negative, early breast cancer (WSG-ADAPT-HER2+ / HR-) : survival outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022 ; 23 (5) : 625–635. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00159-0.
27. Pérez-García JM, Gebhart G, Ruiz Borrego M, et al. Chemotherapy de-escalation using an 18F-FDG-PET-based pathological response-adapted strategy in patients with HER2-positive early breast cancer (PHERGain) : a multicentre, randomised, open-label, non-comparative, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021 ; 22 (6) : 858–871. doi: 10.1016/S1470-2045 (21) 00122-4.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-37-48

Цитирование: Смолин С. А., Жукова Л. Г., Смолин А. В., Бубенко Д. Н., Гречухина К. С. Клиническое значение альтераций MET при НМРЛ и современные возможности лекарственной терапии. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3, стр. 37–48.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АЛЬТЕРАЦИЙ MET ПРИ НМРЛ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

С.А. Смолин¹, Л.Г. Жукова¹, А.В. Смолин², Д.Н. Бубенко¹, К.С. Гречухина^{1,3}

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

² ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является ведущей причиной смерти от рака как в России, так и во всём мире. У большинства пациентов болезнь выявляется на поздней стадии, когда возможности локальных методов лечения ограничены, а системная химиотерапия не дает выраженного, долгосрочного эффекта. Появление таргетной терапии существенно изменило парадигму лечения НМРЛ. До 60% неплоскоклеточного НМРЛ имеют те или иные генетические альтерации, потенциально являющиеся мишенью для терапии, а для 50% уже имеются одобренные лекарственные препараты. Различные варианты активации сигнального пути MET (амплификация, альтерации гена) встречаются у 2–4% пациентов НМРЛ и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом заболевания. В последнее время удалось значительно продвинуться в разработке лекарственных препаратов способных воздействовать на этот сигнальный путь. Статья посвящена обзору наиболее важных исследований, посвящённых изучению новых терапевтических возможностей у пациентов НМРЛ с альтерацией сигнального пути MET.

Ключевые слова: НМРЛ, мутация MET, амплификация MET, таргетная терапия

ВВЕДЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является ведущей причиной смерти от рака как в России, так и во всём мире [1]. У большинства пациентов болезнь выявляется на поздней стадии, когда возможности локальных методов лечения ограничены, а системная химиотерапия не дает выраженного, долгосрочного эффекта [2]. Иммуноterapia изменила парадигму лечения пациентов с распространенным раком легкого и дала возможность длительно контролировать болезнь у части пациентов [3]. Однако у примерно 30% больных отмечается прогрессирование заболевания на фоне иммунотерапии при первом контрольном исследовании [4]. Наличие драйверных мутаций в опухоли ассоциировано с худшей эффективностью иммунотерапии. У большинства пациентов лечение рака легкого с выявленной драйверной мутацией должно начинаться с таргетного препарата [5]. Следовательно, для нас первостепенной задачей является разработка и использование тех препаратов, которые напрямую воздействуют на патогенез НМРЛ.

Фактор С мезенхимально-эпителиального перехода (с-MET), также известный как рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR) — это белок, который кодируется геном MET. Данный рецептор принимает участие в эм-

бриональном развитии, активных репаративных процессах при повреждении тканей и играет важную роль в росте опухоли и метастазировании [6]. Активация тирозинкиназного рецептора и нарушение регуляции сигнального пути MET/HGF приводят к пролиферации, инвазии и метастазированию опухолевых клеток. Нарушения с-MET встречаются в многих опухолях, в том числе и легкого [7]. Они могут быть как основными драйверами в канцерогенезе, так и возникнуть вторично, как механизм резистентности к противоопухолевой терапии (например, к ингибиторам EGFR) [8]. Терапия, направленная на с-MET, является многообещающей стратегией лечения рака легкого.

СТРУКТУРА ГЕНА MET И БЕЛКА С-MET

Ген MET (рис. 1), ответственный за экспрессию с-MET, находится в 7 хромосоме, локусе 7q21-q31. Он отвечает за важнейшие клеточные процессы: деление и морфогенез. В период эмбрионального развития ген MET экспрессируется во всех клетках организма и играет ключевую роль в процессах гаструляции, ангиогенеза, развития мышечной и нервной ткани. У взрослого человека активность гена отмечается в основном в плюрипотентных клетках, в местах, где требуется регенерация [9].

Обзоры и аналитика

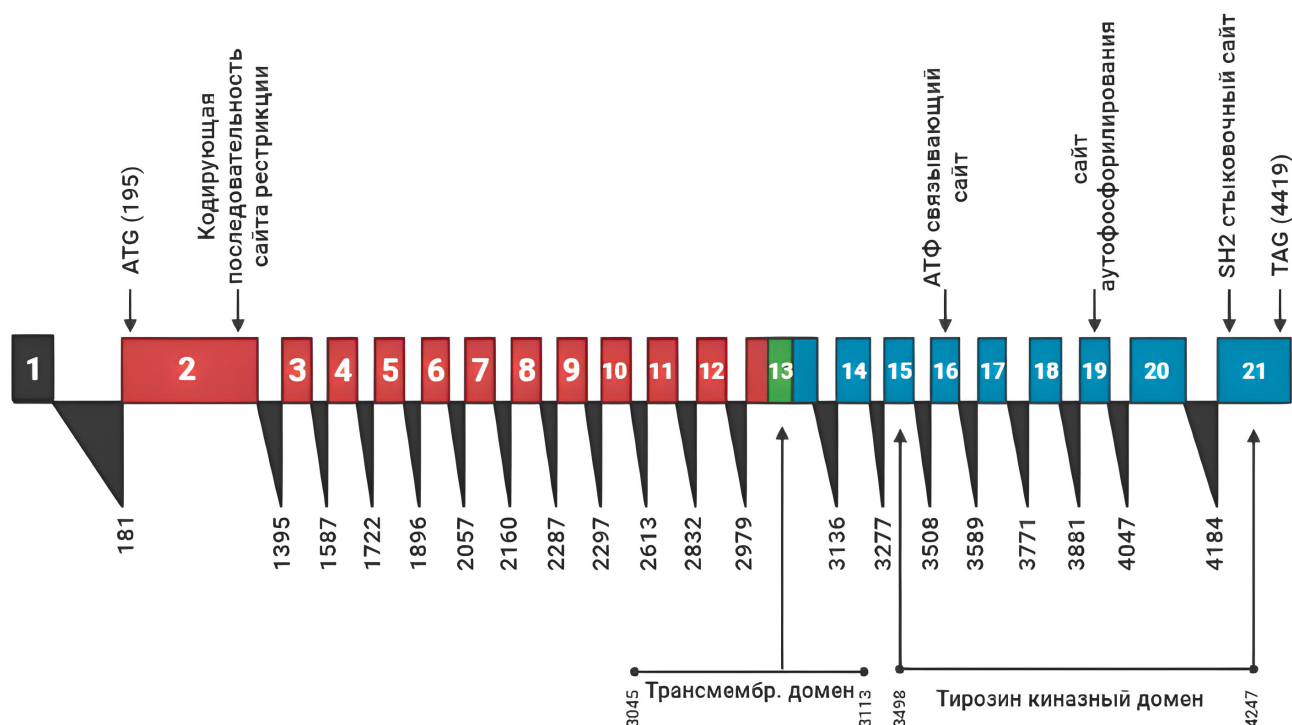


Рисунок 1. Структура гена MET.

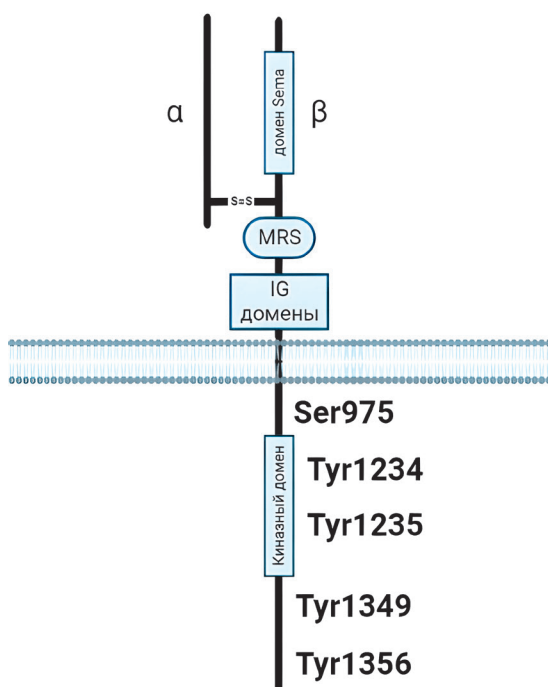


Рисунок 2. Структура белка c-MET.

Белок c-Met (рис. 2) состоит из α-субъединицы и трансмембранной β-субъединицы, которые объединены между собой дисульфидной связью. В структуре белка выделяют 10 доменов (подструктуры белка, которые выполняют свои обособленные функции). Sema-домен — последовательность, включающая α-цепь полностью и N-концевую часть β-цепи. Домен PSI (плексин-семафорин-интегрин) — последовательность, богатая цистеином. Также выделяют тирозинкиназный домен, четыре домена IPT — последовательности, кодирующие иммуноглобулиноподобные структуры для межбелкового взаимодействия, трансмембранный домен, юкта-мембранный домен и C-концевой участок [10].

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МЕТ

На данный момент единственными известными лигандами MET являются фактор роста гепатоцитов (HGF), он же рассеивающий фактор (SF), и его изоформа сплайсинга (NK1, NK2). Предшественник HGF (HGFA) синтезируется мезенхимальными клетками, фибробластами, что обуславливает высокий пролиферативный и метастатический потенциал у опухолевых MET+ клеток за счет аутостимуляции опухолевым окружением [9].

При связывании лиганда с рецептором происходит его димеризация, дальнейшая активация тирозинкиназы и нисходящих киназных путей (рис. 3):

1) путь PI3K, активация которого ведет к реорганизации цитоскелета и актиновых/миозиновых филаментов за счет активации киназы фокальной адгезии (FAK) и взаимодействия с паксином (PXN). Данная перестройка ведет к появлению миграционных способностей за счет появления ламиллоподий и филоподий, что при высокой экспрессии металлопротеиназ (MMP) и обуславливает повышенный метастатический потенциал у MET + опухолевых клеток [11].

Помимо этого, PI3K взаимодействует и с АКТ за счет его рекрутирования и активации, что ведет к mTOR-ассоциированному взаимодействию с рибосомальной S6K и, соответственно, к повышению синтетической способности.

2) MAPK путь активируется при взаимодействии с-MET с тирозинкиназным участком рецептора с Grb²/Gab1/SOS и активацией каскада RAS/BRAF/ERK, что ведет к повышению уровня пролиферации, приобретению мезенхимального (частично мезенхимального) фенотипа клеток за счет участия в эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП) [12].

ИЗМЕНЕНИЯ MET

Мутации, приводящие к пропуску 14 экзона гена MET, снижают деградацию рецептора MET, что приводит к активации нисходящих киназных путей [13]. В 2015 году Фрамpton и др. провели масштабный поиск альтераций в 14 экзоне MET на базе 38028 образцов опухолевой ткани. Среди 221 образца, где выявили изменения в 14 экзоне MET, 193 образца были от больных раком лёгкого [14]. Данные мутации встречаются у 2–4% больных раком лёгкого, причем чаще всего при саркоматоидном гистологическом подтипе рака легкого (до 31%) [15]. Они ассоциированы с плохим прогнозом и чувствительностью к тирозинкиназным ингибиторам (ТКИ), ингибирующим с-MET [16,17].

Амплификация MET встречается в 2–5% НМРЛ [18]. Частота встречаемости амплификации MET возрастает до 22% у пациентов на фоне терапии ингибиторами EGFR [19]. Амплификация MET является одним из ключевых механизмов резистентности к ингибиторам EGFR и также, как пропуск 14 экзона MET, ассоциирована с плохим

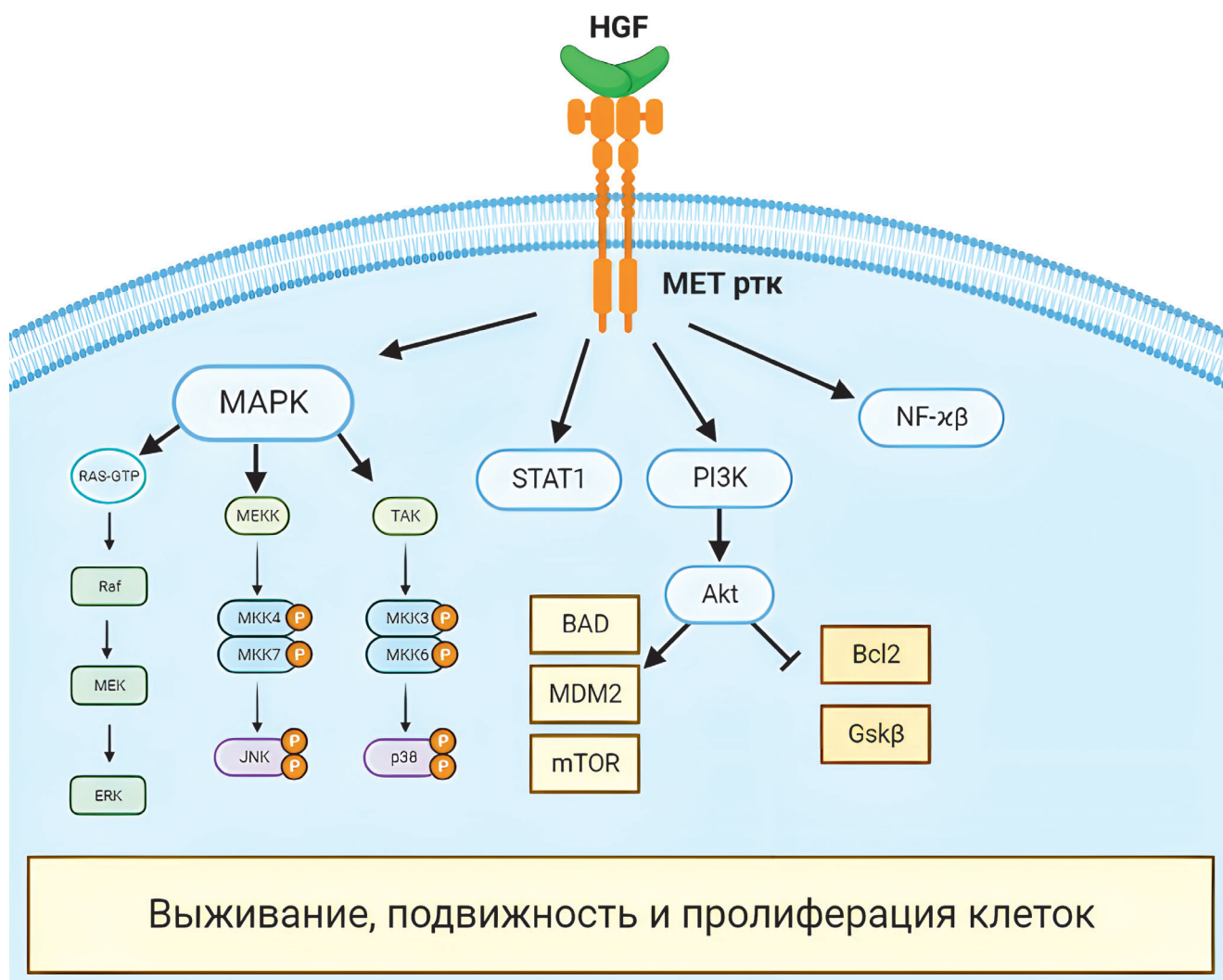


Рисунок 3. Сигнальные пути HGF-MET.

Обзоры и аналитика

прогнозом [20]. В различных исследованиях наблюдалась корреляция между числом копий гена MET и частотой ответа на кризотиниб (мультикиназный ТКИ, ингибирующий с-MET) [21,22].

Транслокации MET — это редкое генетическое событие в раке легкого, частота встречаемости менее 1%. Самые частые гены-партнеры MET — TPR, TRIM4, ZKSCAN1, PPFIB1, LRRFIP1, EPS15, DCTN1, PTPRZ1, NTRK1, CLIP2, TFG, HLA-DRB1. В литературе описан случай полного ответа на фоне терапии кризотинибом у 74-летней пациентки с транслокацией HLA-DRB1-MET [23].

Гиперэкспрессия MET возникает за счет усиления сигнала MET, вызывая трансформацию опухоли [24]. Гиперэкспрессия MET встречается в 15–70% случаев НМРЛ (в зависимости от панели антител и самого определения «гиперэкспрессия») и снова ассоциирована с плохим прогнозом [25]. Хотя гиперэкспрессия MET является важным прогностическим маркером, в качестве маркера эффективности таргетной терапии её использование затруднено (возможно, за счёт выраженной гетерогенности экспрессии MET в опухолевой ткани) [26]. Исследования III фазы, где изучалась гиперэкспрессия MET в качестве биомаркера эффективности MET-направленной терапии, провалились [27,28]. К позитивным исследованиям можно отнести исследование 2 фазы LUMINOSITY, в котором наблюдалась эффективность моноклонального антитела Телисотузумаб у пациентов с гиперэкспрессией MET [29].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Принимая во внимание важность данного рецептора в канцерогенезе рака легкого и его роль в развитии резистентности у EGFR + рака легкого, разрабатывается и используется ряд мультикиназных ингибиторов, моноклональных антител, низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ, направленных на основные звенья лиганд-рецепторного взаимодействия.

Ингибиторы тирозинкиназы MET

Использование данного типа препаратов является перспективным направлением в лечении рака легкого. Во-первых, низкая молекулярная масса и малый размер молекулы препарата позволяет максимально эффективно проникать в мембранное пространство и связываться с участками рецептора. Во-вторых, это возможность применения мультикиназных ингибиторов для блокирования нескольких прикладных точек. Но также имеется и ряд минусов: мультикиназные ингибиторы обладают более широким спектром токсичности, что зачастую ограничивает их применение.

Кабозантиниб

Кабозантиниб является мультикиназным ингибитором, взаимодействующим с VEGFR2, RET, AXL и MET. В клинических исследованиях, связанных с кабозантинибом, изменения MET не оценивались, а в основном были со-

средоточены на статусе EGFR. Данный препарат исследовался у пациентов с НМРЛ без мутаций в гене EGFR, ранее принимавших препарат эрлотиниб. Теоретическая основа состоит в том, что амплификация MET может быть потенциальным механизмом приобретенной устойчивости к ИТК EGFR. Несмотря на небольшой размер выборки, это исследование показало, что у пациентов с НМРЛ дикого типа EGFR кабозантиниб в отдельности или в сочетании с эрлотинибом имеет клинически значимую, более высокую эффективность, чем эрлотиниб в монотерапии (рис. 4) [30]. В настоящее время идёт исследование фазы II CABinMET, в котором уже будут оцениваться пациенты с METex14 мутациями либо с MET амплификацией.

ВБП в зависимости от статуса MET в НМРЛ без мутации EGFR

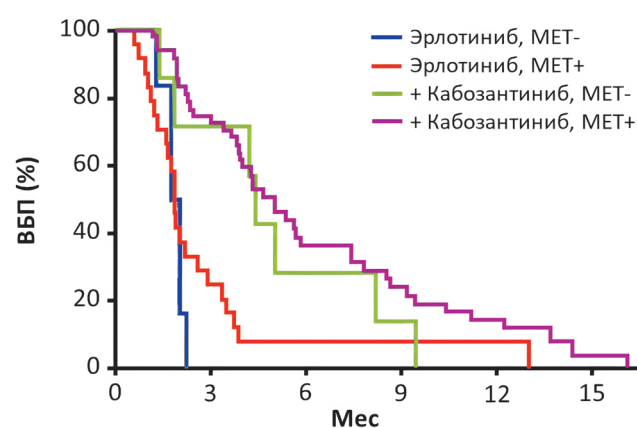


Рисунок 4. Данные об эффективности комбинации эрлотиниб + кабозантиниб в сравнении с эрлотинибом [30].

Кризотиниб

Кризотиниб представляет собой мультикиназный ингибитор, который конкурирует с доменом тирозинкиназы с-Met за связывание аденозинтрифосфата (АТФ), предотвращая активацию рецептора и передачу сигналов нижестоящим путям, также он конкурирует за места связывания АТФ с другими киназами, включая рецептор эндотелиального фактора роста (VEGFR), ROS1 и EML4-ALK [31,32]. Кризотиниб был одобрен FDA для больных НМРЛ с транслокацией ALK или ROS1.

В исследовании PROFILE-1001 из 18 пациентов с НМРЛ с мутациями METex14, получавших кризотиниб, у 8 пациентов был получен объективный ответ (44%; 95% ДИ: 22–69%) [31].

Кризотиниб обладает клинической активностью у больных НМРЛ с амплификацией MET или мутациями, приводящими к пропуску 14 экзона MET, что подтверждается исследованиями из реальной клинической практики (рис. 5). Однако требуется дальнейшая валидация препарата в данной популяции в крупных рандомизированных исследованиях [33].

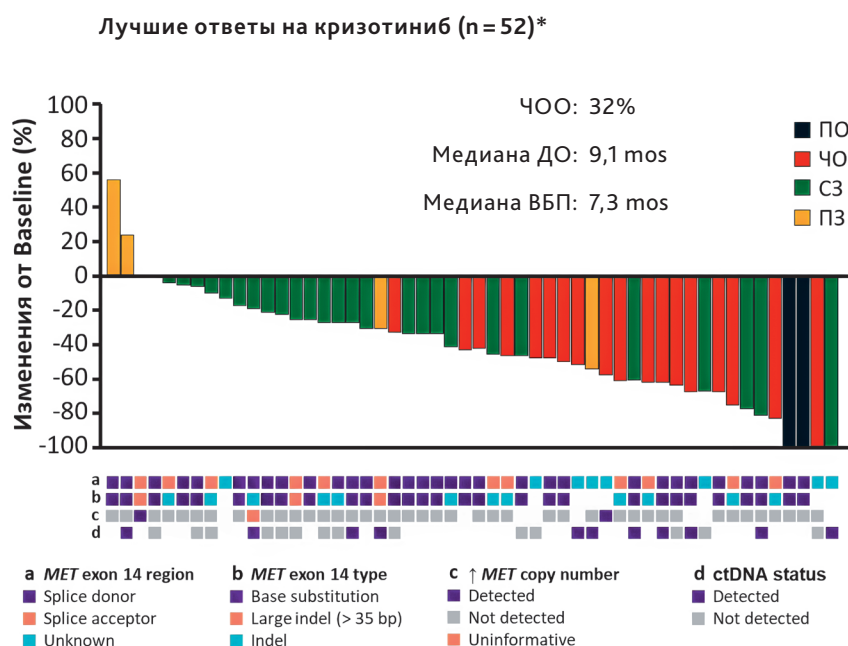


Рисунок 5. Данные ретроспективного исследования об эффективности кабозантиниба в реальной клинической практике [33].

Капматиниб

Капматиниб — низкомолекулярный ингибитор, обладающий высоким уровнем аффинитета в отношении МЕТ рецептора. В доклинических испытаниях *in vivo* было продемонстрировано восстановление чувствительности к препарату эрлотиниб при развитии устойчивости к EGFR ингибитору [34].

В исследовании III фазы GEOMETRY mono-1 была продемонстрирована значимая эффективность капматиниба у больных НМРЛ с пропуском 14 экзона или амплификацией гена МЕТ (рис. 6) [35]. Среди пациентов с мутацией 14 экзона, общий ответ наблюдался у 41% (95% ДИ от 29 до 53) из 69 пациентов, которые ранее получали одну или две линии терапии, и 68% (95% ДИ от 48 до 84) из 28 пациентов, которые ранее не получали лечения; средняя продолжительность ответа составила 9,7 месяцев (95% ДИ

от 5,6 до 13,0) и 12,6 месяцев (95% ДИ от 5,6 до NR) соответственно. Ограниченная эффективность наблюдалась у ранее лечившихся пациентов с МЕТ амплификацией, у которых число копий гена составляло менее 10 (объективный ответ у 7–12% пациентов). Среди пациентов с амплификацией МЕТ и числом копий гена 10 или выше объективный ответ наблюдался у 29% (95% ДИ от 19 до 41) ранее лечившихся пациентов и 40% (95% ДИ от 16 до 68) у тех, кто ранее не получал лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями были периферические отеки, тошнота и рвота, а нежелательные явления 3 или 4 степени были зарегистрированы у 67% пациентов. Связанные с лечением нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения, наблюдались у 39 пациентов (11%).

Вышеуказанные результаты и контролируемый профиль безопасности, включающий в основном слабовыраженные

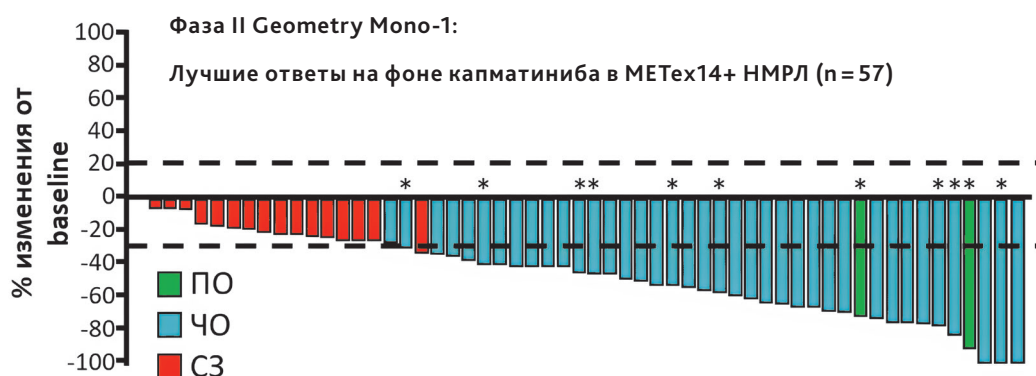


Рисунок 6. Данные исследования фазы III GEOMETRY mono-1 об эффективности капматиниба в METex14+ НМРЛ [35].

Обзоры и аналитика

и обратимые нежелательные явления, подтверждают, что капматиниб является новым терапевтическим вариантом у пациентов с распространенным НМРЛ с мутациями, приводящими к пропуску 14 экзона гена МЕТ.

Эффективность капматиниба дополнительно подтверждена в исследовании реальной клинической практики RECAP [36]. В нем оценивались больные НМРЛ с пропуском 14 экзона гена МЕТ, получавшие капматиниб в рамках программы раннего доступа в период с марта 2019 по декабрь 2021 года. Средний возраст составил 77 лет (диапазон 48–91), 56% были женщинами, 86% имели IV стадию заболевания, и у 27% пациентов были метастазы в головном мозге. У всех больных частота объективного ответа (ЧОО) составила 58% (95% ДИ, 47–69), тогда как у пациентов, не получавших лечение, она составила 68% (95% ДИ, 50–82), а у пациентов, получавших ранее лечение — 50% (95% ДИ, 35–65).

Медиана выживаемости без прогрессирования в общей группе исследования составила 9,5 месяцев (95% ДИ 4,7–14,3), тогда как у пациентов, получавших капматиниб в первой линии — 10,6 месяцев (95% ДИ 5,5–15,71), и 9,1 месяца (95% ДИ 3,1–15,1) — у пациентов, получавших его уже в последующих линиях. Медиана общей выживаемости составила 18,2 месяца (95% ДИ 13,2–23,1). У пациентов с измеримыми метастазами в головном мозге (n = 11) внутримозговая ЧОО составила 46% (95% ДИ, 17–77).

Капматиниб показал приемлемый профиль безопасности. Частые побочные эффекты, связанные с лечением, включали периферические отеки (13%), повышение уровня креатинина (4%) и повышение уровня печеночных ферментов (3%). FDA одобрило использование капматиниба в мае 2020 года.

Тепотиниб

Тепотиниб является высокоселективным ингибитором МЕТ. В доклинических исследованиях *in vivo* была продемонстрирована возможность преодоления резистентности к ИТК в опухолевых клетках с мутацией EGFR T790M [37].

В многоцентровом рандомизированном открытом мультикогортном исследовании VISION изучалось применение

тепотиниба (MSC2156119) у больных НМРЛ с пропуском 14 экзона гена МЕТ [38].

Эффективность подлежала оценке у 152 пациентов (средний возраст 73,1 года). В общей популяции частота объективных ответов (ЧОО) составила 44,7% (рис. 7) [95% доверительный интервал (ДИ): 36,7–53,0]. У пациентов в возрасте < 75 лет (n = 84) и ≥ 75 лет (n = 68) ЧОО составил 48,8% (95% ДИ: 37,7–60,0) и 39,7% (95% ДИ: 28,0–52,3) соответственно. Пациенты, ранее не получавшие лечения (n = 69), по сравнению с ранее получавшими лечение (n = 83) показали схожую эффективность [ЧОО (95% ДИ): 44,9% (32,9–57,4) против 44,6% (33,7–55,9); медиана продолжительности ответа (95% ДИ): 10,8 (6,9–не поддается оценке) против 11,1 (9,5–18,5) месяцев]. Нежелательные явления, которые исследователи считали связанными с тепотинибом, были зарегистрированы у 89% пациентов. Нежелательные явления 3-й степени или выше возникли у 28% больных. Наиболее частым из этих нежелательных явлений 3 степени и выше были периферические отеки (в 7%). FDA одобрило использование тепотиниба в феврале 2021 года.

Саволитиниб

Саволитиниб является высокоселективным ингибитором МЕТ-тирозинкиназы. В исследовании 2 фазы SAVANNAH добавление саволитиниба к терапии осимертинибом у больных EGFR-мутированным раком лёгкого после прогрессирования на осимертинибе позволило достичь частоты объективного ответа в 49% при высоком уровне МЕТ амплификации или гиперэкспрессии МЕТ (табл. 1) [39].

Также подтверждена активность препарата в монорежиме. Окончательные данные по общей выживаемости (ОВ) открытого исследования фазы II показали, что при медиане наблюдения 28,4 месяца медиана ОВ у пациентов, получавших саволитиниб, составила 12,5 месяцев (95% доверительные интервалы 10,5–21,4). В исследование включались пациенты, ранее получавшие лечение (n = 42) или не получавшие противоопухолевую терапию (n = 28) с саркоматоидной карциномой легких (PSC; n = 25) или другим немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) (n = 45) с пропуском 14 экзона МЕТ. Показатели 18- и 24-месячной ОВ для всех пациентов

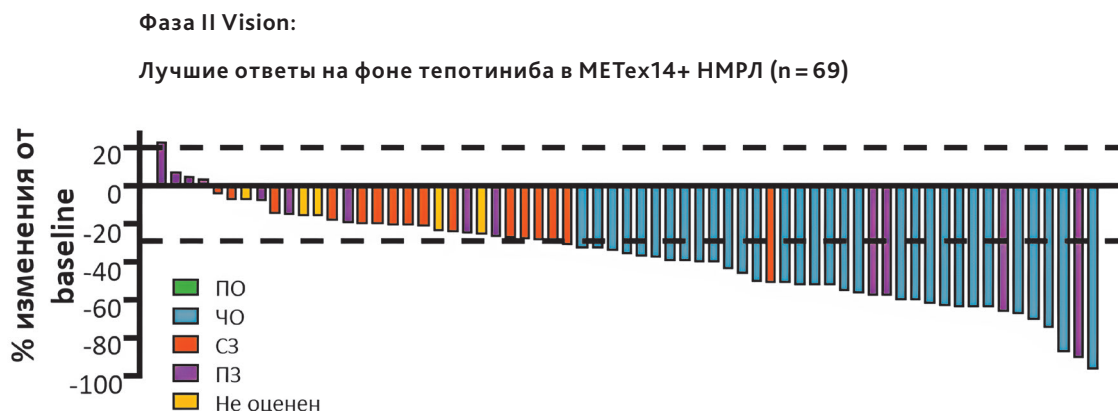


Рисунок 7. Данные исследования VISION об эффективности тепотиниба в METex14+ НМРЛ [38].

Таблица 1. Эффективность терапии в зависимости от уровня экспрессии MET или амплификации [39].

Результат	ИГХ50 + и/или FISH5 + (N = 193*)	ИГХ90 + и/или FISH10 + (n = 108)	Без ИГХ90 + и/или FISH10 + (n = 77)
ЧОО, % (95% ДИ)	32 (26–39)	49 (39–59)	9 (4–18)
Медиана ДО, мес. (95% ДИ)	8,3 (6,9–9,7)	9,3 (7,6–10,6)	6,9 (4,1–16,9)
Медиана ВБП, мес. (95% ДИ)	5,3 (4,2–5,8)	7,1 (5,3–8,0)	2,8 (2,6–4,3)

составили 42% и 31%. Наиболее частые побочные явления, связанные с приемом саволитиниба, были тошнота, усталость, рвота, периферические отеки [40].

Моноклональные антитела к MET/HGF

Действие моноклональных антител в отношении MET заключается во взаимодействии как с лигандом, так и с непосредственно рецептором. У данного типа препаратов есть несколько потенциальных преимуществ: специфичность связывания с определенной мишенью и высокий уровень аффинитета, что приводит к уменьшению степени токсичности.

Эмбегузумаб

Эмбегузумаб является моноклональным антителом (АТ), взаимодействующим с MET, предотвращающим связывание HGF лиганда со своим рецептором. В дальнейшем комплекс АТ-MET подвергается интернализации и протеасомной деградации преимущественно за счет убиквитирования.

В рандомизированном контролируемом исследовании фазы 2 изучали применение эмбегузумаба в комбинации с эрлотинибом в качестве первой линии лечения НМРЛ с EGFR мутацией [41]. Было продемонстрировано отсутствие существенной разницы в медиане ВБП в общей популяции (9,3 месяца с эмбегузумабом + эрлотиниб против 9,5 месяцев с монотерапией эрлотинибом [отношение рисков (ОР) = 0,89, 90% (ДО): 0,64–1,23]). Медиана ОВ составила 34,3 месяца при применении эмбегузумаба в сочетании с эрлотинибом против 25,4 месяцев при применении эрлотиниба (ОР = 0,74, 90% ДИ: 0,49–1,11). Комбинация эмбегузумаб плюс эрлотиниб хорошо переносилась, при этом периферические отеки и мукозит были единственными нежелательными явлениями, встречающимися в 10% или чаще по сравнению с эрлотинибом. Исследовательский апостериорный анализ показал улучшение медианы ВБП на 15,3 месяца у 24 пациентов с самой высокой экспрессией MET, что говорит о том, что требуются дополнительные исследования препарата.

Телисотузумаб ведотин (ABBV-399)

Телисотузумаб ведотин (Teliso-V) является конъюгатом АТ с лекарственным препаратом, ингибитором микротрубочек (мометилуристатин Е). В исследовании I фазы пациенты с НМРЛ при наличии гиперэкспрессии MET получали телисо-

тузумаб ведотин в качестве монотерапии [42]. По результатам исследования монотерапия Teliso-V была переносимой и продемонстрировала значимую противоопухолевую активность. На основе общей безопасности, фармакокинетики и результатов эффективности были выбраны схемы приема Teliso-V в дозе 1,9 мг/кг один раз в 2 недели и 2,7 мг/кг один раз в 3 недели для дальнейших исследований.

В исследовании 2 фазы LUMINOSITY также была продемонстрирована значимая эффективность телисотузумаба ведотина у предлеченных пациентов с гиперэкспрессией MET [29]. Частота объективного ответа составила 36,5% у пациентов в группе аденокарцином без мутации в гене EGFR. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) любой степени тяжести были периферическая сенсорная невропатия (25,0%), тошнота (22,1%) и гипоальбуминемия (20,6%).

ИММУНОТЕРАПИЯ

У пациентов с изменениями в MET после прогрессирования на фоне таргетной ± химиотерапии присутствует опция иммунотерапии. В ретроспективном клиническом исследовании была проанализирована эффективность иммунотерапии у пациентов с MET амплификацией, либо мутацией. Частота объективного ответа составила 16%, медиана выживаемости без прогрессирования 3,4 месяца, а медиана ОВ — 18,4 месяца. Тем самым, иммунотерапия у пациентов с изменениями в MET имеет ограниченную эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день достигнут значимый прогресс в изучении функции MET рецептора и его участия в канцерогенезе. На основании этих данных проводятся разработки и изучение ряда препаратов, позволяющих направленно воздействовать на различные прикладные точки. Ввиду плохого прогноза и малой эффективности ключевой опции для НМРЛ — иммунотерапии — необходимость использования новых и эффективных препаратов в этой особой популяции пациентов не вызывает сомнений.

В Российской Федерации определение мутации MET рекомендовано клиническими рекомендациями, что обусловлено появлением новых лечебных опций для этой категории и регистрации капматиниба в нашей стране.

Обзоры и аналитика

Таблица 2. Сравнение противоопухолевых препаратов с направленностью на МЕТ.

Препарат	Группа препаратов	Вариант нарушения МЕТ	Эффективность	Исследование
Кризотиниб ⁴	Мультикиназный ТКИ	METex14 mut ¹	ЧОО 44%	PROFILE-1001
Кабозантиниб ⁶	Мультикиназный ТКИ	METex14 mut ¹ /MET amp ²	В работе	CABinMET
Капматиниб ⁴	Селективный МЕТ ТКИ	METex14 mut ¹ /MET amp ² (от 10 копий гена)	ЧОО 68% ЧОО 40%	GEOMETRY mono-1
Тепотиниб ⁵	Селективный МЕТ ТКИ	METex14 mut ¹	ЧОО 46–50%	VISION
Саволитиниб ⁶	Селективный МЕТ ТКИ	METex14 mut ¹ При EGFRmut ³ MET amp ² /МЕТ экспрессия	МОВ 12,5 мес ЧОО 49%	NCT04923945 SAVANNAH
Эмибетузумаб ⁶	Моноклональное антитело (антиМЕТ)	При EGFRmut ³ высокая МЕТ экспрессия	ВБП 15,3 мес	NCT01900652
Телисотузумаб ведотин ⁶	Моноклональное антитело (антиМЕТ)	МЕТ экспрессия	ЧОО 36,5%	LUMINOSITY

¹ Мутации, приводящие к пропуску 14 экзона гена МЕТ.² Амплификация гена МЕТ.³ Мутации в 19 или 21 экзоне гена EGFR.⁴ Препарат зарегистрирован в РФ, опция присутствует в клин. рекомендациях RUSSCO, но отсутствует в АОР.⁵ Препарат одобрен FDA.⁶ Препарат в клинических исследованиях.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сергей А. Смолин, врач-онколог, научный сотрудник отделения химиотерапии, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия**Людмила Г. Жукова**, д. м. н., проф., член.-корр. РАН, заместитель директора по онкологии, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия**Алексей В. Смолин**, к. м. н., начальник радиологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия**Дмитрий Н. Бубенко**, клинический ординатор отделения химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия**Катерина С. Гречухина**, к. м. н., заведующая химиотерапевтическим отделением ЦАОП ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», ассистент кафедры клинической онкологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-37-48

For citation: Smolin S. A., Zhukova L. G., Smolin A. V., Bubenko D. N., Grechukhina K. S. Clinical significance of MET alterations in non-small cell lung cancer and currently available therapies. Malignant Tumors. 2023 ; 13 (3) : 37–48 (In Russ.).

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MET ALTERATIONS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER AND CURRENTLY AVAILABLE THERAPIES

S. A. Smolin¹, L. G. Zhukova¹, A. V. Smolin², D. N. Bubenko¹, K. S. Grechukhina^{1,3}¹ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia² N. N. Burdenko Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia³ Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of cancer mortality both in Russia and worldwide. At diagnosis, most patients have advanced disease when the use of local treatment modalities is limited and systemic chemotherapy fails to provide a pronounced and sustained benefit. The advent of targeted therapies has significantly changed the treatment paradigm of NSCLC. Genetic alterations representing potential molecular targets have been identified in up to 60% of non-squamous NSCLC cases, and agents directed against 50% oncogenic targets have been approved. Various activat-

ing mutations of the MET signaling pathway (gene amplifications and alterations) associated with unfavorable disease outcomes occur in 2–4% of NSCLC patients. Recently, significant advances in the development of therapies targeting this signaling pathway have been made. The article provides an overview of the key studies evaluating novel therapeutic options for NSCLC with MET alterations.

Keywords: NSCLC, MET mutation, MET amplification, targeted therapy

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergei A. Smolin, Oncologist, Research Fellow, Department of Chemotherapy, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

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

Aleksei V. Smolin, Head of the Radiology Center, N. N. Burdenko Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

Dmitry N. Bubenko, Clinical Resident, Chemotherapy Department, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Katerina S. Grechukhina, MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Assistant of the Department of Clinical Oncology, Central State Medical Academy, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung, H. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray // CA : a cancer journal for clinicians .– 2021 .– Vol. 71, iss. 3 .– P. 209–249.
2. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials // Journal of Clinical Oncology .– 2008 .– Vol. 26, iss. 28 .– P. 4617–4625.
3. Wang, C. The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer : A systematic review and meta-analysis / C. Wang, W. Qiao, Y. Jiang, M. Zhu, J. Shao, T. Wang, D. Liu, W. Li // Journal of cellular physiology .– 2020 .– Vol. 235, iss. 5 .– P. 4913–4927.
4. Mok, T. S. K. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042) : a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial / T. S. K. Mok, Y. – L. Wu, I. Kudaba, D. M. Kowalski, B. C. Cho, H. Z. Turna, G. Castro, V. Srimuninnimit, K. K. Laktionov, I. Bondarenko, K. Kubota, G. M. Lubiniecki, J. Zhang, D. Kusch, G. Lopes, G. Adamchuk, M. – J. Ahn, A. Alexandru, O. Altundag, A. Alyasova, O. Andrusenko, K. Aoe, A. Araujo, O. Aren, O. Arrieta Rodriguez, T. Ativitavas, O. Avendano, F. Barata, C. H. Barrios, C. Beato, P. Bergstrom, D. Betticher, L. Bolotina, M. Botha, S. Buddu, C. Caglevic, A. Cardona, H. Castro, F. Cay Senler, C. A. S. Cerny, A. Cesas, G. – C. Chan, J. Chang, G. Chen, X. Chen, S. Cheng, Y. Cheng, N. Cherci, C. – H. Chiu, S. Cicen, D. Ciurescu, G. Cohen, M. A. Costa, P. Danchaivijitr, F. de Angelis, S. J. de Azevedo, M. Dediu, T. Deliverski, P. R. M. de Marchi, F. de The Bustamante Valles, Z. Ding, B. Doganov, L. Dreosti, R. Duarte, R. Edusma-Dy, S. Emelyanov, M. Erman, Y. Fan, L. Fein, J. Feng, D. Fenton, G. Fernandes, C. Ferreira, F. A. Franke, H. Freitas, Y. Fujisaka, H. Galindo, C. Galvez, D. Ganea, N. Gil, G. Giroto, E. Goker, T. Goksel, G. Gomez Aubin, L. Gomez Wolff, H. Griph, M. Gumus, J. Hall, G. Hart, L. Havel, J. He, Y. He, C. Hernandez Hernandez, V. Hespanhol, T. Hirashima, C. M. J. Ho, A. Horiike, Y. Hosomi, K. Hotta, M. Hou, S. H. How, T. – C. Hsia, Y. Hu, M. Ichiki, F. Imamura, O. Ivashchuk, Y. Iwamoto, J. Jaal, J. Jassem, C. Jordaan, R. A. Juergens, D. Kaen, E. Kalinka-Warzocha, N. Karaseva, B. Karaszewska, A. Kazarnowicz, K. Kasahara, N. Katakami, T. Kato, T. Kawaguchi, J. H. Kim, K. Kishi, V. Kolek, M. Koleva, P. Kolman, L. Koubkova, R. Kowalyszyn, D. Kowalski, K. Koynov, D. Ksienski, T. Kurata, G. Kuusk, L. Kuzina, I. Lacz, G. E. I. Ladrera, K. Laktionov, G. Landers, S. Lazarev, G. Lerzo, K. Lesniewski Kmak, W. Li, C. K. Liam, I. Lifirenko, O. Lipatov, X. Liu, Z. Liu, S. H. Lo, V. Lopes, K. Lopez, S. Lu, G. Martinengo, L. Mas, M. Matrosova, R. Micheva, Z. Milanova, L. Miron, T. Mok, M. Molina, S. Murakami, Y. Nakahara, T. Q. Nguyen, T. Nishimura, A. Ochsenbein, T. Ohira, R. Ohman, C. K. Ong, G. Ostoros, X. Ouyang, E. Ovchinnikova, O. Ozyilkan, L. Petruzelka, X. D. Pham, P. Picon, B. Piko, A. Poltoratsky, O. Ponomarova, P. Popelkova, G. Purkalne, S. Qin, R. Ramlau, B. Rappaport, F. Rey, E. Richardet, J. Roubec, P. Ruff, A. Rusyn, H. Saka, J. Salas, M. Sandoval, L. Santos, T. Sawa, K. Seetalarom, M. Seker, N. Seki, F. Seolwane, L. Shepherd, S. Shevnya, A. K. Shimada, Y. Shparyk, I. Sinielnikov, D. Sirbu, O. Smaletz, J. P. H. Soares, A. Sookprasert, G. Speranza, V. Sriuranpong, Z. Stara, W. – C. Su, S. Suga-

Обзоры и аналитика

- wara, W. Szpak, K. Takahashi, N. Takigawa, H. Tanaka, J. Tan Chun Bing, Q. Tang, P. Taranov, H. Tejada, L. M. Tho, Y. Torii, D. Trukhyn, M. Turdean, H. Turna, G. Ursol, J. Vanasek, M. Varela, M. Vallejo, L. Vera, A. – P. Victorino, T. Vlasek, I. Vynnychenko, B. Wang, J. Wang, K. Wang, Y. Wu, K. Yamada, C. – H. Yang, T. Yokoyama, T. Yokoyama, H. Yoshioka, F. Yumuk, A. Zambrano, J. J. Zarba, O. Zarubekov, M. Zemaitis, L. Zhang, X. Zhang, J. Zhao, C. Zhou, J. Zhou, Q. Zhou, A. Zippelius // *The Lancet* .– 2019 .– Vol. 393, iss. 10183 .– P. 1819–1830.
5. Seegobin, K. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer With Actionable Mutations Other Than EGFR / K. Seegobin, U. Majeed, N. Wiest, R. Manochakian, Y. Lou, Y. Zhao // *Frontiers in oncology* .– 2021 .– Vol. 11 .– P. 750657.
 6. Birchmeier, C. Met, metastasis, motility and more / C. Birchmeier, W. Birchmeier, E. Gherardi, G. F. Vande Woude // *Nature reviews. Molecular cell biology* .– 2003 .– Vol. 4, iss. 12 .– P. 915–925.
 7. Olivero, M. Overexpression and activation of hepatocyte growth factor / scatter factor in human non-small-cell lung carcinomas / M. Olivero, M. Rizzo, R. Madeddu, C. Casadio, S. Pennacchietti, M. R. Nicotra, M. Prat, G. Maggi, N. Arena, P. G. Natali, P. M. Comoglio, M. F. Di Renzo // *British journal of cancer* .– 1996 .– Vol. 74, iss. 12 .– P. 1862–1868.
 8. Ríos-Hoyo, A. Acquired Mechanisms of Resistance to Osimertinib-The Next Challenge / A. Ríos-Hoyo, L. Moliner, E. Arriola // *Cancers* .– 2022 .– Vol. 14, iss. 8.
 9. Gherardi, E. Structural basis of hepatocyte growth factor / scatter factor and MET signalling / E. Gherardi, S. Sandin, M. V. Petoukhov, J. Finch, M. E. Youles, L. – G. Ofverstedt, R. N. Miguel, T. L. Blundell, G. F. Vande Woude, U. Skoglund, D. I. Svergun // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* .– 2006 .– Vol. 103, iss. 11 .– P. 4046–4051.
 10. Duh, F. M. Gene structure of the human MET proto-oncogene / F. M. Duh, S. W. Scherer, L. C. Tsui, M. I. Lerman, B. Zbar, L. Schmidt // *Oncogene* .– 1997 .– Vol. 15, iss. 13 .– P. 1583–1586.
 11. Gentile, A. The Met tyrosine kinase receptor in development and cancer / A. Gentile, L. Trusolino, P. M. Comoglio // *Cancer metastasis reviews* .– 2008 .– Vol. 27, iss. 1 .– P. 85–94.
 12. Boccaccio, C. Induction of epithelial tubules by growth factor HGF depends on the STAT pathway / C. Boccaccio, M. Andò, L. Tamagnone, A. Bardelli, P. Michieli, C. Battistini, P. M. Comoglio // *Nature* .– 1998 .– Vol. 391, iss. 6664 .– P. 285–288.
 13. Kong-Beltran, M. Somatic mutations lead to an oncogenic deletion of met in lung cancer / M. Kong-Beltran, S. Seshagiri, J. Zha, W. Zhu, K. Bhawe, N. Mendoza, T. Holcomb, K. Pujara, J. Stinson, L. Fu, C. Severin, L. Rangell, R. Schwall, L. Amler, D. Wickramasinghe, R. Yauch // *Cancer research* .– 2006 .– Vol. 66, iss. 1 .– P. 283–289.
 14. Frampton, G. M. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors / G. M. Frampton, S. M. Ali, M. Rosenzweig, J. Chmielecki, X. Lu, T. M. Bauer, M. Akimov, J. A. Bufill, C. Lee, D. Jentz, R. Hoover, S. – H. I. Ou, R. Salgia, T. Brennan, Z. R. Chalmers, S. Jaeger, A. Huang, J. A. Elvin, R. Erlich, A. Fichtenholtz, K. A. Gowen, J. Greenbowe, A. Johnson, D. Khaira, C. McMahon, E. M. Sanford, S. Roels, J. White, J. Greshock, R. Schlegel, D. Lipson, R. Yelensky, D. Morosini, J. S. Ross, E. Collisson, M. Peters, P. J. Stephens, V. A. Miller // *Cancer discovery* .– 2015 .– Vol. 5, iss. 8 .– P. 850–859.
 15. Schrock, A. B. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations / A. B. Schrock, G. M. Frampton, J. Suh, Z. R. Chalmers, M. Rosenzweig, R. L. Erlich, B. Halmos, J. Goldman, P. Forde, K. Leuenberger, N. Peled, G. P. Kalemkerian, J. S. Ross, P. J. Stephens, V. A. Miller, S. M. Ali, S. – H. I. Ou // *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* .– 2016 .– Vol. 11, iss. 9 .– P. 1493–1502.
 16. Tong, J. H. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis / J. H. Tong, S. F. Yeung, A. W. H. Chan, L. Y. Chung, S. L. Chau, R. W. M. Lung, C. Y. Tong, C. Chow, E. K. Y. Tin, Y. H. Yu, H. Li, Y. Pan, W. P. Chak, C. S. H. Ng, T. S. K. Mok, K. F. To // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* .– 2016 .– Vol. 22, iss. 12 .– P. 3048–3056.
 17. Paik, P. K. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping / P. K. Paik, A. Drilon, P. – D. Fan, H. Yu, N. Rekhtman, M. S. Ginsberg, L. Borsu, N. Schultz, M. F. Berger, C. M. Rudin, M. Ladanyi // *Cancer discovery* .– 2015 .– Vol. 5, iss. 8 .– P. 842–849.
 18. Kawakami, H. Targeting MET Amplification as a New Oncogenic Driver / H. Kawakami, I. Okamoto, W. Okamoto, J. Tanizaki, K. Nakagawa, K. Nishio // *Cancers* .– 2014 .– Vol. 6, iss. 3 .– P. 1540–1552.
 19. Engelman, J. A. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling / J. A. Engelman, K. Zejnullahu, T. Mitsudomi, Y. Song, C. Hyland, J. O. Park, N. Lindeman, C. – M. Gale, X. Zhao, J. Christensen, T. Kosaka, A. J. Holmes, A. M. Rogers, F. Cappuzzo, T. Mok, C. Lee, B. E. Johnson, L. C. Cantley, P. A. Jänne // *Science (New York, N. Y.)* .– 2007 .– Vol. 316, iss. 5827 .– P. 1039–1043.

20. Go, H. High MET gene copy number leads to shorter survival in patients with non-small cell lung cancer / H. Go, Y. K. Jeon, H. J. Park, S. – W. Sung, J. – W. Seo, D. H. Chung // *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* .– 2010 .– Vol. 5, iss. 3 .– P. 305–313.
21. Caparica, R. Responses to Crizotinib Can Occur in High-Level MET-Amplified Non-Small Cell Lung Cancer Independent of MET Exon 14 Alterations / R. Caparica, C. T. Yen, R. Coudry, S. – H. I. Ou, M. Varella-Garcia, D. R. Camidge, G. de Castro // *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* .– 2017 .– Vol. 12, iss. 1 .– P. 141–144.
22. Ou, S. – H. I. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification / S. – H. I. Ou, E. L. Kwak, C. Siwak-Tapp, J. Dy, K. Bergethon, J. W. Clark, D. R. Camidge, B. J. Solomon, R. G. Maki, Y. – J. Bang, D. – W. Kim, J. Christensen, W. Tan, K. D. Wilner, R. Salgia, A. J. Iafrate // *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* .– 2011 .– Vol. 6, iss. 5 .– P. 942–946.
23. Davies, K. D. Dramatic Response to Crizotinib in a Patient with Lung Cancer Positive for an HLA-DRB1-MET Gene Fusion / K. D. Davies, T. L. Ng, A. Estrada-Bernal, A. T. Le, P. R. Ennever, D. R. Camidge, R. C. Doebele, D. L. Aisner // *JCO precision oncology* .– 2017 .– Vol. 2017, iss. 1.
24. Danilkovitch-Miagkova, A. Dysregulation of Met receptor tyrosine kinase activity in invasive tumors / A. Danilkovitch-Miagkova, B. Zbar // *Journal of Clinical Investigation* .– 2002 .– T. 109, № 7 .– C. 863–867.
25. Park, S. High MET copy number and MET overexpression : poor outcome in non-small cell lung cancer patients / S. Park, Y. – L. Choi, C. O. Sung, J. An, J. Seo, M. – J. Ahn, J. S. Ahn, K. Park, Y. K. Shin, O. C. Erkin, K. Song, J. Kim, Y. M. Shim, J. Han // *Histology and histopathology* .– 2012 .– Vol. 27, iss. 2 .– P. 197–207.
26. Kwon, D. MET exon 14 skipping mutation in triple-negative pulmonary adenocarcinomas and pleomorphic carcinomas : An analysis of intratumoral MET status heterogeneity and clinicopathological characteristics / D. Kwon, J. Koh, S. Kim, H. Go, Y. A. Kim, B. Keam, T. M. Kim, D. – W. Kim, Y. K. Jeon, D. H. Chung // *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* .– 2017 .– Vol. 106 .– P. 131–137.
27. Spigel, D. R. Treatment Rationale Study Design for the MetLung Trial : A Randomized, Double-Blind Phase III Study of Onartuzumab (MetMab) in Combination With Erlotinib Versus Erlotinib Alone in Patients Who Have Received Standard Chemotherapy for Stage IIIB or IV Met-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer / D. R. Spigel, M. J. Edelman, T. Mok, K. O'Byrne, L. Paz-Ares, W. Yu, K. Rittweger, H. Thurm // *Clinical lung cancer* .– 2012 .– Vol. 13, iss. 6 .– P. 500–504.
28. Scagliotti, G. V. Rationale and design of MARQUEE : a phase III, randomized, double-blind study of tivantinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic, nonsquamous, non-small-cell lung cancer / G. V. Scagliotti, S. Novello, J. H. Schiller, V. Hirsh, L. V. Sequist, J. – C. Soria, J. von Pawel, B. Schwartz, R. von Roemeling, A. B. Sandler // *Clinical lung cancer* .– 2012 .– Vol. 13, iss. 5 .– P. 391–395.
29. Camidge, D. R. Telisotuzumab vedotin (Teliso-V) monotherapy in patients (pts) with previously treated c-Met-overexpressing (OE) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) / D. R. Camidge, J. Bar, H. Horinouchi, J. W. Goldman, F. V. Moiseenko, E. Filippova, I. Cicin, P. A. Bradbury, N. Daaboul, P. Tomasini, T. – E. Ciuleanu, D. Planchard, M. Moskovitz, N. Girard, J. Y. Jin, M. Dunbar, E. Bolotin, J. Looman, C. Ratajczak, S. Lu // *Journal of Clinical Oncology* .– 2022 .– T. 40, 16_suppl .– C. 9016.
30. Neal, J. W. Erlotinib, cabozantinib, or erlotinib plus cabozantinib as second-line or third-line treatment of patients with EGFR wild-type advanced non-small-cell lung cancer (ECOG-ACRIN 1512) : a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 2 trial / J. W. Neal, S. E. Dahlberg, H. A. Wakelee, S. C. Aisner, M. Bowden, Y. Huang, D. P. Carbone, G. J. Gerstner, R. E. Lerner, J. L. Rubin, T. K. Owonikoko, P. J. Stella, P. D. Steen, A. A. Khalid, S. S. Ramalingam // *The Lancet. Oncology* .– 2016 .– Vol. 17, iss. 12 .– P. 1661–1671.
31. Camidge, D. R. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET -amplified non-small cell lung cancer (NSCLC) / D. R. Camidge, S. – H. I. Ou, G. Shapiro, G. A. Otterson, L. C. Villaruz, M. A. Villalona-Calero, A. J. Iafrate, M. Varella-Garcia, S. Dacic, S. Cardarella, W. Zhao, L. Tye, P. Stephenson, K. D. Wilner, L. P. James, M. A. Socinski // *Journal of Clinical Oncology* .– 2014 .– T. 32, 15_suppl .– C. 8001.
32. Zou, H. Y. An orally available small-molecule inhibitor of c-Met, PF-2341066, exhibits cytoreductive antitumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms / H. Y. Zou, Q. Li, J. H. Lee, M. E. Arango, S. R. McDonnell, S. Yamazaki, T. B. Koudriakova, G. Alton, J. J. Cui, P. – P. Kung, M. D. Nambu, G. Los, S. L. Bender, B. Mroczkowski, J. G. Christensen // *Cancer research* .– 2007 .– Vol. 67, iss. 9 .– P. 4408–4417.
33. Shalata, W. Crizotinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified in Advanced Disease Non-Small Cell Lung Cancer : A Retrospective, Single Institution Experience / W. Shalata, A. Yakobson, S. Weissmann, E. Oscar, M. Iraqi, W. Kian, N. Peled, A. Agbarya // *Oncology* .– 2022 .– Vol. 100, iss. 9 .– P. 467–474.

Обзоры и аналитика

34. Lara, M. S. Preclinical Evaluation of MET Inhibitor INC-280 With or Without the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor Erlotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer / M. S. Lara, W. S. Holland, D. Chinn, R. A. Burich, P. N. Lara, D. R. Gandara, K. Kelly, P. C. Mack // *Clinical lung cancer* .– 2017 .– Vol. 18, iss. 3 .– P. 281–285.
35. Jürgen Wolf, M. D., Takashi Seto, M. D., Ji-Youn Han, M. D., Ph. D., Noemi Reguart, M. D., Ph. D., Edward B. Garon, M. D., Harry J. M. Groen, M. D., Ph. D., Daniel S. W. Tan, M. D., Ph. D., Toyooki Hida, M. D., Ph. D., Maja de Jonge, M. D., Ph. D., Sergey V. Orlov, M. D., Egbert F. Smit, M. D., Ph. D., Pierre-Jean Souquet, M. D., et al. Capmatinib in MET Exon 14–Mutated or MET-Amplified Non–Small-Cell Lung Cancer / Jürgen Wolf, M. D., Takashi Seto, M. D., Ji-Youn Han, M. D., Ph. D., Noemi Reguart, M. D., Ph. D., Edward B. Garon, M. D., Harry J. M. Groen, M. D., Ph. D., Daniel S. W. Tan, M. D., Ph. D., Toyooki Hida, M. D., Ph. D., Maja de Jonge, M. D., Ph. D., Sergey V. Orlov, M. D., Egbert F. Smit, M. D., Ph. D., Pierre-Jean Souquet, M. D., et al. // *N Engl J Med* .– 03.09.2020 .– T. 383 .– C. 2020.
36. Illini, O. Real-world experience with capmatinib in MET exon 14-mutated non-small cell lung cancer (RECAP) : a retrospective analysis from an early access program / O. Illini, H. Fabikan, A. Swalduz, A. Vikström, D. Krenbek, M. Schumacher, E. Dudnik, M. Studnicka, R. Öhman, R. Wurm, L. Wannesson, N. Peled, W. Kian, J. Bar, S. Daher, A. Addeo, O. Rotem, G. Pall, A. Zer, A. Saad, T. Cufer, H. G. Sorotsky, S. M. S. Hashemi, K. Mohorcic, R. Stoff, Y. Rovitsky, S. Keren-Rosenberg, T. Winder, C. Weinlinger, A. Valipour, M. J. Hochmair // *Therapeutic advances in medical oncology* .– 2022 .– Vol. 14 .– 17588359221103206.
37. Friese-Hamim, M. The selective c-Met inhibitor tepotinib can overcome epidermal growth factor receptor inhibitor resistance mediated by aberrant c-Met activation in NSCLC models / M. Friese-Hamim, F. Bladt, G. Locatelli, U. Stammberger, A. Blaukat // *American Journal of Cancer Research* .– 2017 .– Vol. 7, iss. 4 .– P. 962–972.
38. Le, X. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC : Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice / X. Le, H. Sakai, E. Felip, R. Veillon, M. C. Garassino, J. Raskin, A. B. Cortot, S. Viteri, J. Mazieres, E. F. Smit, M. Thomas, W. T. Iams, B. C. Cho, H. R. Kim, J. C. – H. Yang, Y. – M. Chen, J. D. Patel, C. M. Bestvina, K. Park, F. Griesinger, M. Johnson, M. Gottfried, C. Britschgi, J. Heymach, E. Sikoglu, K. Berghoff, K. – M. Schumacher, R. Bruns, G. Otto, P. K. Paik // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* .– 2022 .– Vol. 28, iss. 6 .– P. 1117–1126.
39. Ahn, M. P1.01–134 SAVANNAH : Phase II Trial of Osimertinib + Savolitinib in EGFR-Mutant, MET-Driven Advanced NSCLC, Following Prior Osimertinib / M. Ahn, M. Cantarini, P. Frewer, G. Hawkins, J. Peters, P. Howarth, G. Ahmed, T. Sahota, R. Hartmaier, X. Li-Sucholeiki, G. Oxnard // *Journal of Thoracic Oncology* .– 2019 .– T. 14, № 10 .– S415–S416.
40. Zaborowska-Szmi, M. Savolitinib for non-small cell lung cancer / M. Zaborowska-Szmi, S. Szmit, M. Krzakowski, D. M. Kowalski // *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)* .– 2023 .– Vol. 59, iss. 1 .– P. 17–36.
41. Miranda, O. Status of Agents Targeting the HGF / c-Met Axis in Lung Cancer / O. Miranda, M. Farooqui, J. M. Siegfried // *Cancers* .– 2018 .– Vol. 10, iss. 9.
42. Murakami, H. Preliminary Results of Safety and PK of Telisotuzumab Vedotin (T) in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors / H. Murakami, K. Wakuda, H. Kenmotsu, A. Todaka, T. Yokota, N. Yamamoto, T. Shimizu, A. Shimomura, K. Yonemori, C. Ocampo, A. Parikh, K. Fukasawa, I. Matsumoto, K. Suzuki, Y. Fujiwara // *Annals of Oncology* .– 2019 .– T. 30 .– vi125.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-49-55

Цитирование: Брицкая Н. Н., Фисенко Д. В., Ефанов М. Г. Хирургическое лечение рецидивной внутрипеченочной холангиокарциномы (систематический обзор литературы). Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3, стр. 49–55.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВНОЙ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.Н. Брицкая, Д.В. Фисенко, М.Г. Ефанов

ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логанова» ДЗМ, Москва, Россия

Актуальность: Резекция печени при внутрипеченочной холангиокарциноме сопровождается высокой частотой рецидивов (до 70 %) в первые 2 года после операции. Результаты лечения рецидивной опухоли оцениваются противоречиво.

Цель: Анализ результатов повторных резекций печени и методов локорегионарной терапии рецидивов внутрипеченочной холангиокарциномы на основании данных литературы.

Материалы и методы: Поиск источников производился в системах PubMed и Google Scholar. В написании обзора литературы использованы 35 источников, опубликованных с 2010 г. по 2022 г.

Результаты: Повторные резекции печени с последующей химиотерапией обеспечивают лучшие отдаленные результаты лечения в сравнении с другими методами локальной терапии и системного лекарственного лечения. Частота периоперационных осложнений не отличается от таковых после резекций при первичных опухолях. Выполнение повторной резекции печени возможно у ограниченного числа пациентов (8–10%). Необходима тщательная селекция больных с учетом прогноза и биологического поведения опухоли.

Заключение: Доказательства преимущества повторных резекций в лечении рецидива внутрипеченочной холангиокарциномы построены на небольшом числе исследований, анализировавших относительно небольшие и неоднородные выборки пациентов. Необходим отбор больных, критерии которого продолжают обсуждаться.

Ключевые слова: внутрипеченочная холангиокарцинома, повторные резекции печени, рецидив внутрипеченочной холангиокарциномы.

ВВЕДЕНИЕ

Внутрипеченочная холангиокарцинома (ВПХЦР) является агрессивной гетерогенной опухолью и характеризуется высокой частотой внутрипеченочных рецидивов после первичной R0 резекции печени (60–70 %) [1,2]. В связи с большой неоднородностью факторов, оказывающих влияние на риск развития и прогноз рецидива ВПХЦР (сроки, топография, распространенность, выбор метода лечения и др.) до настоящего времени остаются нерешенными многие вопросы, касающиеся лечебной тактики в отношении рецидивного ВПХЦР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск источников производился в системах PubMed и Google Scholar. Для анализа использовались англоязычные источники литературы в связи с отсутствием отечественных исследований по теме обзора. Использовались ключевые слова «Intrahepatic cholangiocarcinoma» AND

(«relapse» OR «recurrence»). Отобрано суммарно 209 публикаций. После исключения дублирующих статей и исследований, в которых не проводился анализ результатов повторных хирургических вмешательств, в анализ включены 35 источников, опубликованных с 2010 г. по 2022 г. (рис. 1). Целью настоящего обзора литературы явилось изучение факторов, имеющих критическое значение для прогноза возникновения и лечения рецидива ВПХЦР после резекции печени и оценка результатов лечения рецидивной опухоли.

ФАКТОРЫ РИСКА И ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ ВПХЦР

Среди факторов риска рецидива ВПХЦР ряд авторов отмечают следующие: повышенный предоперационный уровень СА19-9, цирроз печени, метастазы в лимфатические узлы, положительный край резекции и сосудистую инвазию [3]. Исследовательская японская группа по хирургии печени (Kyushu Study Group of Liver Surgery) выявила другие предикторы для возникновения рецидивов вну-

Обзоры и аналитика

трипеченочной холангиокарциномы: внутripеченочное метастазирование, лимфоваскулярная инвазия, метастазы в лимфатические узлы, инвазия в желчные протоки, размер опухоли свыше 4,4 см. Авторы считают, что противопоказанием для выполнения повторной резекции печени является выявление внутripеченочного метастазирования при первичной резекции печени [4]. По данным Rafecas и соавт. (2021), прогностическими факторами для рецидива ВПХЦР после резекции по данным однофакторного анализа были: отсутствие адъювантной химиотерапии, сосудистая инвазия и осложнения, потребовавшие повторной операции. Приближались к достоверному влиянию низкая дифференцировка опухоли и вовлечение в опухоль края резекции [5].

СРОКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ХАРАКТЕР И ЛОКАЛИЗАЦИЯ РЕЦИДИВОВ ВПХЦР

Большинство рецидивов ВПХЦР возникают в течение двух лет после резекции, что определяется как ранний рецидив многими авторами [6–8]. Японские исследователи считают ранним рецидив в течение года после операции, а рецидивы, возникшие после года с момента первичной резекции печени, относят к поздним [9]. Относительно недавно появился термин «очень ранний рецидив» (VER: Very Early Recurrence), предложенный Tsilimigras и соавт. (2020), определившими срок до 6 мес. для этой формы рецидива. Очевидно, что в таких ситуациях речь идет о крайне агрессивном течении опухоли с неблагоприятным отдаленным прогнозом. Общая 5-летняя выживаемость

у пациентов с очень ранним рецидивом составила лишь 8,9% против 49,8% в группах больных с ранними и поздними рецидивами [10].

Топография рецидивной опухоли отличается разнообразием. Чаще всего встречаются внутripеченочные рецидивы. В многоцентровом исследовании Ни и соавт., включавшем 920 пациентов с ВПХЦР, рецидив после R0 резекции выявлен у 607 (66,0%) пациентов. При этом непосредственная связь рецидива с предыдущей операцией (рецидив в области края резекции) наблюдалось только у четверти пациентов. Авторы выявили следующее распределение локализаций рецидивных опухолей: в области края резекции рецидив выявлен у 145 (23,9%) больных, внутripеченочный рецидив вне края выполненной ранее резекции — у 178 (29,3%), внепеченочный рецидив — у 90 (14,8%) и сочетание внутри- и внепеченочной локализации рецидивных очагов опухоли наблюдалось у 194 (32,0%) больных. Среди внепеченочных рецидивов выявлены метастазы в легкие, лимфатические узлы, брюшину, кости и надпочечники. Авторы также отметили, что различные типы рецидивов возникали в различные сроки после первичных резекций печени: рецидив в области резекции и внепеченочные рецидивы обычно наблюдались в течение 6 месяцев. Внутripеченочные рецидивы вне зоны резекции, как правило, возникали в течение 2 лет после первой операции на печени [11].

Многие исследования подтверждают связь между характером рецидива, факторами риска и сроками возникновения. Вместе с тем, множественность факторов риска, локализаций рецидивных опухолей и неоднозначная трактовка сроков рецидива оставляют место для более углубленного изучения этих вопросов.

ВОЗМОЖНОСТИ ПОВТОРНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ РЕЦИДИВАХ ВПХЦР

До настоящего времени целесообразность выполнения повторных резекций печени при рецидиве ВПХЦР остается предметом для обсуждения. В течение длительного времени стандартом лечения рецидивов ВПХЦР являлась паллиативная химиотерапия. В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL — European Association for the Study of the Liver) локорегионарная терапия, включая резекцию печени, по поводу рецидива ВПХЦР впервые была включена в 2014 г. [12]. По мнению Lang H. и соавт. (2021), до 50% пациентов с изолированными внутripеченочными метастазами могут быть кандидатами для резекции печени. Поскольку, как правило, присутствует высокий риск развития поздних и часто изолированных метастазов, авторы считают, что наблюдение за больными с ВПХЦР после первичных резекций печени не должно ограничиваться 2 годами [13].

Несмотря на то, что медиана выживаемости после рецидива составляет примерно 12 месяцев, появляется все больше доказательств того, что агрессивное комбинированное лечение, включая повторные резекции печени,

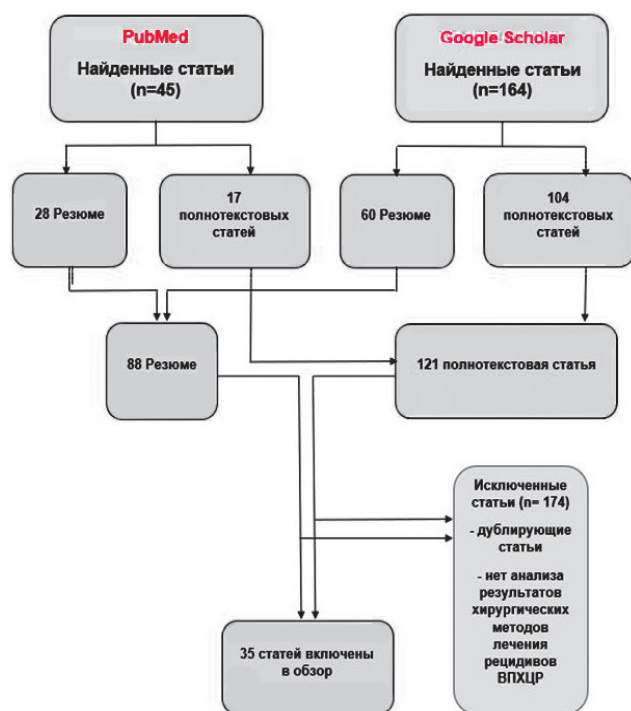


Рисунок 1. Блок-схема селекции статей для включения в обзор.

может увеличить выживаемость в отдельных группах больных [15–19]. Как справедливо указывают Tsai С. Y. и соавт. (2022), возможность применения повторной резекции позволяет считать прогноз изолированного внутрипеченочного рецидива более благоприятным по сравнению с внепеченочными рецидивами при условии тщательной селекции пациентов для хирургического лечения [14]. Повторная резекция после рецидива значительно продлевает общую выживаемость по сравнению с паллиативным лечением по данным более ранних исследований [4].

Несмотря на очевидные преимущества повторной резекции в отношении онкологической эффективности, сохраняются противоречия в оценке результатов различных методов лечения рецидивного ВПХЦР, что, вероятнее всего, зависит от характера и сроков возникновения рецидива. Подавляющее число рецидивов не подлежат повторной резекции, которая может быть выполнена только у 8–10% больных [20].

Но общая 5-летняя выживаемость после повторных резекций достигает 36–57% против 3% после нерезекционных методов лечения [20,21]. Только у половины пациентов с рецидивом вообще может идти речь о противоопухолевом лечении [22].

Часто внутрипеченочный рецидив ВПХЦР локализуется вблизи сосудистых и билиарных структур, что делает повторную операцию технически сложной задачей. Сложность повторных резекций нередко связана с выполненными ранее обширными резекциями печени, в том числе с сосудистыми и билиарными реконструкциями. Эти обстоятельства вынуждают проводить селекцию пациентов для повторных резекций печени. Вместе с тем, основными критериями отбора предлагают использовать факторы, отражающие биологическую агрессивность опухоли: длительный безрецидивный период (более 2 лет), отсутствие метастазов в лимфатические узлы, отсутствие внепеченочных рецидивов [23–25]. В силу ограниченности опыта повторных резекций, в том числе в крупных специализированных центрах, данные о периоперационных результатах приводятся не во всех публикациях, тем более отсутствуют сравнительные исследования [22,24]. Вместе с тем, немногие публикации указывают на то, что несмотря на техническую сложность повторных резекций, их непосредственные результаты не отличаются от первичных операций. Частота осложнений составляет 23,8% [24]. Летальность при повторных резекциях не превышает таковую при первичных операциях, а в некоторых сериях отсутствует [22,24].

Таким образом, в литературе представлены скудные сведения о периоперационных результатах повторных резекционных вмешательств при рецидивной внутрипеченочной холангиокарциноме, указывающие на отсутствие отличий их результатов от первичных резекций. Опубликованные исследования дозывают преимущество повторных резекций в отношении выживаемости перед другими методами лечения, но число работ невелико, а сравниваемые группы весьма неоднородны.

РОЛЬ ЛОКОРЕГИОНАРНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ РЕЦИДИВАХ ВПХЦР

Среди методов локорегионарного лечения, применяемых при рецидивах ВПХЦР, упоминаются трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), микроволновая или радиочастотная абляция (РЧА), стереотаксическая лучевая терапия, а также внутриартериальная лучевая терапия иттрием-90. Все исследования имеют ретроспективный характер и чаще всего выполнены в дизайне наблюдательных работ. Редкие публикации приводят сравнительные данные по эффективности перечисленных методов и резекции печени.

Эти исследования в целом не противостоят суждениям об отсутствии принципиальных различий результатов локальной терапии в отношении первичных и рецидивных опухолей. Ge Y. и соавт. (2020) сообщают о сопоставимых результатах после РЧА и повторных резекций печени при рецидивах ВПХЦР, ограниченных печенью, и размерах опухоли менее 3 см (медиана общей выживаемости составила 21,3 и 20,3 мес. соответственно). Однако при размере более 3 см общая выживаемость была лучше после повторных резекций печени [26]. Некоторые публикации свидетельствуют о том, что размер внутрипеченочного рецидива более 2 см и ранний рецидив (менее 1 года после первичной резекции печени) являются предикторами худшей выживаемости при применении РЧА [27].

Для расширения показаний к методам локальной деструкции предложена методика многоэлектродной стереотаксической РЧА. Эффективность метода повышается за счет создания перекрывающихся зон абляции, что увеличивает площадь эффективной деструкции. Общая 5-летняя выживаемость пациентов, перенесших метод СРЧА составила 22,7% и была лучше, чем больных, получавших паллиативное лечение [28].

При внутриорганных рецидивах ВПХЦР, когда не представляется возможным выполнение резекции или локальной деструкции, трансартериальная химиоэмболизация является методом выбора, обеспечивающим медиану выживаемости от 7,6 до 13,2 мес. [29,30]. При условии селекции пациентов ТАХЭ дает лучшие результаты с медианой выживаемости 26,9 мес. и общей 5-летней выживаемостью 21,4%. Такие показатели были достигнуты в группе больных с минимальной частотой сосудистой инвазии (5%), метастатического поражения лимфоузлов (14%) и высокой частотой G1/G2 опухолей (73%) [31].

Опубликованы исследования по оценке прогноза лечения рецидивного ВПХЦР. По данным многоцентрового японского исследования, изучившего прогноз лечения 53 пациентов с ВПХЦР, к факторам неблагоприятного прогноза относились невозможность резекции печени, местная распространенность рецидива (за исключением масс-образующих форм) и резекция желчных протоков на момент первичной резекции [32].

В исследовании из клиники университета Nagoya (Япония, 2015) на основании анализа результатов лече-

Обзоры и аналитика

ния 89 пациентов с рецидивом ВПХЦР было показано, что неблагоприятными факторами прогноза выживаемости являются: возраст (> 65 лет), фактор Т (3,4), фактор N + , R1 статус резекции, время рецидива менее 1 года, невозможность хирургического лечения рецидива. В случае выполнения хирургического вмешательства по поводу рецидива худшие результаты были получены в группах локализации рецидивной опухоли в грудной клетке и брюшной стенке, а также при N + статусе опухоли [24].

Неблагоприятный прогноз в отношении рецидива ВПХЦР и низкая выживаемость после лечения рецидивной опухоли не являются в настоящее время поводом для изменения тактики лечения в пользу проведения неоадъювантного лечения или применения каких-либо мультимодальных схем в адъювантном режиме для хирургических пациентов. При невозможности резекции печени выбор метода лечения согласно существующим рекомендациям также не учитывает биологическое поведение опухоли и прогноз эффективности лечения, как при первичных, так и при рецидивных опухолях. Существует общая тенденция к мультимодальному лечению, перспективы которой связывают с ожиданиями лучшего эффекта от системной лекарственной терапии [33–35]. Одним из перспективных направлений повышения эффективности лекарственной терапии является использование высокопроизводительного секвенирования нового поколения NGS (next generation

sequencing), которое позволяет расширить представления о патогенезе внутрипеченочной холангиокарциномы и обнаружить перспективные молекулярные мишени для таргетной терапии [36,37].

Несмотря на растущее число исследований по рецидивам ВПХЦР, общим их недостатком остается систематическая ошибка отбора больных (малые неоднородные выборки), что снижает ценность статистического анализа и повышает вероятность ошибки 2-го типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резекционные вмешательства при внутриорганных рецидивах ВПХЦР в комбинации с последующей системной химиотерапией сопровождаются улучшением общей выживаемости при сопоставимой частоте и тяжести периоперационных осложнений. Доказательства преимуществ повторных резекций перед другими методами лечения построены на анализе результатов лечения небольших и неоднородных групп пациентов. Критерии селекции больных для локальных методов лечения и системной терапии обсуждаются. Перспектива улучшения результатов лечения, вероятнее всего, связана с успехами лекарственной терапии в сочетании с расширением показаний к локальным методам лечения, прежде всего, резекции печени.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья Н. Брицкая, к. м. н., соискатель, ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: britska_surg@mail.ru. tel. +7 988 148-35-03

Денис В. Фисенко, младший научный сотрудник отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии, ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: d.fisenko@mknc.ru

Михаил Г. Ефанов, д. м. н., руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: m.efanov@mknc.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-49-55

For citation: Britskaya N. N., Fisenko D. V., Efanov M. G. Surgical treatment of recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma (systematic review). Malignant Tumors. 2023 ; 13 (3) : 49–55 (In Russ.).

SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA (SYSTEMATIC REVIEW)

N. N. Britskaya, D. V. Fisenko, M. G. Efanov

Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russia

Background: Liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma is accompanied by a high recurrence rate (up to 70%) in the first 2 years after surgery. The results of treatment of recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma are evaluated inconsistently.

Aim: The results of repeated liver resections and methods of locoregional therapy for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma were analysed based on literature data.

Materials and methods: Two publication databases have been used for search: PubMed and Google Scholar. Finally, 35 papers published from 2010 to 2022 were included in review.

Results: Repeated liver resections followed by chemotherapy provide better long-term results compared to other methods of local therapy and systemic drug treatment. The rate of perioperative morbidity does not differ from resections for primary tumors. Repeat liver resection is possible in a limited number of patients (8–10 %). Thorough selection of patients is necessary in terms of prognosis and biological behavior of the tumor.

Conclusion: Evidence for the benefit of resections in the treatment of recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma is based on a scarce number of studies analyzing relatively small and heterogeneous patient cohorts. Patient selection is needed, the criteria for which are still being discussed.

Keywords: intrahepatic cholangiocarcinoma, repeated liver resections, recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Natalia N. Britskaya, MD, PhD, applicant of Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov, Department of Health of Moscow, Moscow, Russia. e-mail: britska_surg@mail.ru

Denis V. Fisenko, junior researcher of the Department of Hepato-pancreato-biliary Surgery, Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov, Department of Health of Moscow, Moscow, Russia. e-mail: d.fisenko@mknc.ru

Mikhail G. Efanov, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Hepato-pancreato-biliary Surgery, Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov, Department of Health of Moscow, Moscow, Russia. e-mail: m.efanov@mknc.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yoh T., Hatano E., Seo S., Okuda Y., Fuji H., Ikeno Y., et al. Long-Term Survival of Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma : The Impact and Selection of Repeat Surgery. *World J Surg.* 2018 Jun ; 42 (6) : 1848–1856. doi: 10.1007/s00268-017-4387-7. PMID : 29218465.
2. Chan K. M., Tsai C. Y., Yeh C. N., Yeh T. S., Lee W. C., Jan Y. Y., et al. Characterization of intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection : outcome, prognostic factor, and recurrence. *BMC Gastroenterol.* 2018 Dec 4 ; 18 (1) : 180. doi: 10.1186/s12876-018-0912-x. PMID : 30514231 ; PMCID : PMC6278092.
3. Si A., Li J., Xing X., Lei Z., Xia Y., Yan Z., et al. Effectiveness of repeat hepatic resection for patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma : Factors associated with long-term outcomes. *Surgery.* 2017 Apr ; 161 (4) : 897–908. doi: 10.1016/j.surg.2016.10.024. Epub 2016 Dec 16. PMID : 27989605.
4. Yamashita Y. I., Shirabe K., Beppu T., Eguchi S., Nanashima A., Ohta M., et al. Surgical management of recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma : predictors, adjuvant chemotherapy, and surgical therapy for recurrence. A multi-institutional study by the Kyushu Study Group of Liver Surgery. *Ann Gastroenterol Surg.* 2017 Jul 20 ; 1 (2) : 136–142. doi: 10.1002/ags3.12018. PMID : 29863136 ; PMCID : PMC5881338.
5. Rafecas A., Torras J., Fabregat J., Lladó L., Secanella L., Busquets J., et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma : Prognostic factors for recurrence and survival in a series of 67 patients treated surgically at a single center. *Cir Esp (Engl Ed).* 2021 Aug-Sep ; 99 (7) : 506–513. doi: 10.1016/j.cireng.2021.06.015.
6. Zhang X. F., Beal E. W., Bagante F., Chakedis J., Weiss M., Popescu I., et al. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent. *Br J Surg.* 2018 Jun ; 105 (7) : 848–856. doi: 10.1002/bjs.10676. Epub 2017 Nov 28. PMID : 29193010.
7. Bekki Y., Von Ahrens D., Takahashi H., Schwartz M., Gunasekaran G. Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma - Review. *Front Oncol.* 2021 Oct 21 ; 11 : 776863. doi: 10.3389/fonc.2021.776863. PMID : 34746017 ; PMCID : PMC8567135.
8. Rahnemai-Azar A. A., Pandey P., Kamel I., Pawlik T. M. Monitoring outcomes in intrahepatic cholangiocarcinoma patients following hepatic resection. *Hepat Oncol.* 2016 Oct ; 3 (4) : 223–239. doi: 10.2217/hep-2016-0009. Epub 2017 Jan 20. PMID : 30191045 ; PMCID : PMC6095314.
9. Kojima T., Umeda Y., Fuji T., Niguma T., Sato D., Endo Y., et al. Efficacy of surgical management for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma : A multi-institutional study by the Okayama Study Group of HBP surgery. *PLoS One.* 2020 Sep 3 ; 15 (9) : e0238392. doi: 10.1371/journal.pone.0238392. PMID : 32881910 ; PMCID : PMC7470360.

Обзоры и аналитика

10. Tsilimigras D. I., Sahara K., Wu L., Moris D., Bagante F., Guglielmi A., et al. Very Early Recurrence After Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma : Considering Alternative Treatment Approaches. *JAMA Surg* (2020) 155 (9) : 823–31. doi: 10.1001/jamasurg.2020.1973.
11. Hu L. S., Zhang X. F., Weiss M., Popescu I., Marques H. P., Aldrighetti L., et al. Recurrence Patterns and Timing Courses Following Curative-Intent Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* (2019) 26 (8) : 2549–57. doi: 10.1245/s10434-019-07353-4.
12. Bridgewater J., Galle P. R., Khan S. A., Llovet J. M., Park J. W., Patel T., et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014 Jun ; 60 (6) : 1268–89. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.021. Epub 2014 Mar 27. PMID : 24681130.
13. Lang H. Surgical Approach to Recurrent Cholangiocarcinoma. *Visc Med*. 2021 Feb ; 37 (1) : 26–31. doi: 10.1159/000513711. Epub 2020 Dec 21. PMID : 33718481 ; PMCID : PMC7923921.
14. Tsai C. Y., Wang S. Y., Chan K. M., Lee W. C., Chen T. C., Yeh T. S., et al. Hepatectomy or / with Metastatectomy for Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma : Of Promise for Selected Patients. *J Pers Med*. 2022 Mar 29 ; 12 (4) : 540. doi: 10.3390/jpm12040540. PMID : 35455657 ; PMCID : PMC9029635.
15. Park H. M., Yun S. P., Lee E. C., Lee S. D., Han S. S., Kim S. H., et al. Outcomes for Patients With Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Surgery. *Ann Surg Oncol* (2016) 23 (13) : 4392–400. doi: 10.1245/s10434-016-5454-2.
16. Ercolani G., Vetrone G., Grazi G. L., Aramaki O., Cescon M., Ravaioli M., et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma : Primary Liver Resection and Aggressive Multimodal Treatment of Recurrence Significantly Prolong Survival. *Ann Surg* (2010) 252 (1) : 107–14. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181e462e6.
17. Sulpice L., Rayar M., Boucher E., Pracht M., Meunier B., Boudjema K. Treatment of Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Br J Surg* (2012) 99 (12) : 1711–7. doi: 10.1002/bjs.8953.
18. De Jong M. C., Nathan H., Sotiropoulos G. C., Paul A., Alexandrescu S., Marques H., et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma : An International Multi-Institutional Analysis of Prognostic Factors and Lymph Node Assessment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* (2011) 29 (23) : 3140–5. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6519.
19. Mazzaferro V., Gorgen A., Roayaie S., Droz Dit Busset M., Sapisochin G. Liver Resection and Transplantation for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Hepatol* (2020) 72 (2) : 364–77. doi: 10.1016/j.jhep.2019.11.020.
20. Kojima T., Umeda Y., Fuji T., Niguma T., Sato D., Endo Y., et al. Efficacy of surgical management for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma : A multi-institutional study by the Okayama Study Group of HBP surgery. *PLoS One*. 2020 Sep 3 ; 15 (9) : e0238392. doi: 10.1371/journal.pone.0238392.
21. Bartsch F., Eberhard J., Rückert F., Schmelzle M., Lehwald-Tywuschik N., Fichtner-Feigl S., et al. Repeated Resection for Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma : A Retrospective German Multicentre Study. *Liver Int* (2021) 41 (1) : 180–91. doi: 10.1111/liv.14682.
22. Spolverato G., Kim Y., Alexandrescu S., Marques H. P., Lamelas J., Aldrighetti L., et al. Management and Outcomes of Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Previous Curative-Intent Surgical Resection. *Ann Surg Oncol* (2016) 23 (1) : 235–43. doi: 10.1245/s10434-015-4642-9.
23. Kitano Y., Yamashita Y. I., Nakagawa S., Okabe H., Imai K., Chikamoto A., et al. Effectiveness of Surgery for Recurrent Cholangiocarcinoma : A Single Center Experience and Brief Literature Review. *Am J Surg* (2020) 219 (1) : 175–80. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.02.015.
24. Takahashi Y., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Mizuno T., et al. Surgery for Recurrent Biliary Tract Cancer : A Single-Center Experience With 74 Consecutive Resections. *Ann Surg* (2015) 262 (1) : 121–9. doi: 10.1097/SLA.0000000000000827.
25. Bartsch F., Paschold M., Baumgart J., Hoppe-Lotichius M., Heinrich S., Lang H. Surgical Resection for Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2019 Apr ; 43 (4) : 1105–1116. doi: 10.1007/s00268-018-04876-x. PMID : 30523392.
26. Ge Y., Jeong S., Luo G. J., Ren Y. B., Zhang B. H., Zhang Y. J., et al. Transarterial chemoembolization versus percutaneous microwave coagulation therapy for recurrent unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma : Development of a prognostic nomogram. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020 Apr ; 19 (2) : 138–146. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.02.005. Epub 2020 Feb 21. PMID : 32139295.
27. Chu H. H., Kim J. H., Shin Y. M., Won H. J., Kim P. N. Percutaneous Radiofrequency Ablation for Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Curative Resection : Multivariable Analysis of Factors Predicting Survival Outcomes. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Aug ; 217 (2) : 426–432. doi: 10.2214/AJR.20.23461. Epub 2021 Jun 2. PMID : 34076458.
28. Braunwarth E., Schullian P., Kummann M., Reider S., Putzer D., Primavesi F., et al. Aggressive local treatment for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma-Stereotactic radiofrequency ablation as a valuable addition to hepatic resection. *PLoS One*. 2022 Jan 4 ; 17 (1) : e0261136. doi: 10.1371/journal.pone.0261136. PMID : 34982804 ; PMCID : PMC8726471.

29. Goerg F., Zimmermann M., Bruners P., Neumann U., Luedde T., Kuhl C. Chemoembolization with Degradable Starch Microspheres for Treatment of Patients with Primary or Recurrent Unresectable, Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma : A Pilot Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019 Dec ; 42 (12) : 1709–1717. doi: 10.1007/s00270-019-02344-0. Epub 2019 Oct 2. PMID : 31578633.
30. Таразов П. Г., Кагачева Т. И. Рентгеноэндovasкулярные вмешательства в лечении внутрипеченочной холангиокарциномы (обзор литературы). *Диагностическая и интервенционная радиология* .– 2021 .– Т. 15., № 3 .– С. 55–66.
31. Ge Y., Jeong S., Luo G. J., Ren Y. B., Zhang B. H., Zhang Y. J., et al. Transarterial chemoembolization versus percutaneous microwave coagulation therapy for recurrent unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma : Development of a prognostic nomogram. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020 Apr ; 19 (2) : 138–146. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.02.005. Epub 2020 Feb 21. PMID : 32139295.
32. Ohira M, Kobayashi T, Hashimoto M, Tazawa H, Abe T, Oshita A, et al. Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology (HiSCO). Prognostic factors in patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection : A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2018 Jun ; 54 (Pt A) : 156–162. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.04.058.
33. Zhang W., Zhou H., Wang Y., Zhang Z., Cao G., Song T., et al. Systemic treatment of advanced or recurrent biliary tract cancer. *Biosci Trends*. 2020 Nov ; 14 (5) : 328–41.
34. Abou-Alfa G. K., Sahai V., Hollebecque A., Vaccaro G., Melisi D., Al-Rajabi R., et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma : a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 May ; 21 (5) : 671–84.
35. Le Roy B., Gelli M., Pittau G., Allard M. A., Pereira B., Serji B., et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2018 Jun ; 105 (7) : 839–47.
36. DiPeri TP, Javle MM, Meric-Bernstam F. Next generation sequencing for biliary tract cancers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 May ; 15 (5) : 471–474. doi: 10.1080/17474124.2021.1896967. Epub 2021 Mar 10. PMID : 33641586 ; PMCID : PMC8172427.
37. DeMatteo RP, Drebin J, Kemeny NE, Kingham TP, Simpson AL, Hechtman JF, Vakiani E, Lowery MA, Ijzermans JNM, Buettner S, Koerkamp BG, Doukas M, Chandwani R, Jarnagin WR. Genetic Determinants of Outcome in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2021 Sep ; 74 (3) : 1429–1444. doi : 10.1002 / hep. 31829. PMID : 33765338 ; PMCID : PMC8713028.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-56-63

Цитирование: Чепорова М. С., Чепоров С. В., Трякин А. А. Выбор лечения химиорефрактерного рака толстой кишки. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3, стр. 56–63.

ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ ХИМИОРЕФРАКТЕРНОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

М.С. Чепорова¹, С.В. Чепоров², А.А. Трякин³¹ ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия² ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия³ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Метастатический колоректальный рак (мКРР) представляет большую проблему в лечении злокачественных новообразований. Однако с развитием цитотоксической химиотерапии, таргетной терапии и локальных методов лечения, показатели выживаемости значительно улучшились. Лечение пациентов с КРР в третьей и последующих линиях терапии предлагает использование регорафениба/TAS-102, а также возврат к ранее использованной химиотерапии. Лечение на поздних линиях анти-EGFR антителами (цетуксимаб, панитумумаб) является предметом выбора при мКРР, так как демонстрирует повышение показателей выживаемости. При BRAF мутации комбинации, включающие ингибитор BRAF и анти-EGFR антитело, продемонстрировали свою эффективность во второй и последующих линиях. Особенностью амплификации HER2/neu является требование двойной блокады препаратами трастузумаб + лапатиниб или пертузумаб + трастузумаб (за исключением трастузумаба-дерукстекана). Для MSI-high высокоэффективна анти-PD терапия (ниволумаб, пембролизумаб или комбинированная терапия ниволумаб + ипилимумаб). Препараты адаграсиб и соторасиб продемонстрировали свою значимость при лечении КРР с мутацией KRAS G12C. Для NTRK-положительного колоректального рака одобрены два ингибитора — ларотректиниб и энтректиниб. Также стоит отметить, что одним из локальных вариантов лечения мКРР является стереотаксическая лучевая терапия. В данной статье представлены современные возможности терапии химиорезистентного КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, прогрессирование, молекулярно-обоснованная терапия, таргетная терапия, иммунотерапия

ВВЕДЕНИЕ

Возможности лечения метастатического колоректального рака продолжают оставаться большой проблемой в лечении злокачественных новообразований в связи с увеличением заболеваемости при данной патологии и запущенности процесса. Однако в последнее время показатели выживаемости значительно улучшились благодаря достижениям в области цитотоксической химиотерапии и таргетной терапии, а также расширению показаний к локальным методам лечения при IV стадии заболевания.

В течение нескольких лет основой терапии для пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) был 5-фторурацил (5-FU) с лейковорином, которые предполагали частоту ответов ~ 20% и общую выживаемость (ОВ) в пределах 6 месяцев [1]. В 1990-х годах было обнаружено, что оксалиплатин и иринотекан проявляют активность при раке толстой кишки. Последовательная интеграция их в режимы первой и второй линии в комбинациях с фторпиримидинами (как правило, режимы FOLFOX или XELOX с переходом на режим FOLFIRI во второй линии) позволила увеличить ОВ почти до 24 месяцев. За последние 15 лет арсенал онкологов пополнился рядом таргетных препаратов, таких как моноклональные антитела к EGFR

(цетуксимаб, панитумумаб) и VEGF рецепторам (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб). На основе выявленных предикторов ответа были выработаны подходы к их оптимальному применению: использование в первой и вторых линиях антиангиогенной терапии при наличии мутаций в генах RAS, BRAF, правосторонней локализации первичной опухоли. Применение анти-EGFR антител было ограничено случаями с левосторонней локализацией и в отсутствии мутаций генов RAS, BRAF. В случае прогрессирования на режимах терапии с включением анти-EGFR антител обычно применяется переход на режимы с антиангиогенными антителами. Все это привело к еще большему улучшению ОВ, которая достигает 30–36 месяцев [2,3].

В то же время лечение пациентов с КРР в третьей и последующих линиях остается актуальным, но значительно менее изученным вопросом. Эта статья посвящена обзору современных возможностей терапии химиорезистентного КРР.

РЕГОРАФЕНИБ

Регорафениб — это многоцелевой ингибитор тирозинкиназ, который связывается по крайней мере с 19 мишенями, включая ангиогенные, стромальные и онкогенные рецепторы [4].

В исследовании REGARD приняли участие 760 пациентов с метастатическим раком толстой кишки с прогрессированием заболевания после всей зарегистрированной стандартной терапии. Пациенты были рандомизированы в группы регорафениба 160 мг в день или плацебо. Регорафениб улучшил выживаемость без прогрессирования (ВБП) (1,9 месяца для регорафениба по сравнению с 1,7 месяца для плацебо, $P < 0,0001$) и ОВ (6,4 мес. для регорафениба против 5,0 мес. для плацебо, $P = 0,0052$). В другом, схожем по дизайну, исследовании CONCUR, проведенном на менее предлеченной азиатской популяции, выигрыш от применения регорафениба оказался чуть более значимым — медиана ОВ составила 8,8 мес. по сравнению с плацебо 6,3 мес. (ОР 0,55, 95% ДИ 0,40–0,77, $p = 0,00016$) [5]. Данные этих и последующих исследований реальных клинических практик показали, что большинство пациентов требуют редукции доз препарата из-за побочных эффектов, к которым относятся астенизация, артериальная гипертензия, ладонно-подошвенные реакции, диарея. В ряде небольших сравнительных исследований и последующих их мета-анализов был показан более безопасный и не менее эффективный вариант применения регорафениба на первом курсе в режиме постепенной эскалации дозы при удовлетворительной переносимости (80 мг в сутки на первой неделе, по 120 мг — на второй и далее по 160 мг в сутки) [6].

TAS-102 (ТРИФЛУРИДИН/ТИПИРАЦИЛ)

Трифлуридин/типирацил представляет собой комбинацию аналога нуклеиновой кислоты на основе тимидина, трифлуридина, и ингибитора тимидинфосфорилазы, гидрохлорида типирацила. Трифосфатная форма трифлуридина встраивается в ДНК, что приводит к противоопухолевому эффекту. Типирацил гидрохлорид является мощным ингибитором тимидинфосфорилазы и в сочетании с трифлуридином предотвращает быструю деградацию трифлуридина, обеспечивая поддержание адекватных уровней активного препарата в плазме.

Свою эффективность в лечении химиорефрактерном КРР он показал в двойном слепом рандомизированном исследовании RECURSE. В общей сложности 800 пациентов с рефрактерным мКРР были распределены для получения трифлуридина/типирацила либо плацебо. Медиана ОВ составила 7,1 мес. в группе трифлуридина/типирацила по сравнению с 5,3 мес. в группе плацебо (ОР 0,68; 95% ДИ 0,58–0,81; $P < 0,001$), а медиана ВБП — 2,0 мес. и 1,7 мес. соответственно (ОР 0,48; 95% ДИ 0,41–0,57; $P < 0,001$). Частота объективного ответа (ЧОО) составила 1,6% и 0,4% соответственно [7]. Токсичность 3 степени или выше наблюдалась в 69% случаев группы трифлуридина/типирацила по сравнению с 52% группы плацебо. Среди нежелательных явлений отмечались нейтропения (38%), анемия (18%) и тромбоцитопения (5%). Все показатели были выше, чем в группе плацебо.

В рандомизированном исследовании SUNLIGHT к трифлуридин/типирацилу добавили бевацизумаб, что в срав-

нении с одним трифлуридин/типирацилом позволило увеличить медиану ОВ с 7,5 мес. до 10,8 мес. (ОР 0,61; 95% ДИ 0,49, 0,77; $P < 0,001$) и медиану ВБП с 2,4 мес. до 5,6 мес. (ОР 0,44; 95% ДИ 0,36; 0,54; $P < 0,001$) [8].

ФРУКВИТИНИБ

Фруквитибиб является пероральным ингибитором тирозинкиназных доменов рецепторов VEGFRs-1,2,3.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании FRESCO оценивали безопасность и эффективность фруквитибиба у пациентов с химиорефрактерным КРР. Медиана ОВ была значительно выше на фруквитибибе по сравнению с плацебо (9,3 мес. [95% ДИ, 8,2–10,5] против 6,6 мес. [95% ДИ, 5,9–8,1]); ОР 0,65 (95% ДИ, 0,51–0,83; также была значительно увеличена и медиана ВБП (3,7 мес. [95% ДИ, 3,7–4,6] против 1,8 мес. [95% ДИ, 1,8–1,8] мес.). Неблагоприятные явления 3 и 4 степени были выявлены у 61,2% (170) пациентов, получавших фруквитибиб, и 19,7%, получавших плацебо. О серьезных неблагоприятных явлениях сообщили 15,5% пациентов в группе фруквитибиба и 5,8% в группе плацебо, при этом 14,4% пациентов на фруквитибибе и 5,1% пациентов на плацебо нуждались в госпитализации.

Основными нежелательными явлениями 3–4 степени тяжести были артериальная гипертензия (21,2%), ладонно-подошвенные реакции (10,8%) и протеинурия у 9 больных (3,2%) [9]. Фруквитибиб и регорафениб обладают схожим механизмом действия и спектром побочных явлений. В отсутствии их прямого сравнения сложно говорить о преимуществе одного из них. К сожалению, подавляющее число пациентов в исследовании FRESCO ранее не были предлечены регорафенибом, что не позволяет высказаться о возможности последовательного применения этих двух тирозинкиназных ингибиторов.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕГОРАФЕНИБА И TAS-102

И регорафениб, и TAS-102 продемонстрировали превосходство над плацебо при лечении рефрактерного мКРР, однако прямое их сравнение не проводилось. В мета-анализе исследований и данных реальной клинической практики не было обнаружено статистически значимых различий между регорафенибом и TAS-102 в ОВ и ВБП. Тем не менее, регорафениб имеет более высокий риск возникновения неблагоприятных явлений из-за своей токсичности по сравнению с TAS-102 [10–13].

АНТИ-EGFR АНТИТЕЛА (ЦЕТУКСИМАБ, ПАНИТУМУМАБ)

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является важной терапевтической мишенью при колоректальном раке. В настоящее время использование анти-EGFR

Обзоры и аналитика

антител считается более эффективным на первых линиях терапии у пациентов левосторонней локализацией первичной опухоли и с отсутствием мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF, однако их роль остается значимой и на более поздних этапах лечения. Цетуксимаб и панитумумаб начинали свой путь в лечении мКРР именно с поздних линий терапии. В сравнении с плацебо оба препарата продемонстрировали улучшение ОВ по сравнению с симптоматической терапией у предлеченных больных [14–17].

Прямое сравнение панитумумаба и цетуксимаба было произведено в исследовании ASPeCT, в котором приняло участие 1010 больных с диким типом 2-го экзона KRAS. Медианы ОВ обоих препаратов составили 10,0–10,4 мес. (ОР 0,97; 95% ДИ 0,84–1,11) [18]. Частота нежелательных явлений любой степени и степени 3–4 также была одинаковой в группах лечения.

ПОВТОРНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАНЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Несмотря на прогресс в лечении мКРР, наибольший успех достигается в первых двух линиях терапии. Формально в третьей линии терапии может применяться регорафениб, трифлуридин/типирацил, имеющие невысокую эффективность [19]. Ограниченность арсенала лекарственной терапии диктует изучение возможности повторного применения ранее эффективной терапии.

Разбирая более детально, хотелось бы рассмотреть исследование IRI2, которое показало эффективность и безопасность повторного лечения иринотеканом у пациентов с рефрактерным мКРР. Всего было включено 64 пациента. Исследование велось в условиях терапии третьей или четвертой линии с иринотеканом. Уровень контроля заболеваемости составил 78,2%, включая объективный ответ 23,5%. Средняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 5,5 и 19,3 мес., соответственно. Из неблагоприятных явлений наблюдались тошнота/рвота (27,9%) и нейтропения (25%). IRI2 может стать разумным выбором для ранее пролеченных пациентов с мКРР, которые достигли контроля заболевания с помощью предыдущей терапии на основе иринотекана [20].

Также рассмотрим возможность повторного введения оксалиплатина пациентам с мКРР. Исследования, которые велись по данной теме, показали широкую неоднородность результатов с точки зрения эффективности. Коэффициент контроля заболевания (ККЗ) составил 57,8%. Тенденция к улучшению ККЗ наблюдалась среди пациентов, которые получали ранее адъювантную терапию на основе оксалиплатина. Медианная выживаемость без прогрессирования составляла 5,1 мес. (95% ДИ 4,3–6,1) с дальнейшим сокращением до 4,0 мес. (95% ДИ 3,07–5,13), если терапия оксалиплатином проводилась после третьей линии [21].

Все большее число исследований изучает возможность повторного применения анти-EGFR моноклональных антител. Как известно, основным механизмом резистентности к ним является появление мутации в генах RAS, экстра-

целлюлярном домене EGFR, активация альтернативных путей, причем при отмене препарата в течение ближайших месяцев обычно наблюдается элиминация мутированного клона RAS в крови.

В ряде исследований II фаз было показано, что повторное применение в 3–4 линиях анти-EGFR антител позволяет достигнуть контроль заболевания у 40–90% больных, 2,4–6,6 мес., медианы ВБП и ОВ 7,5–12,5 мес. Факторами, определяющими эффективность повторного применения анти-EGFR, были время от предыдущего их применения более 6–10 мес., исчезновение мутированного клона RAS в крови и эффективность анти-EGFR в первой линии (объективный ответ или стабилизация свыше 6 мес.) [22].

В ретроспективном анализе, сравнивающем регорафениб и TAS-102 с повторным применением химиотерапии, было показано преимущество химиотерапии (медиана ОВ 7,1 мес. против 15,8 мес.) [23]. В ретроспективном исследовании Kostek O. и соавт. 104 пациента ранее получали две линии химиотерапии по поводу мКРР, в качестве третьей линии 73 пациента получали регорафениб, и 31 пациент получал повторную химиотерапию. Если у больных ранее отмечался объективный ответ или стабилизация в первой или второй линиях терапии, то ее повторное использование оказалось эффективнее регорафениба — медиана ОВ 12,0 мес. против 9,6 мес. [24].

Так что же лучше будет для пациента: повторное применение ранее эффективной терапии или регорафениб/TAS-102? В отсутствии данных рандомизированных исследований последовательность при поздних линиях терапии должна определяться индивидуально, с учетом эффективности и переносимости ранее проведенного лечения и состояния пациента. Но если у больного после 1 и 2 линии терапии наблюдался объективный ответ и длительная ВБП, то в качестве предпочтительной опции представляется вариант повторного применения химиотерапии.

МОЛЕКУЛЯРНО-ОБОСНОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

BRAF

Мутация BRAF, представленная в подавляющем большинстве случаев вариантом V600E, обнаруживается у 5% пациентов с мКРР и является неблагоприятным прогностическим фактором, медиана ОВ составляет менее 20 месяцев. [25,26]. Наличие мутации в гене BRAF V600E предполагает наличие первичной резистентности к анти-EGFR антителам, поэтому в самостоятельном варианте они в лечении этой группы больных не используются. В качестве первой линии терапии обычно применяются двойные режимы химиотерапии с добавлением бевацизумаба. Во второй и последующих линиях в настоящее время продемонстрировали свою эффективность комбинации, включающие ингибитор BRAF и анти-EGFR антитело. Необходимость добавления анти-EGFR антитела обусловлено обратной активацией рецептора EGFR в ответ на блокаду BRAF.

В настоящее время доступны результаты двух рандомизированных исследований SWOG S1406 и BEACON, изучающих эффективность данного подхода. В первом из них, SWOG S1406, 106 пациентов с мКРР и мутацией BRAF V600E были рандомизированы в группу для получения иринотекана, цетуксимаба с вемурафенибом или без него. Выживаемость без прогрессирования увеличилась при добавлении вемурафениба (ОР 0,50, $P = 0,001$), частота ответа составила 17% по сравнению с 4% ($P = 0,05$). Все это доказало, что одновременное ингибирование EGFR и BRAF в сочетании с иринотеканом эффективно при КРР с мутацией BRAF V600E [27].

В исследовании III фазы BEACON пациенты рандомизировались в три группы: энкорафениб (ингибитор BRAF V600E) с биниметинибом (ингибитор MEK) и цетуксимабом, энкорафениб с цетуксимабом и FOLFIRI или иринотекан плюс цетуксимаб. Исследование показало, что добавление MEK-ингибитора не улучшило результаты лечения, комбинация энкорафениба с цетуксимабом позволила существенно улучшить эффективность терапии — ЧОО с 2% до 20%, ВБП с 1,5 мес. до 4,3 мес., а ОВ с 5,9 мес. до 9,3 мес., добавление MEK-ингибитора к вышеуказанному дуплету не улучшило результаты лечения [28].

Таким образом, в настоящее время у пациентов с мутацией BRAF V600E во второй и последующих линиях терапии наиболее эффективной опцией является применение комбинации ингибитора BRAF и анти-EGFR антител, плюс или минус ингибиторы MEK [29].

HER2

Амплификация HER2 выявляется у 3–5% пациентов с КРР и редко сочетается с мутациями RAS/RAF/PIK3CA. Особенностью HER2/neu позитивного КРР является необходимость двойной блокады, так как монотерапия малоэффективна (и для двойной блокады только в группе wtRAS/RAF).

Комбинация лапатиниба с трастузумабом позволила достичь 30% ЧОО и 5,3 мес. медианы ВБП [30]. Высокую непосредственную эффективность (ЧОО 38%) показала и другая комбинация нового ингибитора тирозинкиназ — тукатиниба с трастузумабом [31].

Схожую эффективность демонстрирует и другой двойной режим — трастузумаб + пертузумаб. В двух исследованиях II фаз ЧОО составила 25–32%, медиана ВБП — 4,3–5,3 мес., медиана ОВ — 14–27 мес. [32,33]. При сочетании экспрессии HER2/neu с мутацией KRAS анти-HER2 терапия оказывалась неэффективной.

Высокую эффективность показал иммуноконъюгат трастузумаб-дерукстекал. В исследовании DESTINY-CRC01 у 53 (68%) пациентов с HER2-положительными опухолями был зарегистрирован объективный ответ, а ВБП составила 6,9 мес. Интересно, что эффективность препарата наблюдалась и при наличии мутации KRAS, что расширяет возможность применения анти-HER2 терапии и для этой прогностически неблагоприятной категории больных [34].

Высокий уровень микросателлитной нестабильности

Частота встречаемости дефицита в системе ошибочно спаренных оснований (dMMR) или высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) составляет около 4% (при мКРР, при II стадии существенно выше). Высокая мутационная нагрузка в опухоли при данном молекулярном нарушении определяет высокую эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [35].

Анти-PD-1 антитела (ниволумаб, пембролизумаб) у предлеченных пациентов позволяют достичь ЧОО около 33%, длительной ВБП 41–44% [36,37]. Факторами, предсказывающими меньшую эффективность иммунотерапии, являются наличие мутации в гене KRAS, локализация метастазов в печени, спорадический характер MSI [38–40]. Комбинированная иммунотерапия (ниволумаб + ипилиумаб) является, вероятно, более эффективным вариантом лечения пациентов с MSI-high [41]. В несравнительном исследовании II фазы данный режим продемонстрировал высокую эффективность (ЧОО 55%, длительная ВБП около 70%), в лучшую сторону отличающуюся от монотерапии анти-PD1 антителами [42]. В отсутствии прямого сравнения в проспективном исследовании вопрос о действительности преимущества двойной иммунотерапии по сравнению с монотерапией остается открытым.

KRAS G12C

Мутации гена KRAS долгое время считались нетаргетируемыми. Однако недавно была показана возможность создания TKI (ингибиторы тирозинкиназы) к мутации KRAS G12C. Было создано два препарата, первоначально показавших свою эффективность в лечении рака легкого — адаграсиб и соторасиб. При КРР данная мутация встречается довольно редко (3%) и характеризуется относительно неблагоприятным прогнозом.

Сочетание ингибитора KRAS G12C с антителами рецептора эпидермального фактора роста может быть эффективной клинической стратегией. Пациенты с мКРР получали адаграсиб в монотерапии ($n = 44$) или в сочетании с цетуксимабом ($n = 32$). В группе монотерапии ответ был зарегистрирован у 19% пациентов. Средняя продолжительность ответа составляла 4,3 мес., а медиана ВБП — 5,6 мес. В группе комбинированной терапии ЧОО составила 46%, средняя продолжительность ответа — 7,6 мес., а медиана ВБП — 6,9 мес. [43].

Схожие результаты были получены и с соторасибом [44]. В монотерапии ЧОО не впечатляла (10%) [45], однако при комбинации с панитумумабом удалось ее повысить до 30% [46].

NTRK

Распространенность NTRK-положительного колоректального рака составляет 0,7%. Нарушение встречается,

Обзоры и аналитика

главным образом, у пациентов с MSI опухолями. На данный момент одобрены два ингибитора NTRK — ларотректиниб и энтректиниб.

Эффективность ларотректиниба была изучена у 19 пациентов с метастатическим КРР. ЧОО составила 47%, медиана ВБП — 5,5 мес. и медиана ОВ — 12,5 мес. [47].

Активность энтректиниба изучалась у 16 пациентов с NTRK + аденокарциномами ЖКТ, 10 из которых были с КРР. ЧОО составила 20%, медиана ВБП 3 мес. и медиана ОВ 16 мес. [48].

Локальные методы лечения при олигометастатическом прогрессировании

Одним из вариантов лечения олигопрогрессирования КРР является стереотаксическая лучевая терапия.

Головной мозг остается редким местом для метастазов при колоректальном раке. В исследовании Raix и соавт. сообщается об эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии и стереотаксической радиохирургии, а также о ее роли в лечении метастазов в головной мозг. Медиана ОВ составила 8 мес. (95% ДИ 4,7–11,3 мес.), а медиана выживаемости без прогрессирования составила 5 мес. (95% ДИ [3,9–6,1 мес.]). Наблюдалось пять рецидивов, что составило контрольную частоту метастазов через 12 мес. — 51,9%. Длительная токсичность включала два случая радионекроза, среди которых один был симптоматическим [49].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мария С. Чепорова, студент 4 курса лечебного факультета ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия, e-mail: masha.cheporova@mail.ru

Сергей В. Чепоров, к. м. н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия, e-mail: sergey.cheporov@rambler.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@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-56-63

For citation: Cheporova M. S., Cheporov S. V., Tryakin A. A. The choice of treatment for chemorefractory colon cancer. Malignant Tumors. 2023; 13 (3) : 56–63 (In Russ.).

THE CHOICE OF TREATMENT FOR CHEMOREFRACTORY COLON CANCER

M. S. Cheporova¹, S. V. Cheporov², A. A. Tryakin³

¹ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

² Regional Clinical Oncological Hospital, Yaroslavl, Russia

³ N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Metastatic colorectal cancer (mCRC) is a major challenge in the treatment of malignant neoplasms. However, with the development of cytotoxic chemotherapy, targeted therapy and local therapies, survival rates have improved significantly.

Опыт 18 исследований, посвященных опыту применения стереотаксической терапии в лечении метастазов в легких, обобщен Christopher Cao и соавт. Продемонстрирована высокая частота 3-летнего локального контроля (60%), а 3-летняя ВБП и ОВ составили 13% и 52% [50]. Возможность достижения локального контроля от лучевой терапии описана и при метастазах в печени (55–74%), что позволяет рекомендовать этот подход как опцию лечения отдельных пациентов с олигопрогрессированием [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные результаты подтверждают, что при выборе лечения мКРР на поздних линиях могут быть эффективно использованы препараты регорафениб/TAS-102, которые имеют разный профиль токсичности. Повторное применение ранее использованной терапии также продемонстрировало более высокие показатели выживаемости. Анти-EGFR антитела улучшили показатели ОВ, несмотря на то что являются более эффективными на первых линиях терапии. Стоит отметить индивидуальное лечение для КРР с мутациями BRAF, HER2/neu, MSI-high, KRAS G12C, NTRK. Локальные методы в виде стереотаксической терапии, которые требуют более высоких биологически эффективных доз, также могут быть использованы при лечении мКРР.

Treatment of patients with CRC in the third and subsequent lines of therapy suggests the use of regorafenib / TAS-102, as well as a return to previously used chemotherapy. Late-line treatment with anti-EGFR antibodies (cetuximab, panitumumab) is the choice for mCRC as it has been shown to improve survival rates. BRAF inhibitor and an anti-EGFR antibody is effective in BRAF mutations. A feature of the HER2 / neu mutation is the requirement for dual blockade with trastuzumab + lapatinib or pertuzumab + trastuzumab. For MSI-high, anti-PD therapy (nivolumab, pembrolizumab, or nivolumab + ipilimumab combination therapy) is highly effective. Adagrasib and sotorasib have demonstrated their value in the treatment of CRC with the KRAS G12C mutation. Two inhibitors are approved for NTRK-positive colorectal cancer — larotrectinib and entrectinib. It is also worth noting that one of the local options for the treatment of mCRC is stereotactic radiation therapy. This article presents the current possibilities of therapy for chemoresistant CRC.

Key words: Colorectal cancer, progression, molecular-based therapy, targeted therapy, immunotherapy.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Maria S. Cheporova, 4th year student, Faculty of Medicine, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, e-mail: masha.cheporova@mail.ru

Sergey V. Cheporov, MD, PhD, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Regional clinical oncology hospital, Yaroslavl, Russia, e-mail: sergey.cheporov@rambler.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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Margaret Byrne and Muhammad Wasif Saif. Selecting treatment options in re-refractory metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther.* 2019 ; Mar 27.12 : 2271–2278. doi: 10.2147/OTT.S194605.
2. D P Modest, S Pant, A Sartore-Bianchi. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2019 Mar ; 109 : 70–83. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.019. Epub 2019 Jan 25.
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016 ; 27 (8) : 1386–1422.
4. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73–4506) : a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer.* 2011 ; 129 (1) : 245–255.
5. Grothey A, Van Cutsem E, et al. *Lancet.* 2013 ; 381 (9863) : 303–312 ; 2. Li J, et al. *Lancet Oncol.* 2015 ; 16 (6) : 619–629.
6. Федянин М. Ю., Полянская Е. М., Трякин А. А. и др. Влияние стартовой дозы регорафениба на общую выживаемость пациентов с метастатическим раком толстой кишки : систематический обзор и метаанализ. *Современная Онкология.* 2019 ; 21 (3) : 10–15. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190651.
7. John L Marshall, Fotios Loupakis, Tanios S Bekaii-Saab et al. Transitioning From Second-Line to Third-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2021 Jan ; 19 Suppl 3 (1) : 1–20.
8. Josep Tabernero, Gerald W. Prager, Marwan Fakih et al. Trifluridine / tipiracil plus bevacizumab for third-line treatment of refractory metastatic colorectal cancer : The phase 3 randomized SUNLIGHT study. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl. 4 *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 4_suppl (February 01, 2023) 4–4.
9. Jin Li, Shukui Qin, Rui-Hua Xu, Lin Shen et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colo-rectal Cancer : The FRESCO Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Jun 26 ; 319 (24) : 2486–2496. doi: 10.1001/jama.2018.7855.
10. Toshikazu Moriawaki et al. Propensity Score Analysis of Regorafenib Versus Trifluridine / Tipiracil in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy (REGOTAS) : A Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study. *Oncologist.* 2018 Jan ; 23 (1) : 7–15. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0275. Epub 2017 Sep 11.
11. Chiara Cremolini. Trifluridine / Tipiracil (TAS-102) in Refractory Metastatic Colorectal Cancer : A Multicenter Register in the Frame of the Italian Compassionate Use Program. *Oncologist.* 2018 Oct ; 23 (10) : 1178–1187. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0573. Epub 2018 May 8.
12. Ana B K Abrahao, Yoo-Joung Ko, Scott Berry, Kelvin K W Chan. A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer : A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2018 Jun ; 17 (2) : 113–120. doi: 10.1016/j.clcc.2017.10.016. Epub 2017 Nov 22.

Обзоры и аналитика

13. Jianxin Chen, Junhui Wang, Hai Lin, Yonghai Peng. Comparison of Regorafenib, Fruquintinib, and TAS-102 in Previously Treated Patients with Metastatic Colorectal Cancer : A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Five Clinical Trials. *Med Sci Monit.* 2019 Dec 2 ; 25 : 9179–9191. doi: 10.12659/MSM.918411.
14. Ines De Pauw, Filip Lardon, Jolien Van den Bossche et al. Overcoming Intrinsic and Acquired Cetuximab Resistance in RAS Wild-Type Colorectal Cancer : An In Vitro Study on the Expression of HER Receptors and the Potential of Afatinib. *Cancers (Basel).* 2019 Jan 15 ; 11 (1) : 98. doi: 10.3390/cancers11010098.
15. Sumita Trivedi et al. Anti-EGFR targeted monoclonal antibody isotype influences anti-tumor cellular immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2016 Nov 1 ; 22 (21) : 5229–5237. 2016 May 23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2971.
16. Hecht J. R. et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2007 ; 110 : 980–988.
17. Jonker D. J. et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007 ; 357 : 2040–2048.
18. Timothy J Price, Marc Peeters, Tae Won Kim et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 meta-static colorectal cancer (ASPECCT) : a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014 May ; 15 (6) : 569–79. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4. Epub 2014 Apr 14.
19. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, et al. CORRECT Study Group Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT) : an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013 ; 381 (9863) : 303–312.
20. Moon Ki Choi, Yongjun Cha, Ji YeonBaek. Retreatment of Irinotecan in Later Lines of Therapy for Metastatic Colorectal Cancer : A Retrospective Study. *Oncology.* 2021 ; 99 (10) : 665–672. doi: 10.1159/000518041. Epub 2021 Aug 12.
21. Gianluca Mauri, Viviana Gori, Erica Bonazzina. Oxaliplatin retreatment in metastatic colorectal cancer : Systematic review and future research opportunities. *Cancer Treat Rev.* 2020 Dec ; 91 : 102112. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102112. Epub 2020 Oct 9.
22. ChiaraCremolini et al. Rechallenge with anti-EGFR therapy to extend the continuum of care in patients with metastatic colorectal cancer. *Front Oncol.* 2023 Feb 2 ; 12 : 946850. doi: 10.3389/fonc.2022.946850. eCollection 2022.
23. Maria Alessandra Calegar et al. Chemotherapy rechallenge or reintroduction (CTr / r), regofenib (REG) and TAS-102 for metastatic pretreated colorectal cancer (mCRC) patients (pts) : A propensity score analysis of treatment beyond second-line (PROSERpINA Study). May 26, 2019. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl. 3556 *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 3556–3556.
24. OsmanKöstek et al. Regorafenib or rechallenge chemotherapy : which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019 Jan ; 83 (1) : 115–122. doi: 10.1007/s00280-018-3713-6. Epub 2018 Oct 29.
25. Gianluca Mauri, Erica Bonazzina, AlessioAmatu et al. The Evolutionary Landscape of Treatment for BRAFV600E Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 2021 Jan 4 ; 13 (1) : 137. doi: 10.3390/cancers13010137.
26. М. Ю. Федянин, Х. М. Эльснукеева, И. А. Демидова, Д. А. Строяковский и др. Колоректальный рак с мутацией в гене BRAF в Российской Федерации : эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования. *Медицинский Совет.* 2021 ; (4S) : 52–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63>.
27. ScottKopetz et al. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol.* 2021 Feb 1 ; 39 (4) : 285–294. doi: 10.1200/JCO.20.01994. Epub 2020 Dec 23.
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 1.2022 — February 25, 2022. NCCN. org.
29. MichelDucreux, Ali Chamseddine, Pierre Laurent-Puig et al. Molecular targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer. *The Adv Med Oncol.* 2019 Jun 18 ; 11 : 1758835919856494. doi: 10.1177/1758835919856494. eCollection 2019.
30. Andrea Sartore-Bianchi et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12 / 13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES) : a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun ; 17 (6) : 738–746. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9. Epub 2016 Apr 20.
31. Strickler J, et al. Additional analyses of MOUNTAINEER : A phase II study of tucatinib and trastuzumab for HER2-positive mCRC. *ESMO Congress 2022, LBA27.*
32. FundaMeriç-Bernstam et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway) : an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2019 Apr ; 20 (4) : 518–530. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5. Epub 2019 Mar 8.
33. Ranju Gupta et al. Pertuzumab plus trastuzumab (P + T) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with ERBB2amplification or overexpression : Results from the TAPUR Study. February 04, 2020. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl. 132 *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 4_suppl (February 01, 2020) 132–132.
34. Salvatore Siena, Maria Di Bartolomeo, Kanwal Raghav et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01) : a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021 Jun ; 22 (6) : 779–789. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00086-3. Epub 2021 May 4.

35. Трякин А. А., Федянин М. Ю., Цуканов А. С., Шельгин Ю. А., Покатаев И. А., Игнатова Е. О., Хакимова Г. Г., Фролова М. А., Тюляндин С. А. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. Злокачественные опухоли. 2019 ; 9 (4) : 59–69. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>.
36. Dung T Le et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High / Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer : KEYNOTE-164. J Clin Oncol. 2020 Jan 1 ; 38 (1) : 11–19. doi: 10.1200/JCO.19.02107. Epub 2019 Nov 14.
37. Xuan Zhang et al. Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H / dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer : New Strategies and Unveiled Opportunities. Front Immunol. 2022 Mar 17 ; 13 : 795972. doi: 10.3389/fimmu.2022.795972. eCollection 2022.
38. Prete A. A. et al. Immunotherapy in RAS mutant mCRC : Could CTLA-4 blockade increase the efficacy of anti PD-1 agents? Preliminary clinical results of the NERDY study. J Clin Oncol. January 24, 2023. doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl. 218 Journal of Clinical Oncology 41, no. 4_suppl (February 01, 2023) 218–218.
39. Ardestani B. S. et al. Efficacy of pembrolizumab as first-line therapy in patients with mismatch repair–deficient metastatic colorectal cancer in relation to the metastatic site. J Clin Oncol. January 24, 2023. doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl. 57 Journal of Clinical Oncology 41, no. 4_suppl (February 01, 2023) 57–57.
40. Stemmer A. et al. Predictive biomarkers for response to immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. January 24, 2023. doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl. 254 Journal of Clinical Oncology 41, no. 4_suppl (February 01, 2023) 254–254.
41. Michael J Overman, Sara Lonardi. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient / Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018 Mar 10 ; 36 (8) : 773–779. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901. Epub 2018 Jan 20.
42. Michael J Overman et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient / Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018 Mar 10 ; 36 (8) : 773–779. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901. Epub 2018 Jan 20.
43. Rona Yaeger, Jared Weiss, Meredith S Pelster, Alexander I Spira et al. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. N Engl J Med. 2023 Jan 5 ; 388 (1) : 44–54. doi: 10.1056/NEJMoa2212419. Epub 2022 Dec 21.
44. David S Hong, Marwan G Fakih, John H Strickler et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med. 2020 Sep 24 ; 383 (13) : 1207–1217. doi: 10.1056/NEJMoa1917239. Epub 2020 Sep 20.
45. Marwan G Fakih et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreak100) : a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022 Jan ; 23 (1) : 115–124. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00605-7. Epub 2021 Dec 15.
46. Y. Kuboki et al. Sotorasib in combination with panitumumab in refractory KRAS G12C-mutated colorectal cancer : Safety and efficacy for phase Ib full expansion cohort. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7) : S136–S196. 10.1016 /annonc /annonc1048. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.077>.
47. Garraalda E, et al. Poster presentation at WCGI 2022 : Abstract SO-31.
48. Ignacio Garrido-Laguna et al. Entrectinib in NTRK fusion-positive gastrointestinal cancers : updated integrated analysis. Annals of Oncology. V 33, Suppl 4, S370–S371, JUNE 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.431>.
49. A Paix, D Antoni, R Adeduntan, G Noël. Stereotactic radiation therapy of brain metastases from colorectal cancer : A single institution cohort. Cancer Radiother. 2017 May ; 21 (3) : 199–204. doi: 10.1016/j.canrad.2017.01.010. Epub 2017 May 9.
50. Christopher Cao et al. A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy for colorectal pulmonary metastases. J Thorac Dis. 2019. Dec ; 11 (12) : 5187–5198. doi: 10.21037/jtd.2019.12.12.
51. Naoko Sanuki. Role of stereotactic body radiotherapy in multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer. Jpn J Radiol. 2022 ; 40 (10) : 1009–1016. 2022 Jul 20. doi: 10.1007/s11604-022-01307-9.

Клинические случаи

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-64-71

Цитирование: Хакимов Г. А., Хакимова Г. Г. Успешное хирургическое лечение герминогенной опухоли средостения на фоне химиорезистентности. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3, стр. 64–71.

УСПЕШНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕРМИНОГЕННОЙ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ НА ФОНЕ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Г.А. Хакимов^{1,2,3}, Г.Г. Хакимова^{1,3}¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан² Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан³ Nano Medical Clinic, Ташкент, Узбекистан

Тератома средостения является редкой первичной локализацией герминогенной опухоли. Мы представляем случай успешного хирургического лечения 24-летнего мужчины с гигантской незрелой тератомой средостения, осложненной выраженными кардиореспираторными расстройствами.

Ключевые слова: средостение, незрелая тератома.

ВВЕДЕНИЕ

Внегонадные герминогенные опухоли (ВГО) встречаются редко и составляют 3–10% всех герминогенных новообразований гонадной локализации [1,2]. Наиболее часто они развиваются в медиастинальной и забрюшинной областях, поэтому диагноз ставится лишь после исключения метастазов в этих зонах. У больных первичными ВГО средостения поражается в 50% случаев, но от общего числа истинных герминогенных опухолей яичка и яичников первичная их локализация в средостении редка — всего 1–5% [3–5]. Внегонадные герминогенные новообразования средостения возникают в любом возрасте, однако пик заболеваемости приходится на возраст 20–35 лет [6–8]. ВГО средостения имеют те же гистопатологические характеристики, что и тестикулярный аналог; тем не менее, они обычно склонны к более агрессивному биологическому поведению и худшим показателям выживаемости [9,10]. Считается, что ВГО возникают в результате злокачественной трансформации герминогенных клеток, потерянных во время эмбриогенеза, являются пороком эмбрионального развития и содержат тканевые элементы и органоподобные структуры, которые в норме ни в средостении, ни в забрюшинном пространстве не встречаются. Злокачественные ВГО средостения, в отличие от доброкачественных, к моменту выявления, как правило, достигают больших размеров, сдавливают органы средостения, в результате чего развивается медиастиальный компрессионный синдром, что приводит к перикардиальному и плевральному выпоту, легочной гипоплазии и сердечной недостаточности [10,11].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 1997 г.р., был экстренно госпитализирован в Nano Medical Clinic с жалобами на боли в левой половине грудной клетки, чувство нехватки воздуха, одышку при незначительной физической нагрузке, общую слабость.

При поступлении: общее состояние стабильно тяжелое. Сознание заторможенное, положение — полупассивное. Дыхание на фоне инсуффляции увлажненного кислорода. ЧДД — 26 в мин. Сатурация крови — 92%. У больного отмечаются сильные боли по всему телу, преимущественно в грудной клетке, не купируемые наркотическими анальгетиками. В связи с этим больной введен в медикаментозный сон пропофолом на фоне наркотических анальгетиков.

Из анамнеза: считает себя больным с августа 2021 года, когда появились жалобы на одышку, боли в грудной клетке разлитого характера, нарастающую слабость, сухой кашель.

Проведено инструментальное обследование. По КТ ОГК (рис. 1) в проекции переднего верхнего и нижнего средостения слева кпереди от дуги аорты и легочного ствола с распространением на медиастинальную и переднюю части левого легкого определяется объемное образование неправильной формы с четкими неровными контурами размерами 13,0 × 10,0 × 18,0 см, структура неоднородная. Образование тесно прилежит к дуге аорты, легочному стволу и перикарду. Бронхопульмональные и перибронхиальные л/у до 1,0 см, подмышечные с 2-х сторон до 1,2 см. Органы средостения смещены вправо.

ПЭТ-КТ от 15.09.21 г.: патологически повышенный захват РФП наблюдается в гетерогенном объемном

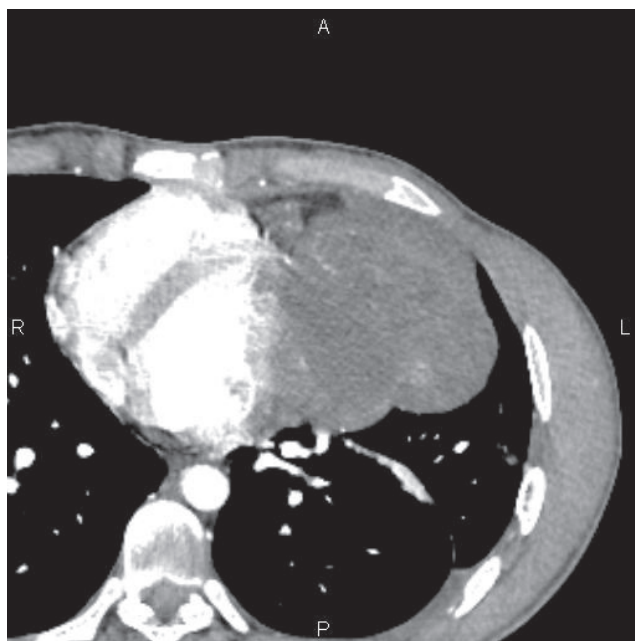


Рисунок 1. КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием от 18.08.21 г.

образовании в левом легком, распространяющемся от верхушки диафрагмы до передней стенки, размерами $11,5 \times 12,0 \times 20,0$ см в самой широкой части; границы с плеврой и средостением стерты ($SUV_{max} = 10,8$).

17 сентября 2021 года была выполнена биопсия образования в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР). Патоморфологическое исследование № 3421B5310 от 22.09.21 г.: смешанная

герминогенная опухоль (тератома + опухоль желточного мешка + эмбриональная карцинома). Иммуногистохимическое исследование: $CDx2+$, $Napsin A-$, $p40+$, $TTF-1+$, $SALL4+$, $CD30+$, $Glypican-3+$, $OCT-3/4+$, $AFP+$.

Онкомаркеры от 29.09.21: ЛДГ — 1036 МЕ/л, Б-ХГЧ — 1499 МЕ/мл, АФП — 3372 МЕ/мл. УЗИ органов мошонки от 27.09.21: эхокартина соответствует варикоцеле слева 1 ст., с двух сторон в строме яичек мелко и среднеточечные фиброзные включения, возможно,

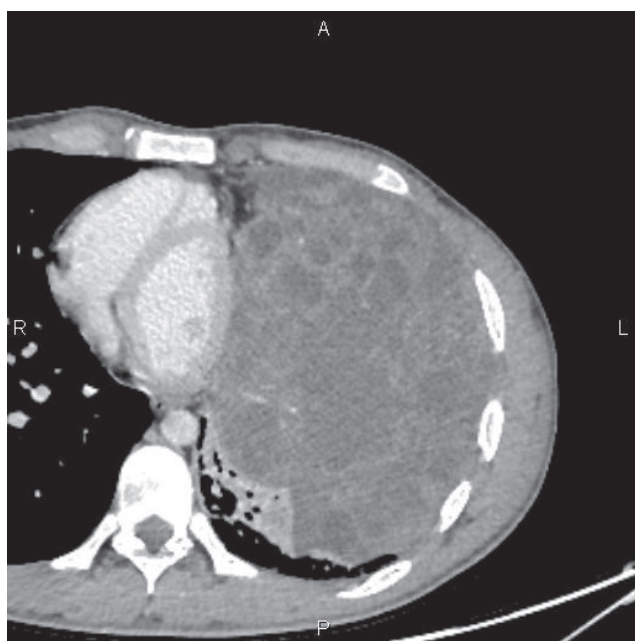


Рисунок 1А. КТ ОГК с в/в контр. от 08.12.21: отмечается увеличение размеров образования до $16,9 \times 12,8 \times 25,6$ см с дислокацией органов средостения. Уровни опухолевых маркеров не были определены.

Клинические случаи

перенесенный орхит. ЭхоКГ от 30.09.21: сердце обычное, сдвинуто вправо (за счет огромного объемного образования в левом легком). Дилатация правого желудочка. Снижения локальной кинетики нет. Фракция выброса миокарда составляет 57%. МРТ головного мозга от 28.09.21: патологических изменений головного мозга не выявлено.

05–10.10.21, 26–30.10.21 и 26–30.11.21 проведены 3 курса полихимиотерапии по схеме VIP (этопозид 75 мг/м² 1–5 дни, цисплатин 20 мг/м² 1–5 дни, ифосфамид 1200 мг/м² 1–5 дни, уромитексан 2400 мг, 1–5 дни на фоне Г-КСФ профилактики, каждые 3 нед. При контрольном обследовании в декабре 2021 г. выявлено прогрессирование заболевания (рис. 1А).

Больной отказался от продолжения химиотерапии в связи с прогрессированием заболевания и субъективным ухудшением общего состояния (нарастание одышки, боль в грудной клетке). При неоднократном обращении в онкологические медицинские учреждения, в связи с массивным поражением переднего средостения и левой половины грудной клетки высоковаскулярной опухолью и дистопией сердечно-легочного комплекса больному отказано в хирургическом лечении.

05 февраля 2022 года пациент экстренно госпитализирован в Nano Clinic в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью III ст. (рис. 1Б).

Учитывая выраженную распространенность первичного образования, занимающего переднее средостение и левую плевральную полость, тотально смещающего сердечно-легочный комплекс вправо и вызывающего полный ателектаз левого легкого, дыхательную недостаточность, а также бесперспективность лекарственной терапии, по жизненным показаниям было запланировано удаление опухоли средостения.

09 февраля 2022 года выполнено радикальное удаление опухоли средостения, анатомическая ре-

зекция 1, 2 и 3 сегментов левого легкого. Протокол операции: Произведена стернотомия. Ревизия: переднее средостение занято опухолью гигантских размеров. Сердце смещено в правую половину грудной клетки, левое легкое находится позади опухоли средостения. Опухоль имеет солидно-кистозное строение. Выполнена пункция. Эвакуировано 2,5 литра серозно-геморрагической жидкости. Опухоль интимно спаяна с костальной плеврой, перикардом, медиастинальной плеврой, аорта находится в правой половине грудной клетки. Опухоль мобилизована острым путем. Препарат удален. Левое легкое ателектазировано после подачи воздуха из левого главного бронха. Нижняя доля и язычковый сегмент левого легкого полностью расправлены. Ателектаз верхушечно-заднего и переднего сегментов левого легкого из-за длительной компрессии опухолью не разрешается. В связи с этим выполнена анатомическая резекция 1, 2 и 3 сегментов левого легкого. Макропрепарат: опухоль солидно-кистозного строения, размерами 30 × 30 × 45 см. Вес опухоли 6,6 кг. На разрезе опухоль мезенхимального происхождения, местами ячеистой структуры, с множественными кистозными образованиями и серозным содержимым. Резецированное левое легкое размером 5,0 × 7,0 × 9,0 см, на разрезе фиброзно изменено. Патоморфологическое заключение № 70935/22 от 17.02.22: образование размером 30 × 25 × 17 см, с неровными краями и кистозными очагами, плотной консистенции, неоднородной структуры, серо-коричневого и желтоватого цвета. Заключение: тератобластома (незрелая тератома) средостения. Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечалась положительная динамика в виде регресса кардиореспираторных нарушений. В связи с развившейся пневмоторексией по плевральным дренажам, плевральные дренажи удалены на 13-е сутки послеоперационного периода. Показатели гемодинамики стабилизировались, и кардиотоническая поддержка

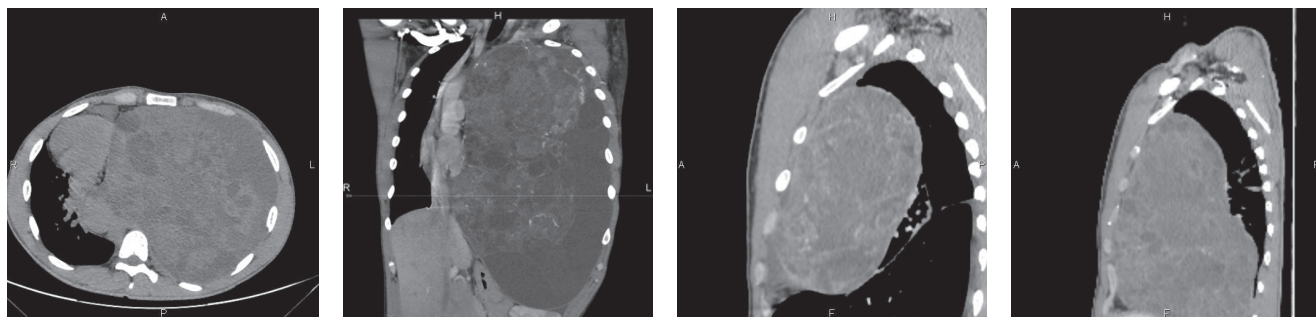


Рисунок 1Б. КТ ОГК с в/в контрастированием от 07.02.22: определяется крупное объемное образование неоднородной, солидно-кистозной структуры, исходящее из передне-верхнего средостения, занимающее всю половину левого гемиторакса, контуры нечеткие, неровные, размерами 20,0 × 24,0 × 39,4 см. Компрессионный ателектаз левого легкого. Фибробронхоскопия от 07.02.22: на расстоянии от карины 2,0 см слева дистальная часть левого главного бронха выражено сдавлена. Прибор с диаметром 0,4 см проходит с эффектом бужирования. Признаков прорастания в слизистую не отмечается. Верхне-, нижнедолевые базальные бронхи аналогично сдавлены. Маркеры от 08.02.22: АФП — 1150 МЕ/мл, РЭА — 1,56 Нг/мл, ХГЧ — 1560 мМЕ/мл, ЛДГ — 310 МЕ/л.

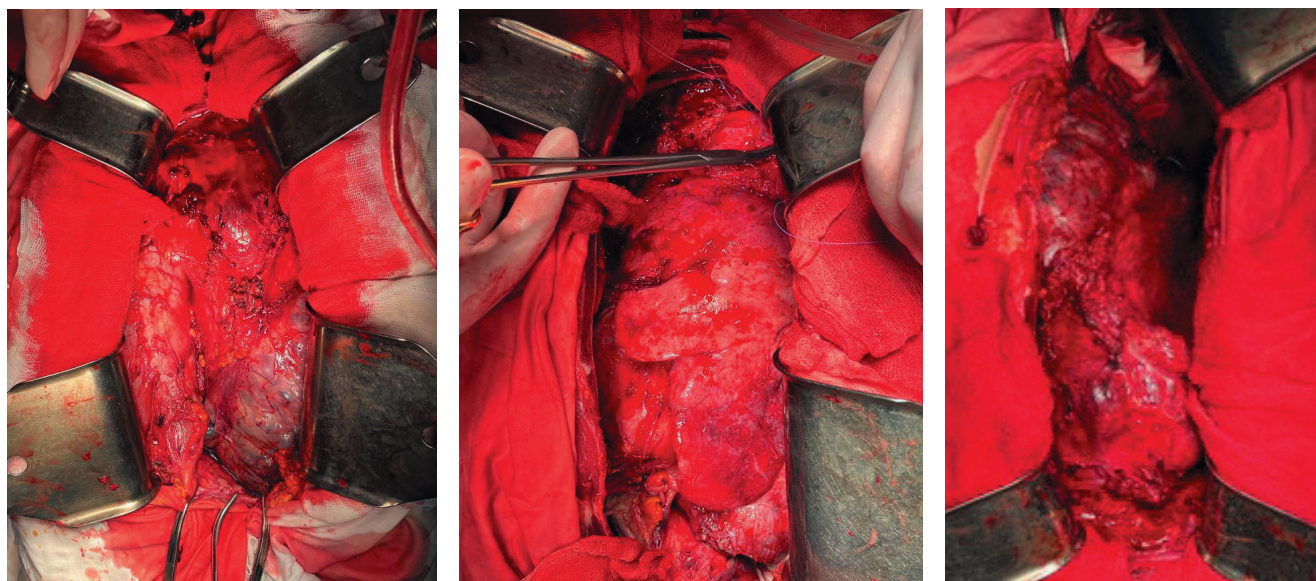


Рисунок 2. Установка ранорасширителей. Опухоль totally замещает переднее средостение, левую грудную полость, оттесняя и сдавливая сердечно-легочный комплекс вправо. Левое легкое расположено позади опухоли.

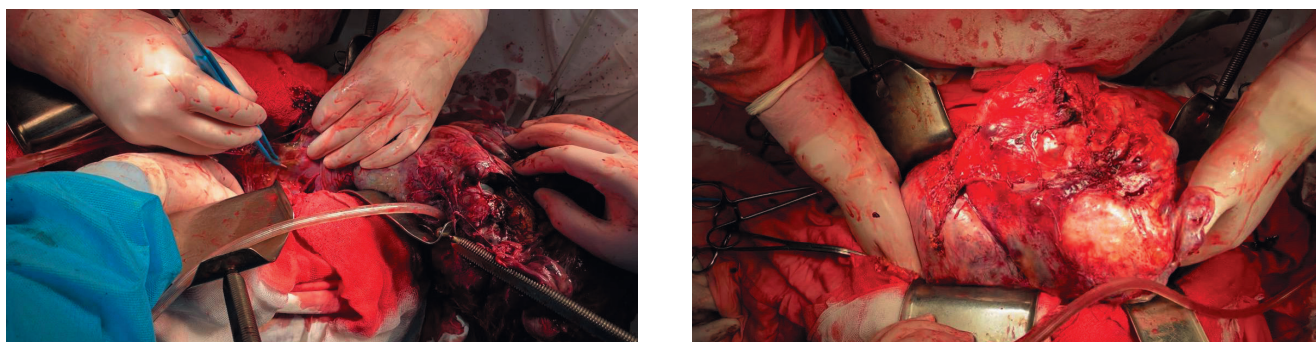


Рисунок 3. Этапы мобилизации опухоли.

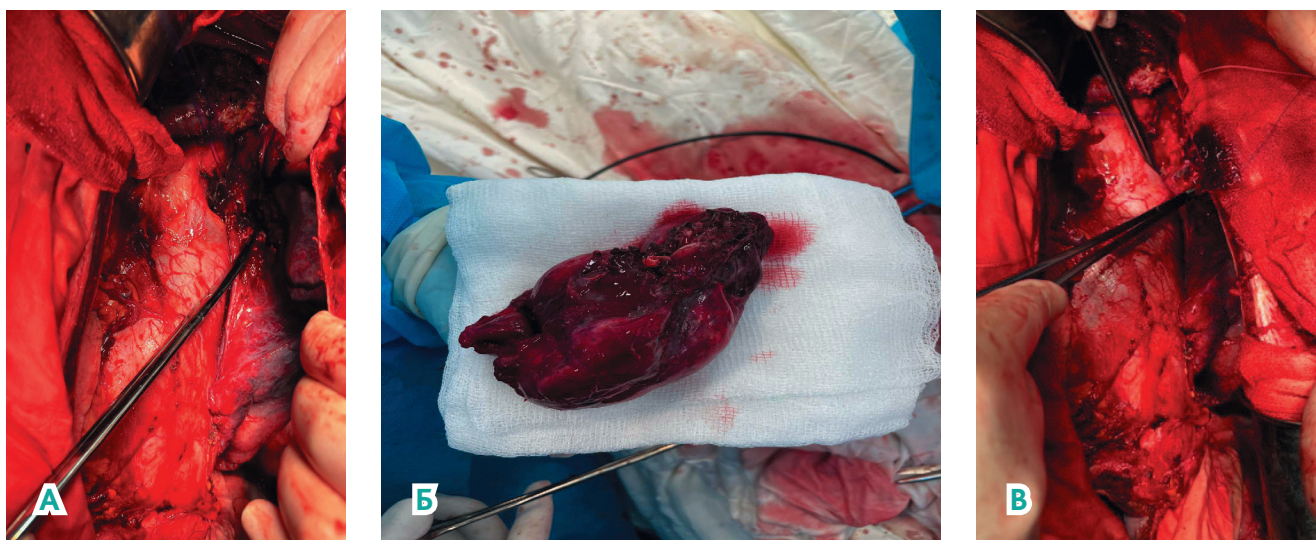


Рисунок 4. Этапы операции. А) Отделение опухоли от верхней доли левого легкого; Б) Резецированные 1–3 сегменты левого легкого; В) Расправленное левое легкое; ушивание линии резекции верхней доли левого легкого.

Клинические случаи

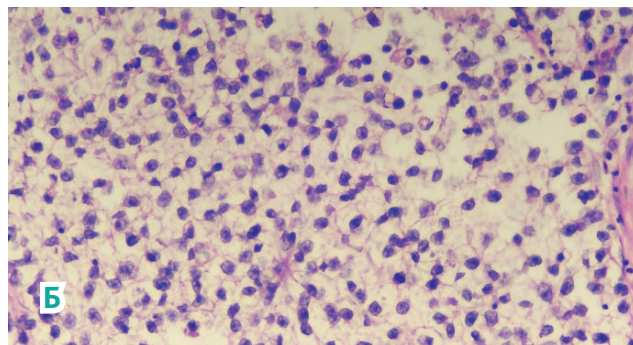
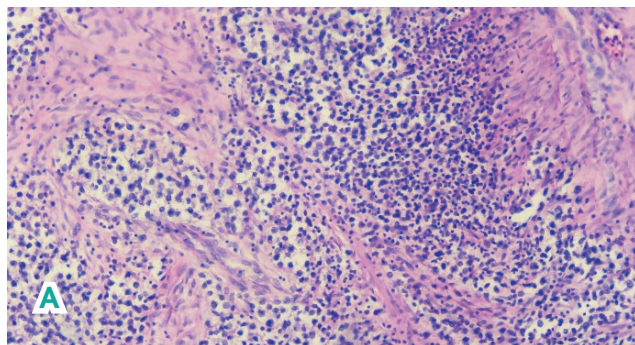


Рисунок 5. Микроскопическая картина. Многочисленные небольшие деформированные железистые структуры, покрытые многослойным эпителием с гиперхромными полиморфными ядрами с патологическими митозами. Опухоль представлена большими однотипными клетками полигональной или округлой формы, с хорошо выраженными границами, со светлой цитоплазмой; ядра крупные, округлые, с умеренным числом фигур митозов. (А). Пласты из увеличенных полиморфных клеток полигональной или округлой формы с четкими границами, светлой цитоплазмой; ядра крупные, округлые с большим числом митозов (клетки семиномы) (Б). Массивные очаги некрозов, кровоизлияний, гиперемия сосудов.

отменена на вторые сутки. 10 февраля 22 года пациент был экстубирован. Швы сняты на 15-е сутки после вмешательства — заживление операционной раны первичным натяжением.

Патоморфологическое заключение № 70935/22 от 17.02.22: незрелая тератома средостения, семинома.

Объективно: состояние пациента относительно удовлетворительное. Жалоб со стороны респираторной системы не отмечено. По органам и системам без отрицательной динамики. Сатурация 95%. ЧДД — 18 в минуту, Пульс — 82 уд/мин. Маркеры от 10.02.22: АФП — 147 МЕ/мл, ХГЧ — 92 мМЕ/мл, ЛДГ — 31 МЕ/л. На момент исследования в ноябре 2022 г. признаков прогрессирования по данным компьютерной томографии не выявлено. Маркеры от 27.08.22 г.: АФП — 56 МЕ/мл, РЭА — 1,07 нг/мл, ХГЧ — 65 мМЕ/мл, ЛДГ — 44 МЕ/л. Маркеры от 28.11.2022 г.: АФП — 43 МЕ/мл, ХГЧ — 71 мМЕ/мл, ЛДГ — 48 МЕ/л. Время наблюдения — 16 месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Внегонадные опухоли средостения чаще встречаются у мужчин и обычно диагностируются в возрасте до 40 лет. Пятилетняя выживаемость больных с ВГО средостения составляет 30–45% [12]. Так, в мультицентровом исследовании Vokemeuer и соавторов было пролечено 635 больных (у 341 больных были ВГО средостения, у 283 — ВГО забрюшинного пространства); гистологически несеминозные ГО (не-ГО) верифицированы у 524 больных (83%), семинома — у 105 больных (16%). Пациентам проведена индукционная химиотерапия с производными платины с или без хирургического вмешательства. Из них 141 пациент (49%) с ВГО средостения (медиана наблюдения 19 мес. (1–178 мес.) и 144 пациентов (63%) с ВГО забрюшинного пространства (медиана наблюдения 29 мес. (1–203 мес.) живы ($p = 0,0006$). Частота ОВ у пациентов с семиномой

составила 88% вне зависимости от расположения (средостение, забрюшинное пространство) первичной опухоли (медиана наблюдения 49 мес. (4–193 мес.; медиана наблюдения — 70 мес. (1–211 мес.), соответственно. При этом 45% пациентов с не-ГО живы более 5 лет. Таким образом, процент выживших пациентов с семиномой вне зависимости от расположения первичной опухоли составляет около 90%. В свою очередь, пациенты с ВГО средостения живы к 5 году наблюдения [13]. ВГО обычно химиочувствительны, и первой линией терапии является химиотерапия на основе цисплатина, за которой следует хирургическое вмешательство [14]. У нашего пациента после трех курсов ХТ по схеме VIP (этопозид, цисплатин, ифосфамид, уромитексан) по месту жительства наступило прогрессирование. Как правило, у пациентов на момент диагностики уже имеется массивная опухоль переднего средостения, как у нашего пациента, поэтому меньшая эффективность ХТ первой линии и практически отсутствующие шансы на излечение при рецидиве делают хирургическое лечение важнейшим этапом в лечении, и оно было показано нашему пациенту по жизненным показаниям [15–17]. Согласно опыту Университета Индиана, в наблюдении первичных ВГО средостения за счет отказа от блеомицин-содержащего режима химиотерапии (ВЕР) риска развития пневмонитов снижается [18]. Предположительно, это явилось показанием к проведению VIP в 1 линии химиотерапии. Несмотря на то, что гигантские размеры опухоли зачастую являются противопоказанием к проведению хирургического лечения на фоне химиорезистентности, нами выполнено радикальное удаление опухоли средостения. В работе K. Kesler и соавторов с 1981 по 2009 гг. у 5 пациентов с сердечно-легочной дисфункцией за счет сдавления органов средостения экстренно выполнено хирургическое лечение после прогрессирования на фоне полихимиотерапии. Гистологически у всех пациентов верифицирована зрелая тератома. В послеоперационном периоде 4 больным проведена химиотерапия. Общая выживаемость пациентов

составила 14 лет. Интраоперационная смерть зафиксирована в 1 случае [19]. Время наблюдения нашего пациента составило 16 месяцев. В случае прогрессирования заболевания после цисплатин-содержащего режима химиотерапии пациентам с внегонадными опухолями возможно проведение высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. В исследовании N. Adra и соавторов отражен опыт лечения Университета Индиана за период 2004–2014 гг. на основании результатов лечения 364 больных с метастатическими гонадными опухолями с прогрессированием на фоне цисплатинсодержащей химиотерапии. По локализации преобладали ВГО забрюшинного пространства (344 больных) и средостения (20 пациентов). Гистологически несеминома представлена у 285 больных, семинома — у 79. Платиночувствительность зарегистрирована у 242 пациентов, платинорефрактерность — у 122. Медиана возраста больных составляла 32 года. Пациентам проводилась высокодозная химиотерапия (ВХТ) в режиме: карбоплатин 700 мг/м², этопозид 750 мг/м² в/в капельно 1–3 дни с поддержкой периферическими стволовыми клетками; 341 пациент получил 2 курса по вышеуказанной схеме, а 23 пациента — только 1 курс в связи с прогрессированием заболевания или токсичностью. Медиана наблюдения составила 29 мес. Из 364 больных, у 230 больных выявлен полный ответ без признаков прогрессирования. Из 302 пациентов, получавших ВХТ с поддержкой периферическими стволовыми клетками, и в качестве второй линии терапии у 195 больных признаков заболевания не отмечено. У 35 из 62 пациентов, получавших данную терапию в третьей и последующих линиях, признаков прогрессирования не было. Смерть от лечения наступила у 6 больных. Вторичная лейкемия развилась у 5 больных. Таким образом, пациенты с метастатическими гонадными опухолями являются курабель-

ными даже во второй и последующих линиях терапии [20]. Обобщая результаты данных исследований, можно сделать вывод о возможности выполнения радикального хирургического вмешательства у большинства пациентов с ВГО средостения, что обеспечивает длительную выживаемость у половины из них. По данным отечественных авторов (А.А. Трякина и соавт.), из 919 больных с несеминоными ГО, получавших в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина первую линию ХТ, хирургическое вмешательство по поводу резидуальной опухоли выполнено у 417 (45%). Из них ВГО средостения были у 31 больного. R0/1 резекции удалось добиться у 27 больных (87%). Морфологически резидуальная опухоль была представлена некрозом у 15 больных (48%) больных, зрелой тератомой у 6 больных (19%), незрелой тератомой у 1 пациента (3%), злокачественной опухолью у 8 больных (26%), злокачественной не-ГО у 1 больного (3%). Из этого следует, что высокая частота обнаружения злокачественной опухоли после химиотерапии (43%) обосновывает необходимость включения хирургического лечения в алгоритм лечения несеминозных опухолей средостения. Больные, подвергшиеся хирургическому удалению всех опухолевых очагов в объеме R0, имеют достоверно большую продолжительность жизни [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тотальное замещение переднего средостения массивным опухолевым процессом с распространением на грудную полость, сопровождающееся дистопией сердечно-легочного комплекса, а также высокая васкуляриность опухоли не являются основанием для отказа от хирургического вмешательства, а наоборот — демонстрируют необходимость его своевременного проведения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Голиб А. Хакимов, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, директор Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии, руководитель онкологического отделения клиники NANO Medical Clinic, Ташкент, Узбекистан

Гулноз Г. Хакимова, к. м. н., доцент кафедры детской онкологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, онколог-химиотерапевт Nano Medical Clinic, Ташкент, Узбекистан

Клинические случаи

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-64-71

For citation: Khakimov G. A., Khakimova G. G. Successful surgical treatment of chemoresistant mediastinal germ cell tumor. *Malignant Tumors*. 2023 ; 13 (3) : 64–71 (In Russ.).

SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT OF CHEMORESISTANT MEDIASTINAL GERM CELL TUMOR

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

¹ Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

³ Nano Medical Clinic, Tashkent, Uzbekistan

Mediastinal teratoma is a rare germ cell tumor. The mediastinum is the most common extragonadal site. Malignant tumors of the mediastinum account for 4% of all extragonadal tumors of the mediastinum. We present a case of successful surgical treatment of a 24-year-old man with a gigantic immature mediastinal teratoma complicated by severe cardiorespiratory disorders.

Key words: mediastinum, immature teratoma.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Golib A. Khakimov, MD, PhD, DSc, professor, Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology, Tashkent Pediatric Medical Institute, Director of the Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology, Head of Oncology Department at NANO Medical Clinic, Tashkent, Uzbekistan

Gulnoz G. Khakimova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Oncology, Tashkent Pediatric Medical Institute, Medical Oncologist of Nano Medical Clinic, Tashkent, Uzbekistan

Zhalol B. Sadullaev, Abdominal oncosurgeon, Nano Medical Clinic, Tashkent, Uzbekistan

Abdugiyas M. Khakimov, Oncosurgeon Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology, Abdominal oncosurgeon, Nano Medical Clinic Tashkent, Uzbekistan.

Khayot U. Musurmonov, Department Assistant, Tashkent Pediatric Medical Institute, Oncologist, Department of Oncogynecology, Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology, surgeon-oncologist, Nano Medical Clinic, Tashkent, Uzbekistan

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е., Мачаладзе З. О. и др. Лечение внегонадных герминогенных опухолей средостения // Высокие технологии в онкологии. Матер. 5 Всерос. съезда онкологов. – Казань, 2000. – Т. 2. – 19 с.
2. Hainsworth J. D., Greco F. A. Germ cell neoplasms and other malignancies of the mediastinum // *Cancer. Treat. Res.* – 2001. – Vol. 105. – P. 303–325.
3. Bokemeyer C., Hartmann J. T., Fossa S. D. et al. Extragonadal germ cell tumors : relation to testicular neoplasia and management options // *APMIS*. – 2003. – Vol. 111, N 1. – P. 49–59.
4. Bokemeyer C., Nichols C. R., Droz J. P. et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum : results from an international analysis // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, N 7. – P. 1864–1873.
5. Hsu Y. J., Pai L., Chen Y. C. et al. Extragonadal germ cell tumors in Taiwan : an analysis of treatment results of 59 patients // *Cancer*. – 2002. – Vol. 15, N 4. – P. 766–774.
6. Матвеева Б. П. Клиническая онкоурология. – М., 2003. – С. 617–684.
7. Nichols C. Mediastinal germ cell tumors // In *Germ Cell Tumors IV. The Proceeding of the IV Germ Cell Tumor Conference*. – 1997. – P. 197–201.
8. Parkin D. M., Whelan S. L., Ferlay J. et al. Cancer incidence in Five Continents. – Vol. VII (IARC Scientific Publication no. 143). – IARC Press, Lyon, 1997.
9. Rosti G., Secondino S., Necchi A., Fornarini G., Pedrazzoli P. Primary Mediastinal Germ Cell Tumors. *Semin Oncol* (2019) 6 (2) : 107–11. doi: 10.1053/j.seminoncol.2019.04.001.

10. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz J, Schmoll HJ, Horwich A, Gerl A, et al. Extragonadal Germ Cell Tumors of the Mediastinum and Retroperitoneum : Results From an International Analysis. *J Clin Oncol* (2002) 20 (7) : 1864–73. doi:10.1200/JCO.2002.07.062.
11. Bokemeyer C, Droz J, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, Beyer J, et al. Extragonadal Seminoma : An International Multicenter Analysis of Prognostic Factors and Long Term Treatment Outcome. *Cancer* (2001) 91 (7) : 1394–401. doi: 10.1002/1097-0142(20010401)91:7<1394::AID-CNCR1144>3.0.CO ; 2-Y.
12. Vallejo-Yepes C, Carvajal-Fierro CÁ, Brugués-Maya R, Beltrán J, Buitrago R, Beltrán-Jimenez R and Carreño-Dueñas JA (2022) Survival Outcomes of Patients With Mediastinal Germ Cell Tumors : Experience of a Cancer Center in South America. *Front. Oncol.* 11 : 758496. doi: 10.3389/fonc.2021.758496.
13. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, Schmoll HJ, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, Beyer J, Pont J, Kanz L, Einhorn L, Hartmann JT. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum : results from an international analysis. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 1 ; 20 (7) : 1864–73. doi: 10.1200/JCO.2002.07.062. PMID : 11919246.
14. Joel Anjana, Mathew Namrata, Andugala Shalom Sylvester, Daniel Sherin, Roy Gnanamuthu Birla, Oommen John Ajoy, Georgy Josh Thomas, Chacko Raju Titus, Irodi Aparna, Yadav Bijesh, John Subhashini, Singh Ashish (2021) Primary mediastinal germ cell tumours : real world experience in the low middle income (LMIC) setting *ecancer* 15 1186.
15. Goss, P. Extragonadal germ cell tumors : a 14-year Toronto experience / P. Goss, L. Schwartzfeger, M. Blackstein et al. // *Cancer* .– 1994 .– 73 .– P. 1971–9.
16. Fizazi, K. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors : Results of modern therapy including cisplatin-based chemotherapy / K. Fizazi, S. Culine, J. Droz et al. // *J Clin Oncol* .– 1998 .– 16 .– P. 725–32.
17. Walsh, G.L. Intensive chemotherapy and radical resections for primary nonseminomatous mediastinal germ cell tumors / G.L. Walsh, G.D. Taylor, J.C. Nesbitt, R.J. Amato // *Ann Thorac Surg* .– 2000 .– 69 .– P. 337–43.
18. Stram AR, Kesler KA. Mediastinal Germ Cell Tumors : Updates in Diagnosis and Management. *Surg Oncol Clin N Am.* 2020 Oct ; 29 (4) : 571–579. doi: 10.1016/j.soc.2020.06.005. Epub 2020 Jul 20. PMID : 32883459.
19. Kesler KA, Patel JB, Kruter LE, Birdas TJ, Rieger KM, Okereke IC, Einhorn LH. The “growing teratoma syndrome” in primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors : criteria based on current practice. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Aug ; 144 (2) : 438–43. doi:
20. Nabil Adra, Sandra Althouse, Mary J. Brames, Cheryl K Sullivan, Rafat Abonour, Nasser H. Hanna, Costantine Albany, and Lawrence H. Einhorn *Journal of Clinical Oncology* 2016 34 : 15_suppl, 4505–4505.
21. Трякин А.А. Лекарственное и комбинированное лечение несеминозных герминогенных опухолей у мужчин / диссертация. 2015

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-72-78

Цитирование: Шишкин А. Б., Богомолов В. В., Рыков И. В., Баллюзек М. Ф., Шидакова Д. Д. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация после паллиативной терапии рака эндометрия: клинический случай. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3, стр. 72–78.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ МОЗЖЕЧКОВАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ ПОСЛЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Б. Шишкин¹, В.В. Богомолов¹, И.В. Рыков^{1,2}, М.Ф. Баллюзек¹, Д.Д. Шидакова²

¹ ФГБУЗ ВО «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Представлен клинический случай атипичного течения паранеопластической мозжечковой дегенерации, возникшей после второго цикла паллиативной химиотерапии у пациентки с установленным диагнозом метастатического рака эндометрия.

Ключевые слова: аутоиммунные мозжечковые атаксии; паранеопластический неврологический синдром; паранеопластическая мозжечковая дегенерация; антинейрональные антитела, иммунотерапия

Важным аспектом дифференциальной диагностики пациентов с неврологическими синдромами, не укладывающимися в классическую группу патологий, является поиск возможных молекулярных мишеней в структуре аутоиммунного синдрома. Развитие современной неврологии базируется на совершенствовании лабораторных (иммунологических, генетических) методов исследования и улучшении междисциплинарного клинического понимания патологии. Современные иммунологические методы, открывают все больше и больше молекулярных точек, воздействие на которые способствует развитию патологического процесса [1].

Современная классификация аутоиммунных мозжечковых атаксий (АМА) включает в себя ряд атактических синдромов (как острых, так и хронических), число которых ежегодно увеличивается с идентификацией новых антигенов и аутоантител. Выделяют атаксии, развившиеся на фоне известного заболевания или триггера (глютеновая атаксия, паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД), постинфекционные церебеллиты, синдром Миллера-Фишера, синдром опсоклонуса — миоклонуса, мозжечковый вариант энцефалопатии Хашимото), а также идиопатические АМА, не связанные с другими заболеваниями (атаксия, ассоциированная с антителами (АТ) к глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD-АА), первичная аутоиммунная атаксия (ПАА)) [2]. В крупном проспективном исследовании среди пациентов с хроническими атаксиями доля аутоиммунных атаксий составила 32%; наиболее частыми из них являлись глютеновая атаксия (27%), ПМД (3%) и атаксия с анти-GAD-АА (2%) [3].

Паранеопластическая мозжечковая дегенерация является одним из наиболее часто встречающихся паранеопла-

стических неврологических синдромов. Экспрессированные на поверхности опухолевых клеток перекрестные антигены, идентичные белкам клеток Пуркинье, запускают аутоиммунный ответ с выработкой антител против клеток мозжечка [4]. Так, CDR2L (cerebellar degeneration-related 2-like, белок, связанный с мозжечковой дегенерацией 2) цитоплазматический антиген в 85% случаев экспрессируется в клетках Пуркинье. Одновременно он был обнаружен и в различных опухолях человека: рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, лимфома Ходжкина, а также в злокачественных гинекологических опухолях (яичник, молочная железа, брыжейка яичника, фаллопиева труба, тело или шейка матки) [5]. При ПМД описано около 30 антинейрональных АТ, среди которых наиболее часто встречаются anti-Yo-1 [6]. По спектру ассоциированных антинейрональных антител выделяют: ПМД, ассоциированная с АНЦА/anti-Yo-1 антителами; ПМД, связанная с ANNA-1/анти-Hu-антителами; ПМД, связанная с лимфомой Ходжкина; антитело негативная ПМД [7]. Заболевание в 60–70% случаев развивается до верификации онкологического процесса [8], но в литературе встречаются описания дебюта паранеопластического синдрома через несколько дней/недель после удаления опухоли молочной железы или яичника [9].

Представляем клинический случай развития ПМД у пациентки на фоне лечения рака эндометрия.

Пациентка, Х., 64 лет, впервые обратилась к неврологу в августе 2022 года с жалобами на головную боль, головокружение, нарушение речи, неустойчивость и шаткость при ходьбе, нарушение координации, снижение концентрации внимания.

Из анамнеза известно, что пациентка с апреля 2022 года наблюдалась у гинеколога по поводу обильных кровяни-

стых выделений из влагалища. В ходе обследования был установлен диагноз: рак эндометрия cT1N1M1, метастазы во внутригрудные, забрюшинные, подвздошные лимфатические узлы.

21 июня 2022 года был проведен первый цикл стандартной химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC6; с интервалом 21 день. Пациентка перенесла первый цикл удовлетворительно.

12 июля 2022 года был проведен второй цикл химиотерапии по той же схеме. Через неделю после завершения второго цикла химиотерапии пациентка отметила затруднение при попытке встать с кровати, шаткость во время ходьбы и нарушение речи.

В августе 2022 года была госпитализирована в неврологическое отделение городской больницы по месту жительства. По данным лабораторных исследований: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализы крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С — без отклонений от нормы. Инструментальные исследования: ЭКГ, рентген органов грудной полости, УЗИ

органов брюшной полости, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий шеи — без значимой патологии. По данным спиральной компьютерной томографии головного мозга патологической плотности и объемных образований не выявлено. Срединные структуры не смещены. Боковые желудочки расширены. Конвекситальные субарахноидальные пространства расширены. Цистерны основания мозга — без особенностей. Костных изменений не выявлено. На основании клинико-анамнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования был выставлен диагноз: I67.8. Церебро-васкулярная болезнь. Энцефалопатия смешанного генеза (интоксикационная, дисциркуляторная, вегетативно-дисфункциональная) 1–2 стадии, с вестибуло-мозжечковой атаксией, когнитивно-мнестическими нарушениями.

Была проведена терапия, включающая мельдоний, винпоцетин, цитиколин, диакарб, растворы глюкозы, калия хлорид, магния сульфат. По завершении на амбулаторном этапе были рекомендованы цитофлавин, стимул, меман-

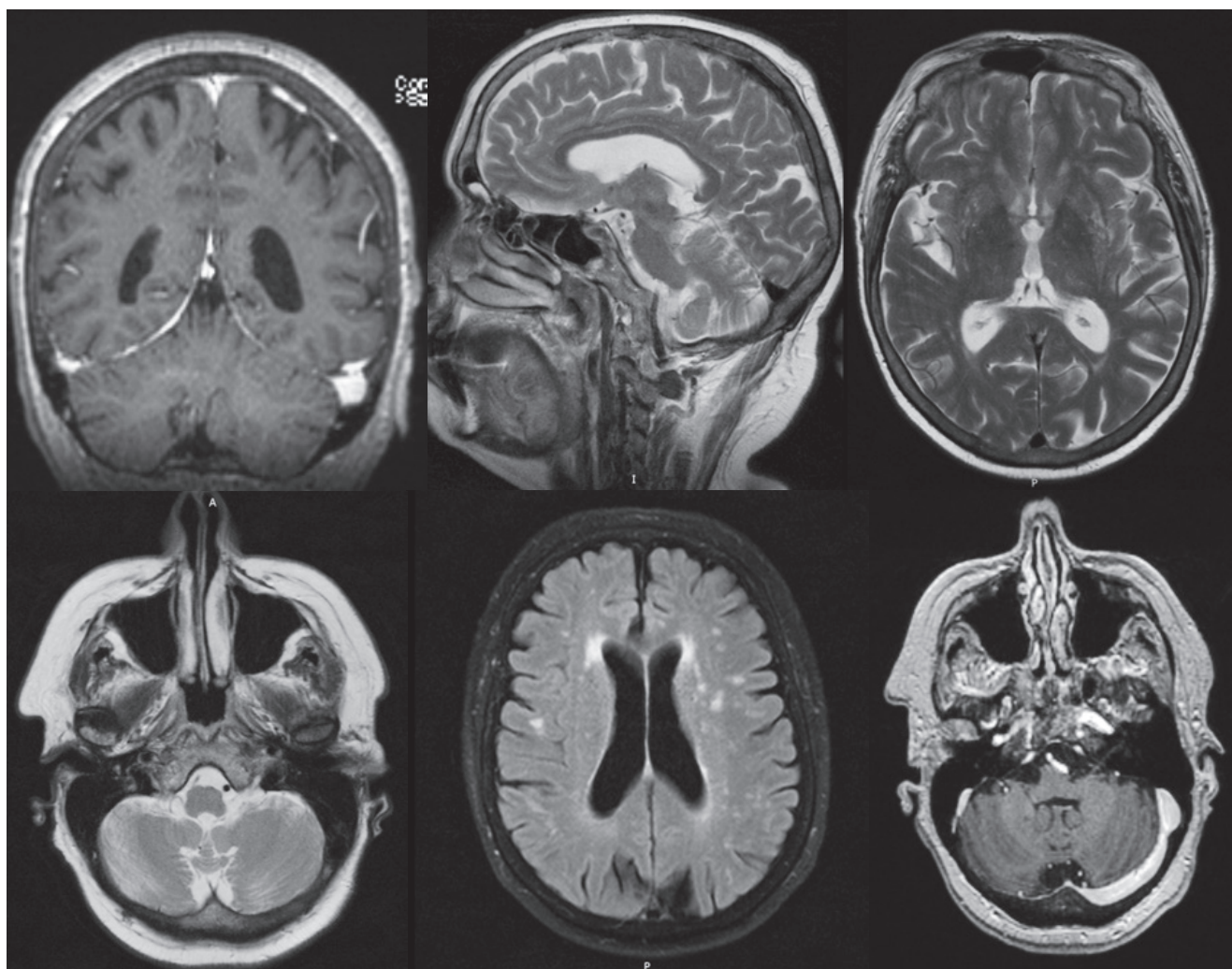


Рисунок 1. МРТ головного мозга больной Х., 64 года. ПМД на фоне рака тела матки.

Клинические случаи

тин, мелатонин. Несмотря на проводимую терапию, пациентка отметила прогрессирование симптоматики в виде нарастания шаткости вплоть до невозможности ходьбы без посторонней помощи, усиления речевых нарушений, невозможности осуществления мелкой моторики и самообслуживания.

30 сентября 2022 года (спустя 10 недель от начала заболевания) пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение больницы РАН (г. Санкт-Петербург) с целью дообследования и коррекции лечения.

При поступлении состояние было расценено как средней степени тяжести. Гиперстенического телосложения, повышенного питания. Рост 165 см, вес 110 кг. ИМТ-41. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки физиологической окраски, чистые. Тотальная алопеция после химиотерапии. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. Основные показатели гемодинамики, дыхания, функции тазовых органов без патологии. Периферических отеков нет. Неврологический статус: сознание ясное. Обоняние не нарушено. Зрачки круглой формы, D = S. Фотореакции зрачков живые, равномерные. Глазодвигательных нарушений нет. Нистагм: спонтанный среднеамплитудный с ротаторным компонентом вправо, горизонтальный крупноамплитудный при взгляде вправо. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненная, чувствительность на лице не нарушена. Глазные щели D = S. Лицо симметричное, надбровные рефлексы живые D = S. Слух сохранен. Глотание не нарушено, глоточный и небный рефлексы сохранены. Язык по средней линии. Мозжечковая дизартрия средней степени. Мышечный тонус диффузно снижен. Мышечная сила 5 баллов по всем мышечным группам. Глубокие рефлексы: карпо-радиальный, сгибательно-локтевой, разгибательно-локтевой — средней живости, D = S; коленные рефлексы снижены, D = S; ахилловы рефлексы значительно угнетены с двух сторон. Рефлекс Бабинского с двух сторон. Нарушений поверхностной и глубокой чувствительности не выявлено. Интенционный тремор и миопопадание при выполнении пальце-носовой и пяточно-коленной проб с двух сторон. Грубая статико-локомоторная атаксия, требующая посторонней поддержки при вертикализации. Адиадохокинез. Сгибательная асинергия Бабинского. Нарушений функций

тазовых органов нет. Менингеальные симптомы отсутствуют. Степень инвалидизации по шкале Рэнкина — 4, по шкале индекса мобильности Ривермид — 4.

Клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи — без отклонений от нормы. Электрокардиограмма: синусовая тахикардия, ЧСС = 91 уд/мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: МР-картина заместительного расширения наружных и внутренних ликворосодержащих пространств. Дисциркуляторная энцефалопатия, диффузно-очаговые изменения вещества головного мозга дистрофического характера. Нельзя исключить повышение внутричерепного давления (рис. 1).

Мультиспиральная томография органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства: КТ-картина пневмофиброза. Атеросклеротические изменения аорты, коронарных артерий. Дегенеративные изменения позвоночника. Грыжа передней брюшной стенки.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза: МР-картина объемного образования эндометрия, состояние после химиотерапии. По сравнению с предыдущими данными МРТ — заметная положительная динамика в виде уменьшения размеров образования в полости матки, выраженного уменьшения размеров лимфатических узлов контрольных групп (наружных и внутренних, подвздошных, парааортальных). Количество и размеры параректальных лимфатических узлов прежние. Множественные миомы матки. Инволютивные изменения яичников.

В связи с грубой смешанной мозжечковой атаксией, отсутствием изменений в головном мозге по данным магнитно-резонансной томографии, свидетельствующих о других возможных причинах мозжечковой атаксии, наличием онкологического заболевания было проведено исследование сыворотки крови на наличие антител, ассоциированных с паранеопластической дегенерацией мозжечка, и обнаружены антинейрональные антитела к Yo-1 антигену (антитела к клеткам Пуркинью) (табл. 1).

На основании данных анамнеза, клинической картины, лабораторных и инструментальных методов исследования выставлен диагноз: паранеопластический синдром, паранеопластическая мозжечковая дегенерация с грубой смешанной (динамической и статико-локомоторной) атаксией, ассоциированная с антителами к Yo-1 антигену.

Таблица 1. Результат исследования сыворотки крови больной X., 64 лет, на наличие антител, ассоциированных с паранеопластической мозжечковой дегенерацией.

Код теста	Название теста	Единица изм.	Референтные значения	Результат теста
01.02.15.1085	Определение антинейрональных антител методом нРИФ	титр	< 100	100 Свечение клеток Пуркинью
01.02.15.401	Антинейрональные антитела (Анти-Yo-1, Hu, Ri, PNMA2(Ma2/Ta), Амфифизин), диагностика паранеопластических энцефалитов			
	Антитела к Hu (антитела к ядрам нейронов 1)	п/кол	Не обнаружены	Не обнаружены
	Антитела к Yo-1 антигену (антитела к клеткам Пуркинью)	п/кол	Не обнаружены	Антитела к Yo-1 антигену (антитела к клеткам Пуркинью) обнаружены «2+» среднее содержание аутоантител к специфическому антигену

Учитывая аутоиммунный характер поражения мозжечка, мультидисциплинарным консилиумом было принято решение о проведении пульс-терапии глюкокортикоидными (метилпреднизолон 1000 мг) внутривенно капельно ежедневно № 5 в утренние часы с дальнейшим переходом на прием препарата внутрь из расчета 1 мг на кг веса. В качестве второй линии иммуносупрессивной терапии планировалась анти-В-клеточная терапия ритуксимабом. На фоне пульс-терапии отмечена отрицательная динамика в виде нарастания общемозговой и очаговой симптоматики, повышения артериального давления до 200/100 мм. рт. ст., что послужило поводом для отмены дальнейшей терапии глюкокортикоидами. Была рассмотрена возможность проведения плазмафереза. Но, учитывая сроки положительного эффекта от плазмафереза, составляющего 2–3 недели от начала развития симптомов, выполнение процедуры представлялось нецелесообразным.

В ходе мультидисциплинарного консилиума было принято решение о проведении второй линии иммуносупрессивной терапии — анти-В-клеточная терапия ритуксимабом в количестве 4-х циклов каждые 21 день; 19.10.2022 года выполнено первое введение из расчета 375 мг/м²–795 мг с отрицательной неврологической динамикой. Следующим этапом лечения стало введение циклофосфамида в дозе 600 мг/м² (от 16.11.2022 и 23.11.2022), проведена нейротрофическая терапия (цитиколин, холина альфосцерат), для уменьшения тремора назначен габапентин. На фоне лечения отмечено некоторое уменьшение динамической атаксии, в остальном неврологический дефицит без убедительной динамики. Повторное иммуногистохимическое исследование первичного гистологического материала от 24.11.2022 года (биопсия опухоли эндометрия) показало, что морфологическая структура и иммунофенотип образования соответствует двухкомпонентной низкодифференцированной карциноме: 30% представлены низкодифференцированной карциномой с p53-мутантным молекулярным типом, 70% представлены низкодифференцированной карциномой с признаками dMMR/MSI-H. Опухолевые клетки положительны по эстрогеновым рецепторам. Учитывая наличие тяжелых аутоиммунных осложнений, проведение иммунотерапии признано нецелесообразным. В связи с этим начат прием анастрозола в дозе 1 мг/сутки. С момента назначения терапии селективным нестероидным ингибитором ароматазы пациентка находится на динамическом наблюдении невролога и онколога в течение 4-х недель без существенного улучшения субъективного и объективного состояния, но и без признаков прогрессирования патологических симптомов. Однако эффект от проводимого лечения может быть оценен только через 2 месяца от начала гормональной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно диагностическим критериям, принятым группой ученых в 2004 году [10], подтвержденный диагноз типичного (классического) паранеопластического синдрома (ПНС) может быть установлен в случае выявления новообразования в течение 5 лет от появления первых характерных неврологических синдромов (энцефаломиелит, лимбический энцефалит, подострая мозжечковая дегенерация, сенсорная нейропатия, опсоклонус-мио-клонус, хроническая желудочно-кишечная псевдообструкция, миастенический синдром Ламберта-Итона, дерматомиозит) и/или выявления специфических онконевральных антител. При использовании данных диагностических критериев в проведенном популяционном исследовании заболеваемость ПНС составила 4,37 случаев на 100 000 человек [11].

Интерес представленного клинического случая заключается в том, что в отличие от большинства наблюдений, когда неврологические проявления ПМД предшествуют дебюту онкологического заболевания (от нескольких месяцев до 2–3 лет), развернутая неврологическая картина развилась у пациентки с уже установленным онкологическим диагнозом. Первые неврологические симптомы в виде дизартрии, статико-локомоторной и динамической атаксии появились в период проведения 2-го курса химиотерапии. В связи с этим дифференциальный диагноз в первую очередь проводился с метастатическим поражением головного мозга. Данные выполненной МРТ головного мозга с контрастным усилением исключили вторичное поражение вещества мозга и лептоменингеальный канцероматоз. Во-вторых, исключали развитие неврологических нежелательных явлений на фоне химиотерапии (карбоплатин + паклитаксел). Однако, прогрессирование симптомов мозжечковой атаксии в течение последующего времени после прекращения специфической терапии основного заболевания, не позволяли высказаться в пользу токсического фактора. Хорошо известно, что цитотоксические химиотерапевтические агенты (чаще всего антрациклины, алкилирующие соединения и препараты платины) вызывают подавление биосинтеза нуклеиновых кислот и блокируют митоз. В последнее время накоплены сведения о том, что при лизисе опухолевых клеток происходит высвобождение антигенного материала, что может приводить к нарушению иммунной толерантности и являться триггером паранеопластического синдрома. Противоопухолевый иммунитет с наличием специфических изменений генов, кодирующих антигены Yo (увеличение числа копий, приводящее к гиперэкспрессии антигена и вариациям соматической последовательности) во всех видах рака яичников Yo-PCD убедительно свидетельствует о том, что неоантигенность является другим ключевым механизмом в развитии паранеопластического мозжечкового синдрома [12]. Таким образом, сохраняющийся грубый неврологический дефицит, свидетельствующий о пре-

Клинические случаи

имущественном поражении ткани мозжечка при отсутствии признаков вторичного метастатического поражения структур задней черепной ямки на фоне проводимой химиотерапии, позволили заподозрить наличие аутоиммунного патогенетического механизма. Доказательством аутоиммунного генеза развившегося атаксического синдрома послужило и обнаружение антинейрональных антител к Yo-1 антигену (антитела к клеткам Пуркинье), ассоциированных с ПМД.

При ПМД рекомендовано лечение основного онкологического заболевания и проведение иммуносупрессивной терапии собственно аутоиммунного процесса с применением системных кортикостероидов, внутривенных иммуноглобулинов, плазмообмена, циклофосфида, такролимуса и ритуксимаба [13,14].

Исходы лечения связаны с изначальным расположением антигена-мишени — на поверхностной мембране (синаптические антигены) или внутри нейрона (ядерные и цитоплазматические антигены, внутриклеточные синаптические антигены). Гетеротопия и патофизиологическая роль ассоциированных онконейрональных антител, приводят к различной степени активности гуморального и клеточного звеньев иммунитета, развитию и прогнозу ПНС, ответу на иммунотерапию [15]. Антитело PCA1 (анти-Yo) нацелено на внутриклеточный белок CDR2 и/или CDR2-L, который экспрессируется в основном в клетках Пуркинье, приводя к апоптозу последнего. Именно с цитоплазматической (внутриклеточной) локализацией представленного антигена и высокой степенью необратимой гибели нейронов, опосредованной цитотоксическими Т-клетками, может быть связан плохой ответ на проводимую иммунотерапию [16].

Учитывая распространенность опухолевого процесса нашей пациентки (сT1N1M1) с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах и отдаленных метастазов, хирургическое лечение основного заболе-

вания было невозможным. Вернуться к химиотерапии по решению междисциплинарного консилиума можно было бы только после стабилизации неврологических нарушений. Применение плазмообмена, показавшего свою эффективность при лечении ПМД, в данном случае также посчитали нецелесообразным, так как использование данного метода рекомендовано лишь на ранних сроках от начала заболевания. Использование плазмообмена на более поздних сроках на фоне уже развернутой картины ПМД большинством авторов признается сомнительным [17]. В связи с этим данный метод лечения не рассматривался нами в комплексном лечении пациентки. Положительного эффекта от проведенного курса пульс терапии метилпреднизолоном также выявлено не было, при этом, пациентка отметила плохую переносимость глюкокортикоидов в виде нарастания атаксии на фоне усиления головной боли и повышения уровня артериального давления, что послужило поводом для прекращения этого вида лечения. В качестве второй линии иммуносупрессивной терапии пациентке проведен курс лечения ритуксимабом и циклофосфамидом в стандартных дозах, что также оказалось неэффективным.

Таким образом, при возникновении симптомов мозжечковой атаксии на фоне имеющегося онкологического заболевания, которые не могут быть объяснены метастатическим процессом или только токсическим действием химиотерапии, необходимо выполнить скрининговое исследование на наличие антинейрональных антител и провести дифференциальный диагноз с паранеопластической мозжечковой дегенерацией. Ограниченность терапевтических возможностей при ПМД связано с неспособностью клеток Пуркинье к регенерации, что и диктует необходимость как можно более раннего выявления этого состояния, так как большинство методов лечения направлено лишь на торможение или остановку нарастания симптомов мозжечковой атаксии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Б. Шишкин, к. м. н., заведующий неврологическим отделением, ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

Вадим В. Богомолов, к. м. н., врач невролог, ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

Иван В. Рыков, к. м. н., заведующий отделением онкологии ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», доцент кафедры онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Марина Ф. Баллюзек, д. м. н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части, заведующая отделением кардиологии, ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

Дарина Д. Шидакова, ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-72-78

For citation: Shishkin A. B., Bogomolov V. V., Rikov I. V., Balluzek M. F., Shidakova D. D. Paraneoplastic cerebellar degeneration in a patient with metastatic endometrial cancer developed after two cycles of palliative chemotherapy: a clinical case. *Malignant Tumors*. 2023 ; 13 (3) : 72–78 (In Russ.).

PARANEOPLASTIC CEREBELLAR DEGENERATION IN A PATIENT WITH METASTATIC ENDOMETRIAL CANCER DEVELOPED AFTER TWO CYCLES OF PALLIATIVE CHEMOTHERAPY: A CLINICAL CASE

A. B. Shishkin¹, V. V. Bogomolov¹, I. V. Rikov^{1,2}, M. F. Balluzek¹, D. D. Shidakova²

¹ Saint Petersburg Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

A clinical case of an atypical course of paraneoplastic cerebellar degeneration that occurred during chemotherapy in a patient with an established diagnosis of metastatic endometrial cancer is presented.

Keywords: autoimmune cerebellar ataxia; paraneoplastic neurological syndrome; paraneoplastic cerebellar degeneration; antineuronal antibodies, immunotherapy

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Alexander B. Shishkin, MD, PhD, Head of the Neurological Department, Saint Petersburg Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

Vadim V. Bogomolov, MD, PhD, Neurologist, Saint Petersburg Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

Ivan V. Rikov, MD, PhD, Head of the Oncology Department, Saint Petersburg Clinical Hospital, Associate professor in oncology, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Marina F. Balluzek, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Physician-in-Chief for Medicine, Head of the Cardiology Department, Saint Petersburg Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

Darina D. Shidakova, Resident, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Скулябин Д. И. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация, как отражение аутоиммунного энцефалита // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39. – № S3–2. – С. 173–175. – EDNINVKWW.
2. Нужный Е. П., Краснов М. Ю., Ключников С. А., Иллариошкин С. Н. Клиническая характеристика аутоиммунных мозжечковых атаксий // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2022. – № 2. – С. 152–154. – DOI 10.24412/2226-079X-2022-12456. – EDNCVIBRB.
3. Hadjivassiliou M. et al. Cerebellar ataxia as a possible organ specific autoimmune disease. *Mov. Disord.* 2008 ; 23 (10) : 1370–7.
4. Королева Е. С., Алифирова В. М., Рязанцева А. А., Кошавцева Ю. И. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация у пациента с антителами anti-Yo и аденокарциномой простаты // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 218–223. – DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-218-223. – EDN ZOWDYB.
5. Jarius S., Wildemann B. ‘Medusa head ataxia’: the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 3: Anti-Yo / CDR2, anti-Nb / AP3B2, PCA-2, anti-Tr / DNER, other antibodies, diagnostic pitfalls, summary and outlook. *J Neuroinflammation*. 2015 Sep 17 ; 12 : 168.
6. Лапин С. В., Шулепова Н. В., Скородец А. А., Тотолян А. А. Антитела при паранеопластических неврологических синдромах: подострая дегенерация мозжечка с антителами против клеток Пуркинье (PCA-1) // Медицинская иммунология. – 2000. – № 4.
7. Шнайдер Н. А., Ежикова В. В., Дыхно Ю. А. и др. Проблемы диагностики паранеопластической мозжечковой дегенерации / Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014 ; (1) : 35–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-35-43>.
8. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 May 4 ; 2 : 22. doi: 10.1186/1750-1172-2-22. PMID: 17480225 ; PMCID: PMC1868710.

Клинические случаи

9. Tanriverdi O., Meydan N., Barutca S., Ozsan N., Gurel D., Veral A. / Anti-Yo Antibody-mediated Paraneoplastic Cerebellar Degeneration in a Female Patient with Pleural Malignant Mesothelioma. // *Jpn J ClinOncol* – 2013. Vol. 43, (5) – P. 563–568.
10. Graus F., Delattre J. Y., Antoine J. C., Dalmau J., Giometto B., Grisold W., Honnorat J., Smitt P. S., Vedeler Ch., Verschuur J. J., Vincent A., Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2004 ; 75 : 1135–1140. doi: 10.1136/jnnp.2003.034447.
11. Vogrig A., Gigli G. L., Segatti S., et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol*. 2020 ; 267 (1) : 26.
12. Peter E., Treilleux I., Wucher V., Jouglu E., Vogrig A., Pissaloux D., Paindavoine S., Berthet J., Picard G., Rogemond V., Villard M., Vincent C., Tonon L., Viari A., Honnorat J., Dubois B., Desestret V. Immune and Genetic Signatures of Breast Carcinomas Triggering Anti-Yo-Associated Paraneoplastic Cerebellar Degeneration. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Jul 12 ; 9 (5) : e200015. doi: 10.1212/NXI.0000000000200015. PMID: 35821104 ; PMCID: PMC9278124.
13. Keime-Guibert F., Graus F., Fleury A., René R., Honnorat J., Broet P., Delattre J. Y. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2000 Apr ; 68 (4) : 479–82. doi: 10.1136/jnnp.68.4.479. PMID: 10727484 ; PMCID: PMC1736897.
14. Widdess-Walsh P., Tavee J. O., Schuele S., Stevens G. H. Response to intravenous immunoglobulin in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration: case report and review of the literature. *J Neurooncol*. 2003 Jun ; 63 (2) : 187–90. doi: 10.1023/a:1023931501503. PMID: 12825823.
15. Viaccoz, A., Honnorat, J. Paraneoplastic Neurological Syndromes: General Treatment Overview. *Curr Treat Options Neurol* 15, 150–168 (2013). <https://doi.org/10.1007/s11940-013-0220-2>.
16. Mitoma H. et al. Consensus paper: neuroimmune mechanisms of cerebellar ataxias. *Cerebellum*. 2016 ; 15 (2) : 213–32.
17. Graus F., Vega F., Delattre J. Y., Bonaventura I., René R., Arbaiza D., Tolosa E. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology*. 1992 Mar ; 42 (3 Pt 1) : 536–40. doi: 10.1212/wnl.42.3.536. PMID: 1312683.



malignanttumours.org