

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

## СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ВОПРОСЫ ОНКОХИРУРГИИ

- 7 Предварительные результаты исследования по оценке эффективности периоперационной химиотерапии в режиме FOLFIRINOX в сравнении с режимом FLOT у больных операбельной аденокарциномой желудка или кардиоэзофагеального перехода (II–III тип по классификации SIEWERT) cT4aN0M0, T1–4cN+ cM0
- 18 Метастазы в лимфатические узлы при однофокальном и мультифокальном папиллярном раке щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита

## СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 28 Субпопуляционный состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при раннем и местнораспространенном тройном негативном раке молочной железы и его влияние на эффективность неоадъювантной химиотерапии
- 37 HIPEC и PIPAC при раке желудка: методика и сравнение эффективности. Обзор литературы
- 46 BRCA-ассоциированный рак яичников в российской популяции пациенток. Анализ неинтервенционного исследования Ovatar

## ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 60 Лекарственное лечение метастатического рака поджелудочной железы
- 69 Современные возможности комбинированного лечения пациентов раком желудка с перитонеальным канцероматозом

## ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА. КАНЦЕРОГЕНЕЗ

- 78 Молекулярно-генетическая характеристика колоректального рака

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 84 Случай первично множественного синхронного радиоиндуцированного рака в клинической практике
- 93 Особенности диагностики наследственных опухолевых синдромов с нетипичным проявлением: клинические случаи





# Злокачественные опухоли

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

Том 13 №4 • 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. Сеницын**, д. м. н., проф., МНОЦ университетская клиника МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

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

**О.П. Трофимова**, д. м. н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**М.Ю. Федянин**, д. м. н., 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 Российской 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 #4 • 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**, 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

### Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

- 7 ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ FOLFIRINOX В СРАВНЕНИИ С РЕЖИМОМ FLOT У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМой ЖЕЛУДКА ИЛИ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА (II–III ТИП ПО КЛАССИФИКАЦИИ SIEWERT) CT4AN0M0, T1–4CN+ CM0  
А.Е. Калинин, И.Г. Авдюхин, С.Н. Неред, Н.С. Бесова, А.А. Трякин, Е.В. Артамонова, Т.А. Титова, Е.С. Обаревич, Е.О. Игнатова, Н.А. Козлов, О.В. Россомахина, Н.А. Шишкина, Е.С. Колобанова, О.А. Малихова, М.Г. Абгарян, М.П. Никулин, П.П. Архири, Л.А. Вашакмадзе, И.Н. Перегородиев, Э.А. Сулейманов, И.С. Стилиди
- 18 МЕТАСТАЗЫ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ПРИ ОДНОФОКАЛЬНОМ И МУЛЬТИФОКАЛЬНОМ ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА  
Е.В. Рябченко

### Собственные исследования

- 28 СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ОПУХОЛЬ-ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ РАННЕМ И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ  
М.В. Хорошилов, Е.И. Коваленко, Е.В. Артамонова, Т.Н. Заботина, И.С. Стилиди, Я.А. Жуликов, Е.В. Евдокимова, А.В. Петровский, Д.А. Денчик, И.К. Воротников, В.Н. Шолохов, С.Н. Бердников, Э.К. Шоуа, З.Г. Кадагидзе
- 37 НІРЕС И РІРАС ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА: МЕТОДИКА И СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ  
С.В. Осминин, Ф.П. Ветшев, Л.М. Пхакадзе, Г.А. Раджабова, А.И. Салпагарова
- 46 BRCA-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОК. АНАЛИЗ НЕИНТЕРВЕНЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ OVATAR  
Т.Е. Тихомирова, А.С. Тюляндина, А.А. Румянцев, Э.Р. Израелян, Т.В. Кекеева, О.В. Ведрова, М.Л. Филипенко, Л.Н. Любченко, И.А. Демидова, Е.Н. Имянитов, С.Ю. Андреев, С.В. Хохлова, В.В. Саевец, Г.Б. Стаценко, Л.А. Коломиец, С.А. Ткаченко, И.А. Королева, А.С. Лисянская, О.А. Бакашвили, Л.И. Крикунова, Е.П. Соловьева, Д.М. Пономаренко, Л.Ю. Владимирова, С.Э. Красильников, В.Б. Ширинкин, Д.Д. Сакаева, Е.А. Румянцева, С.А. Емельянов, Д.Л. Строяковский, Е.Г. Новикова, Е.А. Ронина, В.И. Владимиров, О.Ю. Новикова, Л.С. Загуменнова, В.В. Горобцова, Е.В. Черепанова, Е.Н. Пашкова, В.М. Моисеенко, Ф.Г. Иванова, Д.П. Удовица, В.В. Карасева, С.А. Тюляндин

### Обзоры и аналитика

- 60 ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
Я.Е. Чихарева, М.Ю. Федянин, И.С. Базин, И.А. Покатаев, А.А. Трякин
- 69 СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ  
К.С. Титов, А.А. Кузьменко, З.А. Багателья, Д.Н. Греков, В.Н. Якомаскин, Т.В. Петросян

### Обзор и аналитика. Канцерогенез

- 78 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА  
Б.Д. Сеферов, О.Ю. Грицкевич, А.Э. Лазарев, Е.П. Голубинская, П.Е. Максимова

**Клинические случаи**

- 84** СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНО МНОЖЕСТВЕННОГО СИНХРОННОГО РАДИОИНДУЦИРОВАННОГО РАКА  
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ  
**К. В. Меньшиков, А. В. Султанбаев, Ш. И. Мусин, А. А. Измайлов, И. А. Меньшикова, В. С. Чалов, Н. И. Султанбаева,  
Д. О. Липатов**
- 93** ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ С НЕТИПИЧНЫМ  
ПРОЯВЛЕНИЕМ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ  
**М. В. Макарова, М. В. Немцова, М. С. Беленикин, А. А. Криныцина, Д. К. Черневский, Е. Е. Баранова, О. В. Сагайдак,  
М. М. Бяхова, Е. Н. Куликова, А. П. Чернова, А. А. Дорофеев**

## CONTENTS

### Own Research. Oncosurgery Issues

- 7** EFFICACY OF PERIOPERATIVE FOLFIRINOX CHEMOTHERAPY VERSUS FLOT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RESECTABLE ADENOCARCINOMA OF THE STOMACH OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION (SIEWERT TYPES II–III, CT4AN0M0, T1–4CN + CM0): PRELIMINARY RESULTS OF THE STUDY  
**A.E. Kalinin, I.G. Avdyukhin, S.N. Nered, N.S. Besova, A.A. Tryakin, E.V. Artamonova, T.A. Titova, E.S. Obarevich, E.O. Ignatova, N.A. Kozlov, O.V. Rossomakhina, N.A. Shishkina, E.S. Kolobanova, O.A. Malikhova, M.G. Abgaryan, M.P. Nikulin, P.P. Arkhiri, L.A. Vashakmadze, I.N. Peregorodiev, E.A. Suleimanov, I.S. Stilidi**
- 18** METASTASES TO LYMPH NODES FROM MONOFOCAL AND MULTIFOCAL PAPILLARY THYROID MALIGNANT TUMORS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS  
**E.V. Ryabchenko**

### Own Research

- 28** SUBPOPULATION STRUCTURE OF TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES IN EARLY AND LOCALLY ADVANCED TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER AND ITS EFFECT ON THE EFFICIENCY OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY  
**M.V. Khoroshilov, E.I. Kovalenko, E.V. Artamonova, T.N. Zabolina, I.S. Stilidi, Ya.A. Zhulikov, E.V. Evdokimova, A.V. Petrovsky, D.A. Denchik, I.K. Vorotnikov, V.N. Sholokhov, S.N. Berdnikov, E.K. Showa, Z.G. Kadagidze**
- 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**
- 46** BRCA-ASSOCIATED OVARIAN CANCER IN THE RUSSIAN PATIENT POPULATION. ANALYSIS OF THE NON-INTERVENTIONAL STUDY OVATAR  
**T.E. Tikhomirova, A.S. Tyulyandina, A.A. Rummyantsev, E.R. Israelyan, T.V. Kekeeva, O.V. Vedrova, M.L. Filipenko, L.N. Lyubchenko, I.A. Demidova, E.N. Imyanitov, S.Y. Andreev, S.V. Khokhlova, V.V. Saevets, G.B. Statsenko, L.A. Kolomiets, S.A. Tkachenko, I.A. Koroleva, A.S. Lisyanskaya, O.A. Bakashvili, L.I. Krikunova, E.P. Solovieva, D.M. Ponomarenko, L.Y. Vladimirova, S.E. Krasilnikov, V.B. Shirinkin, D.D. Sakaeva, E.A. Rummyantseva, S.A. Emeliyanov, D.L. Stroyakovskiy, E.G. Novikova, E.A. Ronina, V.I. Vladimirov, O.Y. Novikova, L.S. Zagumennova, V.V. Gorobtsova, E.V. Cherepanova, E.N. Pashkova, V.M. Moiseyenko, F.G. Ivanova, D.P. Udovitsa, V.V. Karaseva, S.A. Tyulyandin**

### Reviews & Analysis

- 60** SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC PANCREATIC CANCER  
**Y.E. Chikhareva, M.Yu. Fedyanin, I.S. Bazin, I.A. Pokataev, A.A. Tryakin**
- 69** CURRENT OPPORTUNITIES FOR COMBINED TREATMENT OF GASTRIC CANCER PATIENTS WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS  
**K. S. Titov, A. A. Kuzmenko, Z. A. Bagatelia, D. N. Grekov, V. N. Yakomaskin, T. V. Petrosyan**

### Reviews & Analysis. Carcinogenesis

- 78** MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF COLORECTAL CANCER  
**B.D. Seferov, O.Yu. Grickevich, A.E. Lazarev, E.P. Golubinskaya, P.E. Maksimova**

---

**Clinical Notes**

- 84** A CASE OF PRIMARY MULTIPLE SYNCHRONOUS RADIOGENIC CANCER IN CLINICAL PRACTICE  
**K. V. Menshikov, A. V. Sultanbaev, S. I. Musin, A. A. Izmailov, I. A. Menshikova, V. S. Chalov, N. I. Sultanbaeva, D. O. Lipatov**
- 93** THE DIAGNOSIS OF HEREDITARY CANCER SYNDROMES WITH ATYPICAL MANIFESTATION: CLINICAL CASES  
**M. V. Makarova, M. V. Nemtsova, M. S. Belenikin, A. A. Krinitsina, D. K. Chernevskiy, E. E. Baranova, O. V. Sagaydak, M. M. Byakhova, E. N. Kulikova, A. P. Chernova, A. A. Dorofeev**

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-7-17

**Цитирование:** Калинин А. Е., Авдюхин И. Г., Неред С. Н., Бесова Н. С., Трякин А. А., Артамонова Е. В. и соавт. Предварительные результаты исследования по оценке эффективности периоперационной химиотерапии в режиме FOLFIRINOX в сравнении с режимом FLOT у больных операбельной аденокарциномой желудка или кардиоэзофагеального перехода (II–III тип по классификации SIEWERT) cT4aN0M0, T1–4cN+cM0. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #4, стр. 7–17.

## ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ FOLFIRINOX В СРАВНЕНИИ С РЕЖИМОМ FLOT У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЖЕЛУДКА ИЛИ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА (II–III ТИП ПО КЛАССИФИКАЦИИ SIEWERT) cT4aN0M0, T1–4cN+cM0

А.Е. Калинин<sup>1</sup>, И.Г. Авдюхин<sup>1</sup>, С.Н. Неред<sup>1</sup>, Н.С. Бесова<sup>1</sup>, А.А. Трякин<sup>1</sup>, Е.В. Артамонова<sup>1</sup>, Т.А. Титова<sup>1</sup>, Е.С. Обаревиц<sup>1</sup>, Е.О. Игнатова<sup>1</sup>, Н.А. Козлов<sup>1</sup>, О.В. Россомахина<sup>2</sup>, Н.А. Шишкина<sup>1</sup>, Е.С. Колобанова<sup>1</sup>, О.А. Малихова<sup>1</sup>, М.Г. Абгарян<sup>1</sup>, М.П. Никулин<sup>1</sup>, П.П. Архири<sup>1</sup>, Л.А. Вашакмадзе<sup>1</sup>, И.Н. Перегородиев<sup>1</sup>, Э.А. Сулейманов<sup>3</sup>, И.С. Стилиди<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск, Луганская Народная Республика

<sup>3</sup> Министерство здравоохранения Чеченской Республики, Грозный, Россия

**Введение:** В настоящий момент основным подходом к лечению больных операбельным раком желудка (РЖ) и кардио-эзофагеального перехода (КЭП) является проведение периоперационной химиотерапии в режиме FLOT. Режим mFOLFIRINOX показал свою эффективность и безопасность при диссеминированной аденокарциноме желудка и КЭП. В данной статье представлены предварительные результаты оценки эффективности и безопасности периоперационной химиотерапии в режиме FOLFIRINOX у больных операбельным РЖ и пищеводно-желудочного перехода.

**Материалы и методы:** Исследование FOLFIRINOX/FLOT — открытое рандомизированное исследование 2/3 фазы. Набор пациентов в работу открыт в январе 2019 года и продолжается в настоящий момент. Критериями включения больных являются: гистологически подтвержденная резектабельная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода II–III типа по классификации Siewert с клинической стадией cT4aN0M0, cT1–4N1–3M0 или cT2–4N0–3M0 с тотальным или субтотальным поражением желудка. В качестве схем периоперационной химиотерапии использовали режимы FLOT: доцетаксел 50 мг/м<sup>2</sup> в день 1, оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в день 1, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> в день 1, 5-фторурацил (5ФУ) 2600 мг/м<sup>2</sup> за 24 часа, начиная с 1 дня, или режим mFOLFIRINOX: иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> в день 1, оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в день 1, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> в день 1, 5ФУ 250 мг/м<sup>2</sup> струйно в 1 день и далее 2200 мг/м<sup>2</sup> за 48 часов, начиная с 1 дня. Первичной конечной точкой исследования является 5-летняя общая выживаемость.

**Результаты:** Все запланированные предоперационные курсы химиотерапии в группе FLOT (n = 29) проведены 25 (86%) больным, в группе FOLFIRINOX (n = 24) — 22 пациентам (92%). Досрочно прекратили лечение 4 (12%) и 2 (8%) пациента в группах FLOT и FOLFIRINOX соответственно. Хирургический этап выполнен 48 пациентам (91%) (25 [86%] в группе FLOT и 23 [96%] в группе FOLFIRINOX). Полный регресс опухолевого процесса (Mandard 1) достигнут у 4 пациентов (2 [7%] в группе FLOT и 2 [8%] в группе FOLFIRINOX). Послеоперационные осложнения выявлены у 2 больных (8%) в группе FLOT и у 4 (17%) в группе FOLFIRINOX. Тридцать три пациента (62%) получили все запланированные курсы лечения после операции: FLOT — у 19 (66%) и FOLFIRINOX — у 14 (58%) соответственно.

**Выводы:** Предварительные результаты исследования FOLFIRINOX/FLOT показывают сопоставимую переносимость режимов и частоту полных патоморфологических регрессов опухоли. Однако отмечается более высокая частота послеоперационных осложнений среди больных, получивших режим FOLFIRINOX, в сравнении с группой больных, получивших режим FLOT.

**Ключевые слова:** Периоперационная химиотерапия, аденокарцинома желудка, аденокарцинома кардиоэзофагеального перехода, FLOT, FOLFIRINOX

## ВВЕДЕНИЕ

Результаты лечения больных операбельным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода остаются неудовлетворительными. В настоящий момент комбинированный подход является наиболее эффективным методом терапии для этой категории пациентов. Проведение периоперационной химиотерапии в режиме FLOT в настоящий момент является стандартом для больных операбельным раком желудка (РЖ), начиная со стадии T2N0, и позволяет достигнуть 5-летней общей выживаемости (ОВ) в 45% в европейской популяции больных. Однако такие результаты нельзя назвать удовлетворительными, в связи с чем, продолжается поиск новых подходов к лечению.

В НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина для больных диссеминированным РЖ и кардиоэзофагеального перехода (КЭП) разработан и внедрен в рутинную клиническую практику режим mFOLFIRINOX. На основании наших данных объективный ответ на фоне терапии зарегистрирован у 56,6% пациентов при контроле роста опухоли в 84,6%. При медиане наблюдения в 7 мес. медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 8,7 мес., а медиана ОВ не достигнута.

Представленные данные послужили поводом к исследованию эффективности данного режима у больных операбельным раком желудка.

## МЕТОДЫ

Исследование FOLFIRINOX/FLOT — открытое рандомизированное исследование II/III фазы. Набор пациентов в исследование открыт в январе 2019 года и продолжается в настоящий момент. Критериями включения больных в исследование являются: гистологически подтвержденная резектабельная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода II–III типа по классификации Siewert cT4aN0M0, cT1–4N1–3M0 или cT2–4N0–3M0 с тотальным или субтотальным поражением желудка (субтотальное поражение подразумевает, что свободной от опухоли остается менее половины одного отдела желудка — проксимального, тела или антрального отдела), возраст пациента 18–70 лет, статус ECOG 0–2, абсолютное число нейтрофилов  $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ , уровень гемоглобина  $\geq 9 \text{ г/дл}$ , АСТ  $\leq 3,0 \times \text{ВГН}$  (верхняя граница нормы) ( $< 101 \text{ Е/л}$ ), АЛТ  $\leq 3,0 \times \text{ВГН}$  ( $< 120 \text{ Е/л}$ ), общ. билирубин  $\leq 1,5 \times \text{ВГН}$  ( $< 30 \text{ мкмоль/л}$ ), альбумин  $> 29 \text{ г/л}$ , сохраненная функция почек.

Критерии исключения: осложненное течение рака желудка (кровотечение, перфорация, суб- и декомпенсированный стеноз выходного отдела желудка), требующие выполнения хирургического или иного вмешательства, наличие отдаленных метастазов, первично-множественный характер онкологического заболевания, кроме рака шейки матки in situ и базальноклеточного рака кожи после радикального лечения, проведенная ранее химиотерапия,

лучевая терапия по поводу рака желудка, диарея  $\geq 2$  ст. по критериям NCIC–CTCAE версия 4.1; хроническая диарея или синдром короткой кишки, тяжелые сопутствующие заболевания (неконтролируемая артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт давностью менее 6 месяцев, психические расстройства, другие опухоли и прочие), периферическая полинейропатия  $\geq 2$  ст. по критериям NCIC–CTCAE версия 4.1, клинически значимая болезнь коронарных артерий (III/IV по NYHA функциональной классификации стенокардии), застойная сердечная недостаточность (NYHA III/IV), клинически значимая кардиомиопатия, наличие инфаркта миокарда в течение последних 6 месяцев или высокий риск неконтролируемой аритмии, гепатит В или С в активной стадии, ВИЧ-инфицирование, серьезные сопутствующие соматические и психические заболевания/отклонения, территориальные причины, которые могут воспрепятствовать участию больного в протоколе.

Обследование больных было стандартным и включало: компьютерную томографию грудной клетки (КТ), брюшной полости и малого таза с двойным контрастированием или ПЭТ-КТ (в случае умеренно- или высокодифференцированной гистологической структуры опухоли), гастроскопию с эндосонографией, диагностическую лапароскопию с цитологическим исследованием смывов с брюшины.

Информированное согласие было утверждено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России и комитетами онкологических центров, участвующих в работе. Исследование проводится в соответствии с Хельсинской декларацией и рекомендациями по проведению клинических исследований, утвержденными на международной конференции по гармонизации (International Conference on Harmonization). Координация, сбор и анализ данных исследования проводился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

## ХИМИОТЕРАПИЯ И ОПЕРАЦИЯ

В качестве режима периоперационной химиотерапии использовали режимы FLOT: доцетаксел  $50 \text{ мг/м}^2$  в день 1, оксалиплатин  $85 \text{ мг/м}^2$  в день 1, лейковорин  $200 \text{ мг/м}^2$  в день 1, 5ФУ  $2600 \text{ мг/м}^2 \times 24$  часа, начиная с 1 дня, или режим mFOLFIRINOX: иринотекан  $180 \text{ мг/м}^2$  в день 1, оксалиплатин  $85 \text{ мг/м}^2$  в день 1, лейковорин  $200 \text{ мг/м}^2$  в день 1, 5ФУ  $250 \text{ мг/м}^2$  струйно в 1 день и далее  $2200 \text{ мг/м}^2 \times 48$  часов, начиная с 1 дня. Колоние-стимулирующие факторы вводились согласно рутинной клинической практике, принятой в центре. Химиотерапия проводилась каждые 2 недели, всего 4 курса до операции и 4 курса после. Врач опрашивал и осматривал пациента перед началом каждого курса химиотерапии, оценивал статус пациента в соответствии с классификацией ECOG, оценивал побочные эффекты химиотерапии, дополнительно измеряли вес больного и выполняли общий и биохимический анализ крови.

## Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

Рестадирование производилось на основании данных эндоскопии и компьютерной томографии (допустимо было выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) или ПЭТ-КТ в зависимости от исследования, проведенного до начала лечения). В случае увеличения опухоли

и/или регионарных лимфоузлов в размерах, повторно выполняли диагностическую лапароскопию с забором смывов с брюшины.

Операцию планировали через 4–6 недель после окончания последнего курса химиотерапии. В случае опухолевой

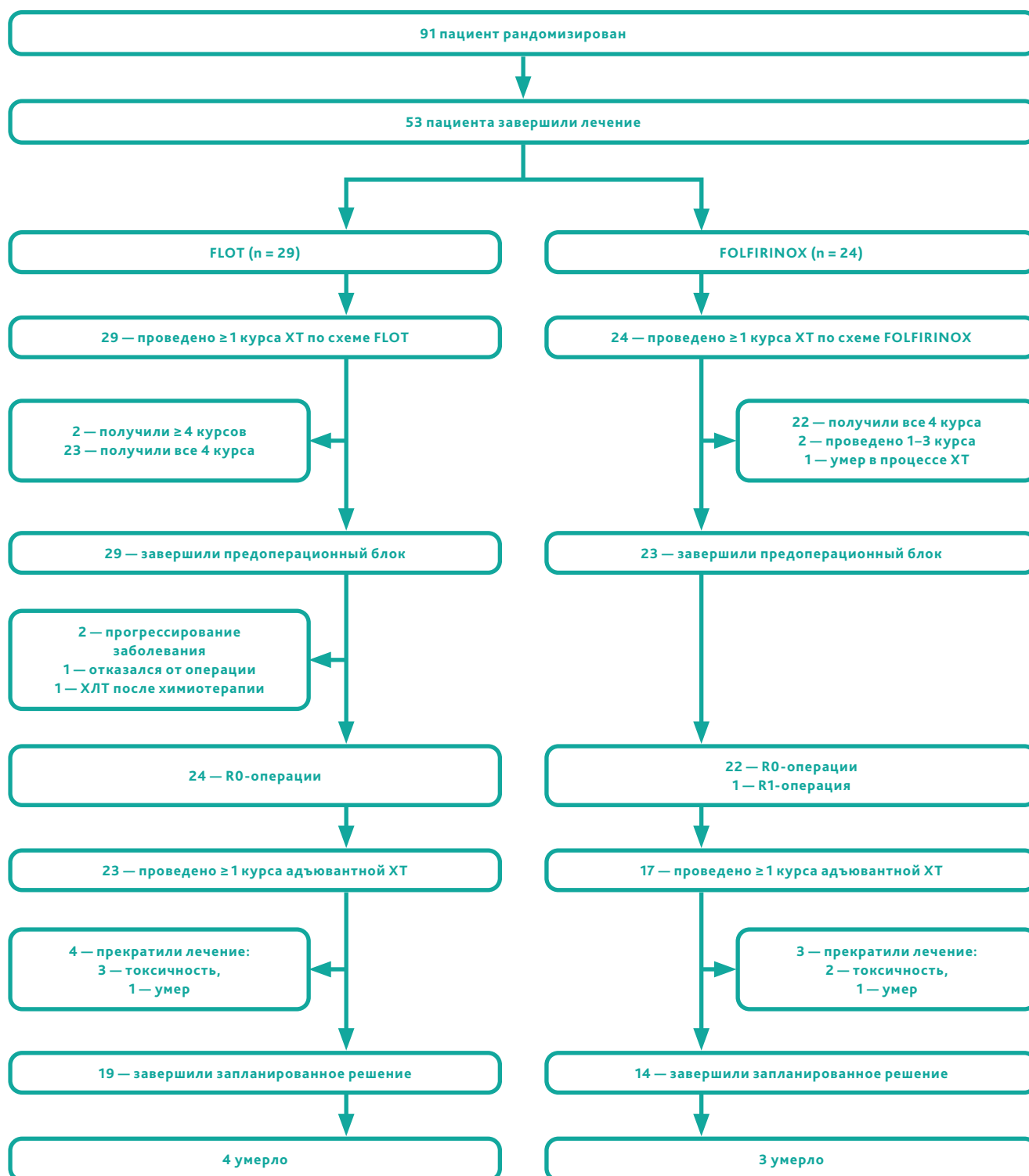


Рисунок 1.

## Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

инфильтрации абдоминального сегмента пищевода, выполнение операции было возможным как из транснального, так и из комбинированного торакотомного и лапаротомного доступов с экспресс-исследованием проксимального края резекции, при более высоком поражении пищевода — только из комбинированного доступа. Лимфодиссекцию выполняли в объеме D2.

Морфологическое исследование операционного материала производилось группой патологов в соответствии с национальными рекомендациями по лечению больных раком желудка, утвержденные Министерством здравоохранения России в 2020 году. При необходимости дополнительно выполняли иммуногистохимическое исследование операционного материала. Степень патоморфоза оценивали на основании исследования операционного материала в инвазивном компоненте остаточной опухоли в соответствии с классификацией Mandard A.M.: TRG1-отсутствие жизнеспособных клеток опухоли, TRG2-наличие рассеянных среди участков фиброза и «озер» слизи единичных комплексов клеток рака, TRG3-наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием фиброза над опухолью, TRG4-наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием опухоли над фиброзом, TRG5-опухоль без признаков регрессии [4].

Рестадирование после операции было основано на результатах исследования глубины инвазии опухоли, количества пораженных лимфоузлов, состояния краев резекции (R0, R1, R2) в соответствии с 7 классификацией TNM [11].

Побочные эффекты химиотерапии оценивали согласно 4.1 версии классификации осложнений, возникающих в результате использования противоопухолевых средств (CTCAE) [3].

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали в соответствии с классификацией Clavien–Dindo [6].

Динамическое наблюдение пациентов после завершения лечения включало компьютерную томографию или ПЭТ-КТ или МРТ каждые 4 месяца в течение 2 лет после операции, каждые 6 месяцев в течение последующих 3 лет.

## КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичной конечной точкой исследования является 5-летняя ОВ, вторичными конечными точками — 5-летняя БРВ, частота достижения полного патоморфоза, R0 резекций. Общую выживаемость рассчитывали от даты рандомизации до последнего контакта с больным или смерти пациента, безрецидивную выживаемость — от даты рандомизации до выявления локального или системного рецидива заболевания, или смерти больного от любой причины.

## СТАТИСТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА

В исследовании FLOT4 было показано, что проведение больным локализованным РЖ периоперационной химиотерапии в режиме FLOT позволяет достигнуть 5-летнюю

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.**

| Пациенты                                      | FLOT   |    | FOLFIRINOX |     | P    |
|-----------------------------------------------|--------|----|------------|-----|------|
|                                               | n = 29 | %  | n = 24     | %   |      |
| <b>Возраст</b>                                |        |    |            |     | 0,59 |
| < 60 лет                                      | 16     | 55 | 11         | 46  |      |
| 60–70                                         | 13     | 45 | 13         | 54  |      |
| <b>Пол</b>                                    |        |    |            |     | 1,00 |
| муж.                                          | 22     | 76 | 18         | 75  |      |
| жен.                                          | 7      | 24 | 6          | 25  |      |
| <b>Локализация опухоли</b>                    |        |    |            |     | 0,63 |
| КЭП II тип                                    | 6      | 21 | 3          | 12  |      |
| КЭП III тип                                   | 6      | 21 | 4          | 17  |      |
| желудок                                       | 17     | 58 | 17         | 71  |      |
| <b>Индекс Т</b>                               |        |    |            |     | 0,34 |
| T1                                            | 0      | 17 | 0          | 4   |      |
| T2                                            | 5      | 38 | 1          | 54  |      |
| T3                                            | 11     | 42 | 13         | 38  |      |
| T4                                            | 12     | 3  | 9          | 4   |      |
| неясно                                        | 1      |    | 1          |     |      |
| <b>Индекс cN</b>                              |        |    |            |     | 0,49 |
| N0                                            | 2      | 7  | 0          | 0   |      |
| N1–3                                          | 27     | 93 | 24         | 100 |      |
| <b>Тип по классификации Лаурен</b>            |        |    |            |     | 0,23 |
| диффузный                                     | 11     | 38 | 12         | 50  |      |
| кишечный                                      | 15     | 52 | 12         | 50  |      |
| смешанный                                     | 2      | 7  | 0          | 0   |      |
| нет данных                                    | 1      | 3  | 0          | 0   |      |
| <b>Наличие перстневидных клеток в опухоли</b> |        |    |            |     | 0,76 |
| есть                                          | 7      | 24 | 7          | 29  |      |
| нет                                           | 22     | 76 | 17         | 71  |      |

ОВ в 45%. Учитывая высокую эффективность режима mFOLFIRINOX у пациентов с диссеминированным РЖ, мы предположили, что его применение позволит увеличить 5-летнюю ОВ до 57%. Было проведено определение размера выборки: при  $\alpha = 0,05$ , мощности 80%, двустороннем уровне значимости 0,05 и рандомизации в соотношении 1:1 с учетом потери 10% данных в исследование необходимо включить 538 пациентов, по 269 участников в группы периоперационной химиотерапии в режиме FLOT или mFOLFIRINOX. Рандомизация — блоковая (размер блока = 4), производилась центрально по телефону со стратификацией в зависимости от локализации опухоли (желудок и кардиоэзофагеальный переход), типа опухоли по классификации Лаурен (кишечный, диффузный, смешанный), медицинскому центру. После рандомизации пациенту присваивался уникальный идентификационный номер. Исследование является открытым и результат рандомизации известен и пациенту, и врачу.

Статистический анализ выполнен с использованием программной среды IBM SPSS Statistics 26, R. Для описания качественных переменных использовались такие характеристики, как абсолютные значения и проценты. Для сравнения качественных данных использовали точный

Таблица 2. Результаты хирургических вмешательств и патоморфологического исследования после операции.

| Пациенты                                                                                 | FLOT   |     | FOLFIRINOX |     | P    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----|------------|-----|------|
|                                                                                          | n = 29 | %   | n = 24     | %   |      |
| Выполнено хирургическое вмешательство                                                    | 25     | 86  | 23         | 96  | 0,36 |
| Не оперированы                                                                           | 4      | 14  | 1          | 4   |      |
| Гастрэктомия/резекция желудка с резекцией пищевода торакотомным и лапаротомным доступами | 4      | 14  | 1          | 4   | 0,58 |
| Гастрэктомия/резекция желудка с резекцией пищевода трансхиатальным доступом              | 0      | 0   | 4          | 17  |      |
| Гастрэктомия                                                                             | 15     | 52  | 15         | 63  |      |
| Проксимальная резекция желудка                                                           | 3      | 10  | 0          | 0   |      |
| Дистальная резекция желудка                                                              | 3      | 10  | 3          | 12  |      |
| Не оперированы                                                                           | 4      | 14  | 1          | 4   |      |
| Среднее количество исследованных лимфоузлов                                              | 28     |     | 27         |     |      |
| R0 операция                                                                              | 25     | 86  | 22         | 92  | 0,68 |
| R1 операция                                                                              | 0      | 0   | 1          | 4   |      |
| Не оперированы                                                                           | 4      | 14  | 1          | 4   |      |
| ypT0                                                                                     | 2      | 7   | 2          | 8   | 0,87 |
| ypT0N0M0                                                                                 | 2      | 7   | 2          | 8   |      |
| ypN0                                                                                     | 11     | 38% | 7          | 30% |      |
| cN+ypN0*                                                                                 | 9      | 31% | 7          | 30% |      |
| Не оперированы                                                                           | 4      | 14  | 1          | 4   |      |
| П/о осложнения                                                                           | 2      | 8   | 4          | 17  | 0,34 |
| Clavien Dindo ≥ 3                                                                        | 2      | 8   | 3          | 12  |      |
| Релапаротомии                                                                            | 0      | 0   | 1          | 4   |      |
| Летальность                                                                              | 0      | 0   | 1          | 4   |      |
| Не оперированы                                                                           | 4      | 14  | 1          | 4   |      |

\* Рассчитывали исходя из 23 оперированных пациентов cN0 в группе FLOT и 23 в группе FOLFIRINOX.

критерии Фишера, хи-квадрат Пирсона. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования болезни оценены методом Каплана–Майера в ИТТ популяции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С января 2019 по декабрь 2020 периоперационную химиотерапию по схеме FLOT получил 91 пациент. Медиана наблюдения составила 11 месяцев. Завершили лечение 53 пациента (рис. 1). Данные о больных, завершивших лечение, приведены в таблице 1.

Предоперационный блок химиотерапии был начат у 91 пациента.

В группе FLOT (n = 29) все запланированные предоперационные курсы химиотерапии проведены 25 (86%) больным, при этом в 2 случаях (6,8%) перед операцией, вне соответствия протоколу исследования, выполнено 7 и 8 курсов лечения. Четыре пациента (13,7%) досрочно завершили лечение, причинами прекращения терапии были перфорация желудка — у 1 (3,4%), инфекционные осложнения (пневмония) — у 1 (3,4%) и в 2 случаях (6,8%) — решение больного.

В группе FOLFIRINOX (n = 24) 22 пациентам (92%) завершён полный блок предоперационной терапии. Досрочно прекратили лечение 2 больных (8%) по причине токсичности у 1 пациента (4%) и летального исхода в 1 случае (4%) (шигеллез) (рис. 1).

Хирургический этап выполнен 48 пациентам (91%): в группе FLOT 25 из 29 больных (86%), в группе FOLFIRINOX

23 из 24 (96%). Среди больных группы FLOT причинами отказа от вмешательства были прогрессирование заболевания (2 случая, 7%), отказ пациента (1 случай, 3%), изменение плана лечения — проведение химиолучевого лечения после химиотерапии у больного раком пищевода (1 случай, 3%). В группе FOLFIRINOX 1 пациент (4%) умер в процессе химиотерапии от кишечной инфекции (табл. 2).

В группе FLOT R0 операция выполнена всем 25 оперированным пациентам (86%), частота полного регресса опухолевого процесса (Mandard 1) отмечена у 7% (n = 2), среднее количество исследованных лимфоузлов — 28, санация пораженных опухолевым процессом регионарных лимфоузлов отмечена в 9 случаях (31%). В группе FOLFIRINOX R0 операция проведена 22 пациентам (92%), частота полного регресса опухолевого процесса (Mandard 1) — у 8% (n = 2), среднее количество исследованных лимфоузлов — 27, санация пораженных опухолевым процессом регионарных лимфоузлов выявлена в 7 случаях (30%).

Послеоперационные осложнения выявлены у 2 больных (8%) в группе FLOT и у 4 (17%) в группе FOLFIRINOX. От послеоперационных осложнений умер 1 больной (4%), получивший химиотерапию по схеме FOLFIRINOX, оперированный симультанно в объеме аортокоронарного шунтирования и гастрэктомии в связи с выявлением критического стеноза коронарных сосудов.

Сорок пациентов (76%) начали проходить послеоперационный блок химиотерапии: 23 (79%) по схеме FLOT и 17 (71%) в режиме FOLFIRINOX; 33 пациента (62%) получили все запланированные курсы лечения после операции (FLOT n = 19, 66%, и FOLFIRINOX n = 14, 58%, соответствен-

## Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

Таблица 3. Токсичность химиотерапии.

| Осложнения                | FLOT (n = 29) |            | FOLFIRINOX (n = 24) |            |
|---------------------------|---------------|------------|---------------------|------------|
|                           | I–II ст.      | III–IV ст. | I–II ст.            | III–IV ст. |
| Тошнота                   | 12            | 1          | 11                  | 1          |
| Рвота                     |               | 1          | 2                   | 2          |
| Диарея                    | 10            | 2          | 8                   | 1          |
| Стоматиты, мукозиты       | 2             | 0          | 1                   | 0          |
| Нейтропения               | 7             | 14         | 3                   | 10         |
| Тромбоцитопения           | 1             | 0          | 1                   | 0          |
| Периферическая нейропатия | 7             | 0          | 7                   | 0          |
| Инфекционные осложнения   | 2             | 0          | 0                   | 0          |
| Гепатотоксичность         | 0             | 0          | 0                   | 0          |
| Алоpecia                  | 29            |            | 24                  |            |
| Летальность               | 1             |            | 2                   |            |

но). Причинами досрочного прекращения химиотерапии в группе FLOT и FOLFIRINOX стали непереносимая токсичность (3 пациента, 10%, и 2 пациента, 8%) и смерть (по 1 пациенту, 3% и 4% соответственно) (рис. 1).

Медиана общей и безрецидивной выживаемости не достигнута (рис. 2,3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании мы постарались оценить эффективность режима FOLFIRINOX у больных операбельным раком желудка в сравнении с режимом FLOT. На сегодняшний день мы можем представить предварительные результаты лечения 91 пациента, из которых 53 завершили весь блок лечения. Частота полных регрессов опухоли по данным морфологического исследования удаленного препарата, R0 резекций, п/о осложнений, летальности в обеих группах исследования, а также количество пациентов, получивших все запланированное лечение, были сопоставимы среди больных, получивших химиотерапию по схеме FOLFIRINOX и FLOT.

Частота послеоперационных осложнений среди больных, получивших режим FOLFIRINOX, была выше, чем у пациентов, которым проведены курсы химиотерапии по схеме FLOT (17% и 8%), при этом частота осложнений 3 и более степени в соответствии с классификацией Clavien–Dindo составила 12% и 8%, частота релапаротомий — 4% и 0%, летальность — 4% и 0%, соответственно. В группе FOLFIRINOX умер один больной от панкреонекроза и аррозивного кровотечения, пациенту по жизненным показаниям выполнена симультанная операция: гастрэктомия и аортокоронарное шунтирование на работающем сердце в связи с высоким риском кровотечения из язвенного компонента опухоли и критическим стенозом коронарных сосудов. В немецком исследовании частота осложнений и повторных операций составила 55% и 10%

соответственно, что было выше показателей в нашем исследовании. Летальность в стационаре составила 2%, что соответствует нашим предварительным результатам.

## ПРОФИЛЬ ТОКСИЧНОСТИ

Нежелательные явления, связанные с химиотерапией, оценивались у всех включенных в исследование пациентов (табл. 3).

Токсичность была приемлемой, ожидаемой и управляемой. Наиболее частым НЯ была гематологическая токсичность в обеих группах, в частности нейтропения, что требовало назначения Г-КСФ и удлинению межкурсовых интервалов.

В обеих группах НЯ 1–2 степени были сопоставимы по частоте встречаемости и преимущественно представлены тошнотой (41% в группе FLOT, 45% в группе FOLFIRINOX), диареей (34% в группе FLOT, 33% в группе FOLFIRINOX) и полинейропатией (24% в группе FLOT, 29% в группе FOLFIRINOX). Нейтропения 1–2 степени выявлена у 24% пациентов в группе FLOT и 12% в группе FOLFIRINOX, 3–4 степени — у 48% и 41% в группах FLOT и FOLFIRINOX соответственно.

Медиана общей и безрецидивной выживаемости не достигнута. Двухлетняя ОБ в группе FLOT составила 78%, тогда как в исследовании FLOT-AIO4 в группе FLOT — 68%; 2-летняя БРВ составила 88% и 53% соответственно.

В контрольной группе больных, получивших химиотерапию по схеме FLOT, частота R0 резекций составила 86%, что сопоставимо с результатами немецкого исследования (85%), однако частота полного патоморфологического регресса опухолевого процесса оказалась ниже, чем в исследовании FLOT-AIO4 (7% и 16%). Эту разницу мы объясняем исходно большей распространенностью опухолевого процесса у больных в нашем исследовании: в исследование FOLFIRINOX/FLOT включены больные раком желудка T4aN0M0, T1–4N1–3M0. В то же время в немецкое исследование включали больных раком желудка, кардиоэзофагельным раком и стадией заболевания T2N0M0 или T1–4N1–3M0.

Основными ограничениями исследования является малое количество пациентов (n = 53), малый срок наблюдения, что не дает возможности полноценно оценить эффективность режима FOLFIRINOX у больных операбельным раком желудка в сравнении с режимом FLOT. Однако предварительные результаты дают представление о сопоставимой переносимости.

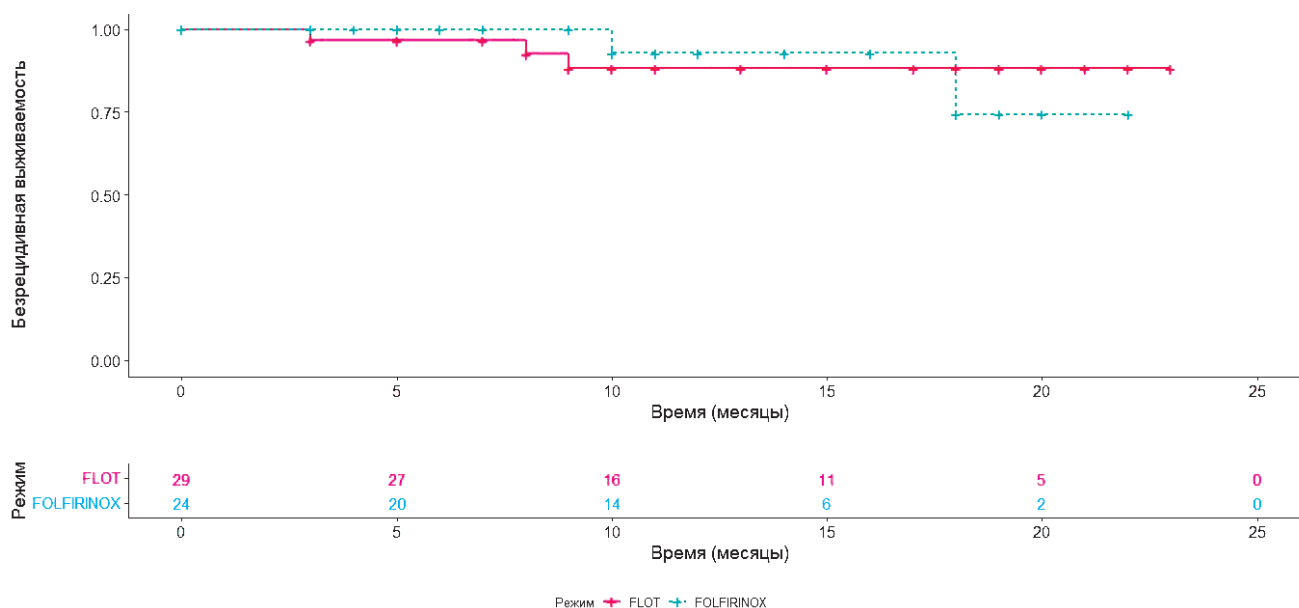
Ряд непосредственных результатов лечения больных, получивших режим FLOT в нашем исследовании, в сравнении с результатами немецкого исследования оказались хуже, что скорее связано с более распространенным опухолевым процессом у пациентов, включенных в наше исследование.

Интерес вызывают предварительные результаты исследования PETRARCA немецкой группы по изучению рака желудка. У больных операбельным раком желудка с гиперэкспрессией HER2/неу, получивших периоперационную

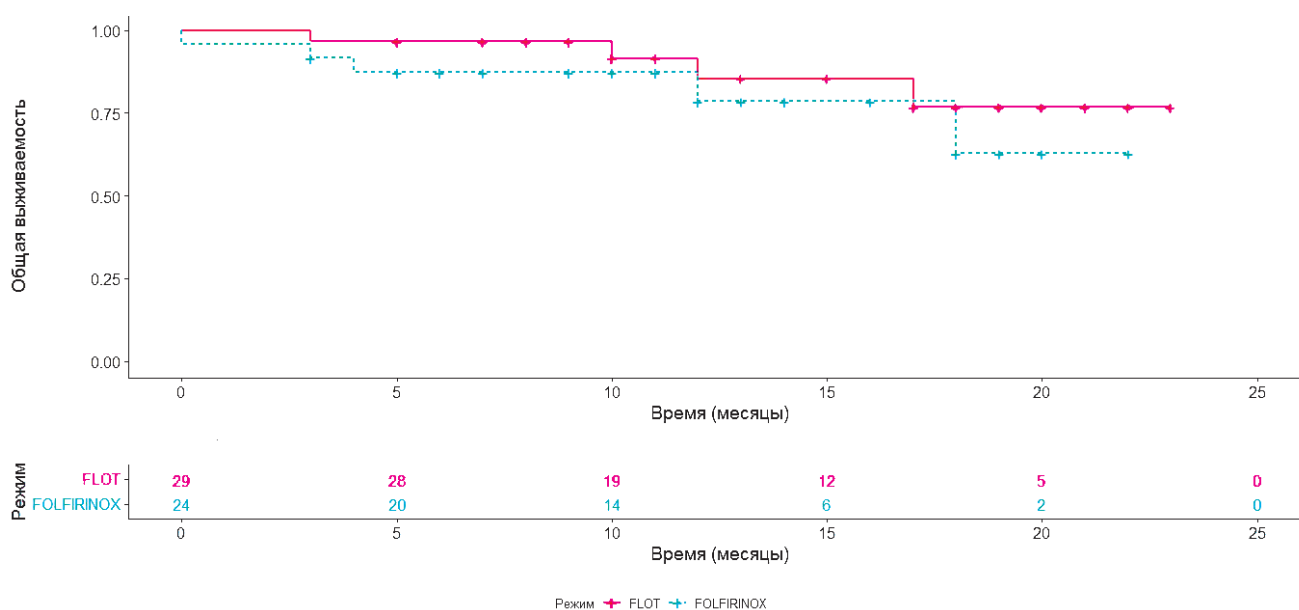
химиотерапию по схеме FLOT + трастузумаб + пертузумаб, частота полного регресса опухоли (Mandard 1) составила 35% и 12% в группе FLOT без таргетной терапии. Медиана общей и безрецидивной выживаемости не достигнута. После публикации окончательных результатов критерии включения и исключения больных в исследование будут изменены. На сегодняшний день анти-HER2 терапия в неоадъювантных режимах лечения рака желудка не является стандартом.

## ВЫВОДЫ

Предварительные результаты исследования FOLFIRINOX/FLOT показывают сопоставимую переносимость режимов и частоту полных патоморфологических регрессов опухоли. Однако отмечается более высокая частота послеоперационных осложнений среди больных, получивших режим FOLFIRINOX, в сравнении с группой больных, получивших режим FLOT.



**Рисунок 2.** Безрецидивная выживаемость больных, получивших периоперационные курсы химиотерапии по схеме FLOT/FOLFIRINOX.



**Рисунок 3.** Общая выживаемость больных, получивших периоперационные курсы химиотерапии по схеме FLOT/FOLFIRINOX.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

**Иван Г. Авдюхин**, аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ivan.avdyukhin@yandex.ru

**Сергей Н. Неред**, д. м. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

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

**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

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

**Татьяна А. Титова**, к. м. н., врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Екатерина С. Обаревич**, врач отделения химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

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

**Николай А. Козлов**, к. м. н., врач-патологоанатом, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Олеся М. Россомехина**, магистр, старший преподаватель, ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск, Луганская Народная Республика

**Нина А. Шишкина**, врач-рентгенолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Евгения С. Колобанова**, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

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

**Микаэл Г. Абгарян**, к. м. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Максим П. Никулин**, к. м. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Петр П. Архири**, к. м. н., врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Леван А. Вашакмадзе**, д. м. н., профессор, главный научный консультант, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Иван Н. Перегородиев**, к. м. н., врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Эльхан А. Сулейманов**, к. м. н., министр здравоохранения Чеченской Республики, Грозный, Россия

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-7-17

**For citation:** Kalinin A. E., Avdyukhin I. G., Nered S. N., Besova N. S., Tryakin A. A., Artamonova E. V. et al. Efficacy of perioperative FOLFIRINOX chemotherapy versus FLOT chemotherapy in patients with resectable adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction (SIEWERT types II–III, cT4aN0M0, T1–4cN+cM0): preliminary results of the study. *Malignant Tumors*, 2023 (vol. 13), # 4, p. 7–17 (In Russ.).

## EFFICACY OF PERIOPERATIVE FOLFIRINOX CHEMOTHERAPY VERSUS FLOT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RESECTABLE ADENOCARCINOMA OF THE STOMACH OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION (SIEWERT TYPES II–III, cT4aN0M0, T1–4cN+cM0): PRELIMINARY RESULTS OF THE STUDY

A. E. Kalinin<sup>1</sup>, I. G. Avdyukhin<sup>1</sup>, S. N. Nered<sup>1</sup>, N. S. Besova<sup>1</sup>, A. A. Tryakin<sup>1</sup>, E. V. Artamonova<sup>1</sup>, T. A. Titova<sup>1</sup>, E. S. Obarevich<sup>1</sup>, E. O. Ignatova<sup>1</sup>, N. A. Kozlov<sup>1</sup>, O. V. Rossomakhina<sup>2</sup>, N. A. Shishkina<sup>1</sup>, E. S. Kolobanova<sup>1</sup>, O. A. Malikhova<sup>1</sup>, M. G. Abgaryan<sup>1</sup>, M. P. Nikulin<sup>1</sup>, P. P. Arkhiri<sup>1</sup>, L. A. Vashakmadze<sup>1</sup>, I. N. Peregorodiev<sup>1</sup>, E. A. Suleimanov<sup>3</sup>, I. S. Stilidi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic

<sup>3</sup> Ministry of Health of the Chechen Republic, Grozny, Russia

**Introduction:** The main current approach to the treatment of patients with resectable cancer of the stomach and gastroesophageal junction (GEJ) is perioperative FLOT chemotherapy. The mFOLFIRINOX regimen has been shown to be effective and safe in disseminated adenocarcinoma of the stomach and GEJ. This article presents preliminary results of the efficacy and safety assessment of perioperative FOLFIRINOX chemotherapy in patients with resectable cancer of the stomach and gastroesophageal junction.

**Materials and Methods:** The FOLFIRINOX/FLOT study is a phase 2/3 open-label, randomized trial. Study enrollment was started in January 2019 and is currently ongoing. The inclusion criteria are: histologically confirmed resectable adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction, Siewert types II–III, clinical stage cT4aN0M0, cT1–4N1–3M0 or cT2–4N0–3M0, with total or subtotal involvement of the stomach. The following regimens were used for perioperative chemotherapy: FLOT — docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> on day 1, oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> on day 1, leucovorin 200 mg/2 on day 1, 5FU 2600 mg/m<sup>2</sup> × 24 hours starting on day 1, or mFOLFIRINOX — irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> on day 1, oxaliplatin 85 mg/2 on day 1, leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> on day 1, 5FU 250 mg/m<sup>2</sup> bolus on day 1 and then 2200 mg/m<sup>2</sup> × 48 hours on day 1. The primary endpoint was 5-year overall survival.

**Results:** All planned preoperative courses of chemotherapy had been administered to 25 (86%) patients in the FLOT group (n = 29) and 22 (92%) patients in the FOLFIRINOX group (n = 24). Four (12%) and 2 (8%) patients in the FLOT and FOLFIRINOX groups, respectively, discontinued the treatment. The surgical staging was used in 48 patients (91%) (25 [86%] in the FLOT group and 23 [96%] in the FOLFIRINOX group). Complete tumor regression (Mandard grade 1) had been achieved in 4 patients (2 [7%] in the FLOT group and 2 [8%] in the FOLFIRINOX group). Postoperative complications were detected in 2 patients (8%) in the FLOT group and 4 (17%) in the FOLFIRINOX group. Thirty-three patients (62%) received all scheduled postoperative treatment courses (n = 19, 66% for FLOT and n = 14, 58% for FOLFIRINOX).

**Conclusions:** The preliminary results of the FOLFIRINOX/FLOT study showed comparable tolerability of the regimens and comparable complete pathological response rates. However, there was a higher incidence of postoperative complications detected among patients who received the FOLFIRINOX regimen compared to the FLOT group.

**Key words:** perioperative chemotherapy, gastric adenocarcinoma, gastroesophageal junction adenocarcinoma, FLOT, FOLFIRINOX

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

## Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

**Ivan G. Avdyukhin**, postgraduate student, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: ivan.avdyukhin@yandex.ru

**Sergei N. Nered**, MD, PhD, DSc, Senior Research Scientist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

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

**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

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

**Tatiana A. Titova**, MD, PhD, oncologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Ekaterina S. Obarevich**, oncologist, Chemotherapy Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

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

**Nikolay A. Kozlov**, MD, PhD, pathologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Olesya M. Rossomahina**, Senior Lecturer, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic

**Nina A. Shishkina**, radiologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Evgeniya S. Kolobanova**, Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

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

**Mikael G. Abgaryan**, MD, PhD, Senior Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Maksim P. Nikulin**, MD, PhD, Senior Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Petr P. Arkhiri**, MD, PhD, oncologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Levan A. Vashakmadze**, MD, PhD, DSc, Professor, Senior Research Advisor, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Ivan N. Peregorodiev**, MD, PhD, oncologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Elkhan A. Suleimanov**, MD, PhD, Minister of Health of the Chechen Republic, Grozny, Russia

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C. et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4) : a randomised, phase 2 / 3 trial. *Lancet*. 2019 May 11 ; 393 (10179) : 1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30982686.
2. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO) : results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2 / 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Dec ; 17 (12) : 1697–1708. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9. Epub 2016 Oct 22. PMID: 27776843.
3. Stark AP, Ikoma N, Chiang YJ et al. Characteristics and Survival of Gastric Cancer Patients with Pathologic Complete Response to Preoperative Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct ; 26 (11) : 3602–3610. doi: 10.1245/s10434-019-07638-8. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31350645.

4. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994 ; 73 : 2680–6.
5. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma : diff use and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965 ; 64 : 31–49.
6. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications : a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004 ; 240 (2) : 205–213.
7. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide : sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 ; 136 : E359–86).
8. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 11–20.
9. Ychou, M., Boige, V., Pignon, J-P, Conroy T, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma : An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 29 : 1715–1721).
10. Трусилова, Е. Эффективность и токсичность химиотерапии по схеме FOLFIRINOX у больных диссеминированным раком желудка. Предварительные результаты / Е.В. Трусилова, Н.С. Бесова, В.А. Горбунова и др. // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология, радиология .– 2013 .– Т. 46 (4) .– С. 6–13.
11. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch., eds. New York : Wiley-Blackwell ; 2009.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-18-27

**Цитирование:** Е. В. Рябченко. Метастазы в лимфатические узлы при однофокальном и мультифокальном папиллярном раке щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #4, стр. 18–27.

## МЕТАСТАЗЫ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ПРИ ОДНОФОКАЛЬНОМ И МУЛЬТИФОКАЛЬНОМ ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Е. В. Рябченко

ГБУЗ «Краснодарская Краевая клиническая больница № 2», Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Целью данного исследования было изучение факторов риска метастазирования в центральные и латеральные лимфатические узлы шеи при папиллярной карциноме щитовидной железы (ПКЩЖ) и мультифокальной папиллярной карциноме щитовидной железы (МПКЩЖ), особенно на фоне тиреоидита Хашимото (ТХ). Был проведен ретроспективный анализ 763 пациентов после тиреоидэктомии с двусторонней центральной лимфаденэктомией (ЦЛЭ) в межтерриториальном центре эндокринной хирургии г. Краснодара в период с октября 2011 по октябрь 2021 года. У всех пациентов были официальные гистологические подтверждения ТХ. Для выявления факторов риска метастазирования (Mts) в лимфатические узлы шеи был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. В нашем исследовании 277 пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ показало сравнительно низкие показатели Mts в центральные лимфатические узлы (ЦЛУ) по сравнению с пациентами с ПКЩЖ без ТХ (37,2% против 54,7%,  $P < 0,001$ ). Не было статистически значимых различий Mts в латеральные лимфатические узлы (ЛЛУ) ( $P = 0,656$ ). Mts в лимфатические узлы (ЛУ) шеи были гистологически подтверждены у 127 (45,8%) пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ, включая 103 с Mts в ЦЛУ и 24 ЛЛУ. Не было выявлено существенных различий между Mts в латеральные ЛУ на фоне ТХ и классическими случаями МПКЩЖ; на фоне ТХ наблюдалось значительное снижение риска Mts в ЦЛУ по сравнению со случаями с МПКЩЖ (35,7% против 72,4% соответственно,  $P < 0,001$ ). Уровень антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО)  $> 140$  МЕ/мл был установлен как наиболее чувствительный и специфичный уровень для прогнозирования МПКЩЖ на основе проведенного исследования. Антитела к АТ-ТПО, возраст, размер опухоли и мультифокальная форма опухоли продемонстрировали способность прогнозировать Mts в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ с вероятностью 81,1% на основе многомерной модели. ТХ был связан с повышенной распространенностью мультифокальной опухоли с инвазией в капсулу железы. Напротив, на фоне ТХ снижение риска и метастазирования в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ и МПКЩЖ указывало на потенциальный защитный эффект. Мы обнаружили, что прогностическая модель применима для прогнозирования мультифокальности опухоли и метастазирования в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ.

**Ключевые слова:** тиреоидит Хашимото, мультифокальный папиллярный рак, папиллярная карцинома, центральная лимфаденэктомия, метастаз

## ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) быстро возросла в последние годы, и это заболевание поражает примерно от 5 до 15 на 100 000 человек. Примерно от 70% до 80% случаев РЩЖ являются ПКЩЖ [1,2], которые имеют относительно доброкачественное клиническое течение. Тиреоидит Хашимото (ТХ) — наиболее распространенная форма аутоиммунного заболевания щитовидной железы, и заболеваемость составляет примерно 2% от общей численности населения [3]. Взаимосвязь между ПКЩЖ и ТХ противоречива. В некоторых исследованиях сообщалось, что ТХ является фактором риска развития

ПКЩЖ, тогда как в других исследованиях данной зависимости не наблюдалось [4]. В различных исследованиях частота ПКЩЖ и ТХ колеблется от 9% до 58% [5]. В последнее время исследования изучали влияние ТХ на прогнозы пациентов с ПКЩЖ. Некоторые исследователи сообщали, что у пациентов с ПКЩЖ с лимфоцитарным тиреоидитом, как правило, наблюдается более низкая частота Mts в ЛУ, менее запущенное заболевание и лучшие прогнозы. Напротив, другие исследования продемонстрировали, что ПКЩЖ на фоне ТХ с большей вероятностью будет двусторонней и мультифокальной [6,7]. Мета-анализ показал, что ТХ присутствует у 26% пациентов с мультифокальным опухолевым поражением по сравнению с 21% больных с однофокальным

опухолевым поражением [6]. Интересно, что некоторые исследования продемонстрировали, что мультифокальные опухоли связаны с повышенной частотой Mts в ЦЛУ [8]; однако другие авторы не выявили различий между однофокальным и мультифокальным опухолевым поражением при ПКЩЖ [9]. В целом, связь метастазирования в ЛУ при МПКЩЖ на фоне ТХ до конца не изучена, хотя клинико-патологические факторы ПКЩЖ с ТХ исследовались, но прогностическое значение ТХ при МПКЩЖ остается неясным. Неизвестно, является ли сосуществование с ТХ у пациентов с ПКЩЖ и МПКЩЖ хорошим прогнозом или это просто совпадение обоих заболеваний. Поэтому разумно оценить влияние ТХ на метастазы в ЛУ у пациентов с ПКЩЖ и МПКЩЖ. Примечательно, что в большинстве предыдущих исследований оценивалась ПКЩЖ на фоне ТХ. Мы предполагаем, что наличие ТХ является лучшим прогнозом и может быть связано с меньшим риском метастазирования в центральную группу лимфатических узлов шеи.

Целью данного исследования была оценка клинико-патологических особенностей ПКЩЖ на фоне ТХ и без него с определением факторов риска при метастазировании в ЦЛУ при ПКЩЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

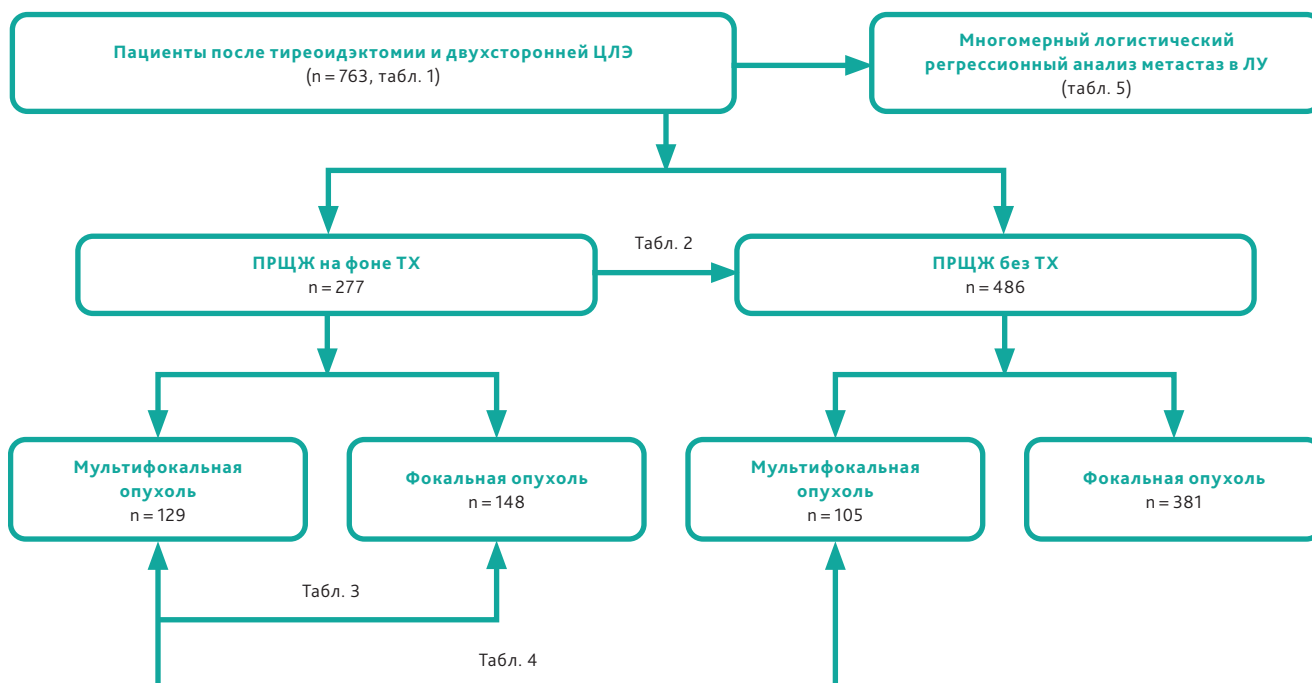
Был проведен ретроспективный обзор базы данных Межтерриториального центра эндокринной хирургии г. Краснодара с анализом данных за 10-летний период с октября 2011 по октябрь 2021 года. Всем 763 пациентам с ПКЩЖ была выполнена тиреоидэктомия с двусторонней

**Таблица 1. Пациенты для ретроспективного исследования.**

| Пациенты (n = 763)                                 |                         |
|----------------------------------------------------|-------------------------|
| Средний возраст                                    | 43,98 ± 11,96 (15–79)   |
| ≥ 45, n (%)                                        | 362 (47,4%)             |
| < 45, n (%)                                        | 401 (52,6%)             |
| Пол, м/ж                                           | 185/578                 |
| Мультифокальная опухоль, n (%)                     | 234 (30,7%)             |
| ПКЩЖ на фоне ТХ, n (%)                             | 277 (36,3%)             |
| Инвазия в капсулу, n (%)                           | 262 (34,3%)             |
| Размер опухоли, см (вариация)                      | 1,07 ± 0,75 (0,05–5,50) |
| Метастазы в ЦЛУ, n (%)                             | 369 (48,4%)             |
| Количество удаленных ЦЛУ, (вариация)               | 5,43 ± 5,03 (0–25)      |
| Количество пораженных ЛУ при ЦЛЭ                   | 1,53 ± 2,44 (0–16)      |
| Метастазы в боковую поверхность шеи                | 53 (6,9%)               |
| Количество удаленных боковых лимфоузлов (вариация) | 16,58 ± 9,79 (1–58)     |
| Количество метастатических лимфоузлов (вариация)   | 4,73 ± 5,37             |

центральной лимфаденэктомией шеи. Средний возраст составил 43,98 ± 11,96 года (15–79 лет). Были включены 277 пациентов с гистологически подтвержденным ТХ (36,3%) и 486 без ТХ (63,7%; табл. 1). Из 234 пациентов с МПКЩЖ у 129 наблюдался ТХ (55,1%) и у 105 пациентов ТХ отсутствовал (44,9%; рис 1).

Клиническая оценка всех пациентов включала анализы гормонов ЩЖ, проверку уровня сыровоточного тиреоглобулина и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ)



**Рисунок 1. Блок-схема проекта исследования.**

## Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

и компьютерную томографию (КТ) шеи, которые были выполнены до операции. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) под УЗИ-контролем была выполнена 547 пациентам. Тиреоидэктомии выполнялись пациентам с высоким риском подозрения на злокачественность на основании результатов ТАБ ЩЖ и УЗИ. Тиреоидэктомией с двусторонней ЦЛЭ были выбраны на основе следующих факторов: наличие подозрения на рак щитовидной железы размером более 1 см с контрлатеральными узлами щитовидной железы или без них, подозрение на рак при наличии узлов ЩЖ размером менее 1 см с узлами в контрлатеральной доле размером более 0,5 см и мультифокальным опухолевыми ПРЩЖ или двусторонним ПРЩЖ. Пациенты с болезнью Грейвса были исключены. Боковые лимфодиссекции были выполнены у 66 пациентов после УЗИ, КТ шеи и ТАБ латеральных лимфатических узлов из-за потенциального метастазирования. Количественная оценка характеристик были использованы для изучения возможностей прогнозирования МПКЩЖ и Mts в ЦЛУ с использованием многомерной модели. Для выявления независимых прогностических предикторов ЦЛУ была проведена бинарная логистическая регрессия. Наконец, мы определили четыре переменные, то есть АТ-ТПО, возраст, размер опухоли на момент постановки диагноза и мультифокальность опухоли. Затем был проведен логистический регрессионный анализ многомерной модели с использованием 4-х переменных для вычисления вероятности прогнозирования. Количественная оценка характеристик была определена на основе данных из классификационной таблицы с использованием вероятности прогнозирования в диапазоне от 0 до 1. Прогностическая ценность созданной модели оценивалась путем вычисления площади кривой (ВПК).

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Количественные данные отображались в виде среднего значения  $\pm$  SD. Статистический анализ проводился с использованием критерия  $\chi^2$ , точного критерия Фишера и  $t$ -критерия, в зависимости от обстоятельств. Различия со значениями  $P < 0,05$  были определены как статистически значимые. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 22.0 (SPSS, Чикаго, Иллинойс) для Windows. Размер выборки статистически определяли с использованием PASS 11.0 (NCSS, LLC).

### СРАВНЕНИЕ КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ С ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ТИРЕОИДИТА ХАШИМОТО И БЕЗ НЕГО

В этом исследовании среди 763 пациентов ТХ диагностирован у 277 пациентов (36,3%) и отсутствовал у 486 (63,7%). Mts в ЦЛУ были гистологически подтвер-

ждены у 389 пациентов (48,4%), а Mts в ЛЛУ были у 53 пациентов (6,9%; табл. 1). Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с ТХ и без него составило 1:4,04 и 1:2,74 соответственно ( $P = 0,033$ ). По сравнению с пациентами с ПКЩЖ без ТХ, пациенты с ПКЩЖ на фоне ТХ имели тенденцию к мультифокальному росту опухоли (46,6% против 21,6%,  $P < 0,001$ ) и инвазией в капсулу узла (43,3% против 29,2%,  $P < 0,001$ ). Однако не было статистически значимых различий в возрасте ( $< 45$  против  $\geq 45$  лет,  $P = 0,333$ ), размере опухоли ( $\leq 1$  против  $> 1$  см,  $P = 0,238$ ) или уровнях ТТГ в сыворотке ( $P = 0,068$ ). Кроме того, было оценено количество метастазов в ЦЛУ и ЛЛУ. Примерно у 37,2% (103/277) пациентов с ПКЩЖ с ТХ были найдены Mts в ЦЛУ, а у 54,7% (266/486) пациентов с ПКЩЖ без ТХ — Mts в ЛЛУ ( $P < 0,001$ ). Не отмечены статистически значимые различия между Mts в ЛУ шеи ( $P = 0,656$ ), количеством Mts в ЛЛУ ( $P = 0,455$ ) или удаленными лимфатическими узлами ( $P = 0,059$ ; табл. 2).

По сравнению с МПКЩЖ с ТХ (129 пациентов), однофокальный ПРЩЖ с ТХ (148 пациентов) был достоверно связан с количеством метастатических центральных лимфатических узлов ( $P = 0,003$ ). Однако не было никакой разницы в центральной и латеральной группе лимфатических узлов ( $P = 0,624$  и  $P = 0,151$  соответственно; табл. 3). Мультифокальные папиллярные карциномы ЩЖ без АХ наблюдались у 105 пациентов. Напротив, метаста-

**Таблица 2. Результаты корреляции между тиреоидитом Хашимото и клинико-патологическими переменными.**

|                                      | ТХ<br>(n = 277)  | Без ТХ<br>(n = 468) | P         |           |
|--------------------------------------|------------------|---------------------|-----------|-----------|
| Пол м/ж                              | 55/222           | 130/356             | 4,565     | 0,033     |
| <b>Возраст</b>                       |                  |                     |           |           |
| $\geq 45$                            | 125 (45,1%)      | 237 (48,8%)         | 0,937     | 0,033     |
| $< 45$                               | 152 (54,9%)      | 249 (51,2%)         |           |           |
| <b>Опухоль (размер, кол-во, %)</b>   |                  |                     |           |           |
| $< 1$ см                             | 170 (61,4%)      | 319 (65,6%)         | 1,395     | 0,238     |
| $\geq 1$ см                          | 107 (38,6%)      | 167 (34,4%)         |           |           |
| Мультифокальная опухоль, n (%)       | 129 (46,6%)      | 105 (21,6%)         | 51,719    | $< 0,001$ |
| Инвазия в капсулу, n (%)             | 120 (43,3%)      | 142 (29,2%)         | 15,57     | $< 0,001$ |
| ТТГ (ммоль/л)                        | 2,95 $\pm$ 8,54  | 2,20 $\pm$ 3,35     | t = 1,423 | 0,068     |
| Кол-во удаленных ЦЛУ                 | 5,81 $\pm$ 5,16  | 5,22 $\pm$ 4,94     | t = 1,562 | 0,189     |
| Кол-во удаленных метастатических ЦЛУ | 1,87 $\pm$ 3,14  | 1,34 $\pm$ 1,91     | t = 2,92  | $< 0,001$ |
| Метастазы в ЦЛУ, n (%)               | 103 (37,2%)      | 266 (54,7%)         | 21,76     | $< 0,001$ |
| Кол-во удаленных ЛЛУ                 | 8,00 $\pm$ 5,77  | 4,14 $\pm$ 4,45     | t = 2,27  | 0,059     |
| Кол-во удаленных метастатических ЛЛУ | 19,29 $\pm$ 8,69 | 13,79 $\pm$ 7,23    | t = 2,516 | 0,455     |

**Таблица 3.** Сравнение метастазов в шейные лимфатические узлы папиллярного рака щитовидной железы с тиреонитом Хашимото при наличии мультифокальной опухоли.

| ПРЩЖ с ТХ                           | Мульти-<br>фокальная<br>опухоль<br>(n = 129) | Одно-<br>фокальная<br>опухоль<br>(n = 148) | P         |       |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------|-------|
| Число удаленных ЦЛУ                 | 5,85 ± 5,14                                  | 5,78 ± 5,20                                | t = 0,109 | 0,653 |
| Число метастатических удаленных ЦЛУ | 1,53 ± 2,85                                  | 2,17 ± 3,35                                | t = 1,683 | 0,003 |
| Число ЦЛУ, n (%)                    | 46 (35,7%)                                   | 57 (38,5%)                                 | 0,24      | 0,624 |
| Число удаленных ЛЛУ                 | 22,1 ± 13,67                                 | 17,1 ± 8,1                                 | t = 1,211 | 0,159 |
| Число метастатических ЛЛУ           | 8,14 ± 6,47                                  | 5,2 ± 5,5                                  | t = 1,323 | 0,371 |
| Число ЛЛУ, n (%)                    | 13/14 (92,9%)                                | 11/15 (73,3%)                              | 2,06      | 0,151 |

**Таблица 4.** Сравнение метастазов в шейные лимфатические узлы мультифокальной папиллярной карциномы щитовидной железы в зависимости от наличия тиреоидита Хашимото.

| Метастазы МПРЩЖ                     | ТХ<br>(n = 129) | Без ТХ<br>(n = 105) | P          |         |
|-------------------------------------|-----------------|---------------------|------------|---------|
| Число удаленных ЦЛУ                 | 5,85 ± 5,14     | 6,59 ± 5,53         | t = -1,067 | 0,809   |
| Число метастатических удаленных ЦЛУ | 1,53 ± 2,85     | 2,01 ± 2,06         | t = -1,429 | 0,014   |
| Число ЦЛУ, n (%)                    | 46 (35,7%)      | 76 (72,4%)          | 31,28      | < 0,001 |
| Число удаленных ЛЛУ                 | 22,1 ± 13,67    | 12,5 ± 9,28         | t = 1,915  | 0,422   |
| Число метастатических ЛЛУ           | 8,14 ± 6,47     | 4,3 ± 7,45          | t = 1,347  | 0,655   |
| Число ЛЛУ, n (%)                    | 13/14 (92,9%)   | 8/10 (80,0%)        | 0,872      | 0,350   |

зирование в ЦЛУ было отмечено у 46 (35,7%) пациентов с МПРЩЖ с ТХ и у 76 (72,4%) пациентов с МПРЩЖ без ТХ ( $P < 0,001$ ). Никаких существенных различий метастазирования в боковые лимфоузлы не наблюдалось ( $P = 0,350$ ). У 9 пациентов с подтвержденными метастазами в ЦЛУ вероятность наличия метастазирования в ЛЛУ была выше (100%) при МПРЩЖ с ТХ, чем у 7 пациентов без ТХ (77,8%; табл. 4).

Был проведен предоперационный многофакторный логистический регрессионный анализ, который включал пол, возраст, размер опухоли, инвазию в капсулу, наличие ТХ и наличие мультифокальной опухоли. использовался для оценки того, были ли эти факторы связаны с метастатическим поражением ЛУ при ПРЩЖ. Мы обнаружили, что возраст больше или равен 45 годам (отношение шансов (ОШ) = 2,050; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,504–2,793,  $P < 0,001$ ), размер опухоли > 1 см (ОШ = 2,708; 95% ДИ 1,831–4,006,  $P < 0,001$ ) и наличие ТХ (ОШ = 0,369; 95%

**Таблица 5.** Многомерный логистический регрессионный анализ переменных, связанных с метастазами в центральные и латеральные лимфатические узлы у всех пациентов.

| Вариации                         | ОШ    | 95%ДИ        | P       |
|----------------------------------|-------|--------------|---------|
| <b>Метастазы в ЦЛУ</b>           |       |              |         |
| Пол м/ж                          | 1,413 | 0,987–2,022  | 0,059   |
| Возраст ( $\geq 45 / < 45$ )     | 2,050 | 1,504–2,793  | < 0,001 |
| Размер опухоли (> 1 см/≤ 1 см)   | 2,708 | 1,831–4,006  | < 0,001 |
| Инвазия в капсулу (да/нет)       | 1,360 | 0,913–2,027  | 0,130   |
| ТХ (да/нет)                      | 0,369 | 0,261–0,521  | < 0,001 |
| Мультифокальная опухоль (да/нет) | 1,020 | 0,978–1,065  | 0,340   |
| <b>Метастазы в ЛЛУ</b>           |       |              |         |
| Пол м/ж                          | 4,144 | 0,439–39,089 | 0,214   |
| Возраст ( $\geq 45 / < 45$ )     | 3,209 | 0,819–12,576 | 0,094   |
| Размер опухоли (> 1 см/≤ 1 см)   | 0,104 | 0,010–1,059  | 0,056   |
| Инвазия в капсулу (да/нет)       | 7,539 | 0,913–62,269 | 0,061   |
| ТХ (да/нет)                      | 0,679 | 0,148–3,124  | 0,619   |
| Мультифокальная опухоль (да/нет) | 2,432 | 0,469–12,608 | 0,290   |

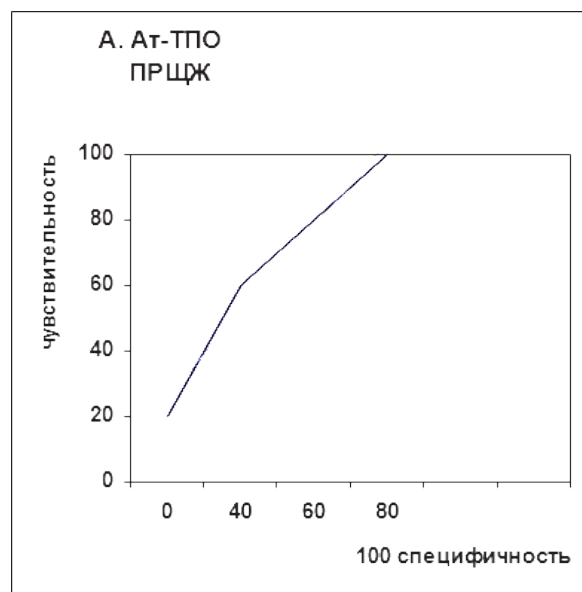
**Таблица 6.** Многофакторный логистический регрессионный анализ метастазирования в центральные лимфатические узлы у пациентов с мультифокальной папиллярной карциномой щитовидной железы.

| Вариации                       | ОШ    | ДИ          | P       |
|--------------------------------|-------|-------------|---------|
| Пол м/ж                        | 1,495 | 0,726–3,081 | 0,275   |
| Возраст ( $\geq 45 / < 45$ )   | 1,608 | 0,908–2,849 | 0,103   |
| Размер опухоли (> 1 см/≤ 1 см) | 1,797 | 0,919–3,511 | 0,087   |
| Инвазия в капсулу (да/нет)     | 1,526 | 0,779–2,991 | 0,218   |
| ТХ (да/нет)                    | 0,227 | 0,216–0,406 | < 0,001 |

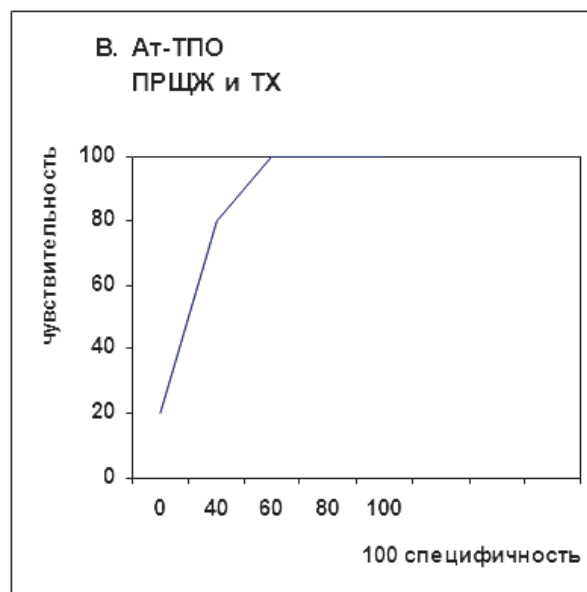
**Таблица 7.** Многомерный анализ переменных для прогнозирования метастазов в центральные лимфатические узлы у пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы с тиреонитом Хашимото.

| Вариации                         | ОШ    | 95%ДИ       | P       |
|----------------------------------|-------|-------------|---------|
| АТ-ПО                            | 0,998 | 0,997–0,999 | < 0,001 |
| Возраст                          | 0,971 | 0,946–0,996 | 0,023   |
| Размер опухоли                   | 3,238 | 1,989–5,272 | < 0,001 |
| Мультифокальная опухоль (да/нет) | 4,286 | 1,992–9,222 | < 0,001 |

## Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

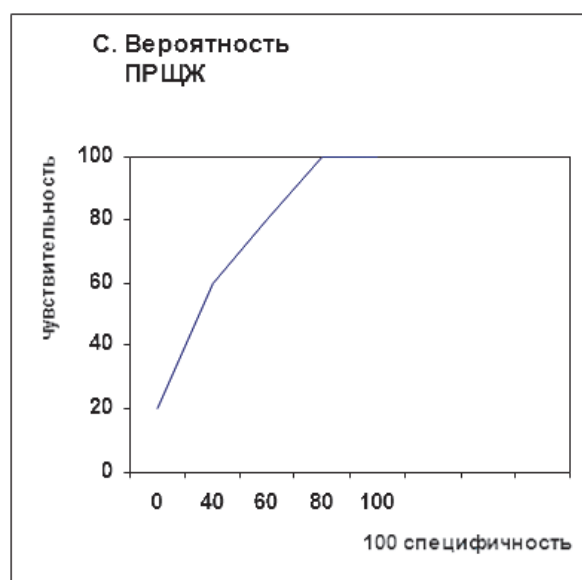


ВПК = 0,545  
 SE = 0,0227  
 z-stat = 1,959  
 Чувствительность = 23,93  
 Специфичность = 88,09  
 Связан. критерии  $\leq 14,6$   
 P = 0,0501  
 95%ДИ: 0,508–0,580



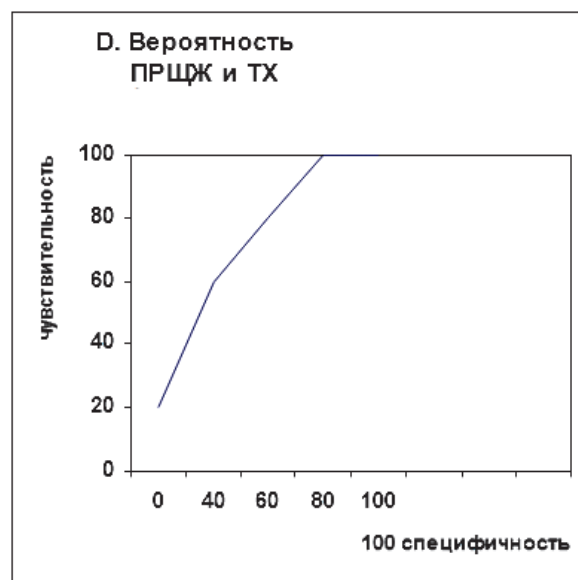
ВПК = 0,843  
 SE = 0,0246  
 z-stat = 13,945  
 Чувствительность = 67,44  
 Специфичность = 93,24  
 Связан. критерии  $\leq 140$   
 P < 0,0001  
 95%ДИ: 0,795–0,884

**Рисунок 2.** Анализ характеристик антител к Ат-ТПО щитовидной железы для прогнозирования мультифокальной папиллярной карциномы щитовидной железы (А, В).



ВПК = 0,734  
 SE = 0,018  
 z-statistic = 13,017  
 Чувствительность = 63,49

ВПК = 0,811  
 SE = 0,0278  
 z-statistic = 11,200  
 Чувствительность = 64,08



Специфичность = 72,84  
 Связан. критерии > 0,513  
 P < 0,0001  
 95%ДИ: 0,701–0,765

Специфичность = 86,21  
 Связан. критерии > 0,478  
 P < 0,0001  
 95%ДИ: 0,760–0,855

**Рисунок 2а.** Графики для прогнозирования метастазирования в ЦЛУ как у пациентов с ПРЩЖ, так и у пациентов с ПРЩЖ на фоне ТХ (С, Д).

ДИ, 0,261–0,521,  $P < 0,001$ ) были отмечены как достоверно связанные с Mts поражением ЦЛУ при ПКЩЖ. Однако не было обнаружено ни одной переменной, которая была бы существенно связана с Mts в ЛЛУ (табл. 5). Затем мы исследовали факторы риска, связанные с Mts в ЦЛУ при МПРЩЖ. ТХ был значимым независимым фактором при Mts в ЦЛУ при МПРЩЖ, с ОШ = 0,227 (95% ДИ 0,126–0,406,  $P < 0,001$ ; табл. 6). В работе использовались графики для прогнозирования и метастазирования мультифокальной опухоли (рис. 2 (А, В)). Значения ВПК и  $p$ , которые были рассчитаны для пациентов с ПКЩЖ и ПКЩЖ на фоне ТХ при доле мультифокальной опухоли, составили 54,5% ( $P < 0,05$ ) и 84,3% ( $P < 0,0001$ ) соответственно, что указывало на то, что значение АТ-ТПО может точно предсказать мультифокальную опухоль у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ. АТ-ТПО, возраст, размер опухоли и наличие мультифокальной опухоли были включены в многофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 7). Мы создали многомерную модель для вычисления вероятности прогнозирования Mts в ЦЛУ. Также были получены и проанализированы графики рабочих характеристик для прогнозирования Mts в ЦЛУ как у пациентов с ПРЩЖ, так и у пациентов с ПРЩЖ на фоне ТХ (ВПК: 73,4% и 81,1% соответственно,  $P < 0,0001$ ; рис. 2а (С, D)).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Тиреоидит Хашимото, также известный как хронический лимфоцитарный тиреоидит, был впервые описан Хакару Хашимото в 1912 году. ТХ — наиболее распространенная форма аутоиммунного заболевания щитовидной железы [10]. Заболеваемость ТХ составляет примерно от 0,3 до 1,5 случаев на 1000 человек в год [3]. Основные патологические отклонения включают лимфоцитарную инфильтрацию и оксифильные изменения, которые могут привести к фиброзным вариантам и атрофии паренхимы [11]. Широко распространено мнение, что ТХ связан с дисфункцией ЩЖ и развитием узлов в ЩЖ [12]. ПКЩЖ является еще одним из наиболее распространенных эндокринных злокачественных новообразований, и частота этого состояния быстро возросла в последние годы [13]. Взаимосвязь между ПКЩЖ и ТХ была впервые описана Дейли в 1955 году [14]. С тех пор многочисленные исследования были сосредоточены на этой связи, что по-прежнему остается спорным вопросом. В систематических обзорах литературы было обнаружено, что средняя распространенность ПКЩЖ у пациентов с ТХ составляет 1,2% в исследованиях ТАБ и 27,56% после тиреоидэктомии [15]. Напротив, при проведенном мета-анализе было показано, что сосуществование ТХ с ПКЩЖ встречалось чаще по сравнению с доброкачественными поражениями и другими карциномами щитовидной железы. Это открытие подразумевает, что ТХ действительно может быть фактором риска развития ПКЩЖ [6]. Хотя в некоторых клинических исследованиях сообщалось о положительной корреляции

между ТХ и ПКЩЖ, иммунологические механизмы этой связи остаются неизвестными.

Мультифокальность опухоли обычно присутствует у пациентов с ПКЩЖ, и распространенность колеблется от 18% до 87% [16]. Хотя для диагностики ПКЩЖ используются УЗИ высокого разрешения и ТАБ, некоторые небольшие очаги опухоли часто обнаруживаются после тиреоидэктомии [16]. Связь между Mts в ЛУ и МПКЩЖ остаются спорными. Некоторые исследования показали, что мультифокальная опухоль приводит к увеличению частоты к Mts в ЦЛУ [8], но другие исследования не обнаружили разницы между однофокальной и мультифокальной опухолью ПРЩЖ [9]. В настоящем исследовании мы обнаружили, что частота ТХ у пациентов с ПКЩЖ составила 36,3%, а у пациентов с МПКЩЖ частота ТХ составила 55,1%. Недавно исследования по этой теме аналогичным образом продемонстрировали, что распространенность ПКЩЖ у пациентов с ТХ составила  $29,4\% \pm 58,3\%$  [17]. Частота ТХ была выше среди пациентов с МПКЩЖ по сравнению с пациентами с ПКЩЖ. Напротив, наше исследование показало, что МПРЩЖ встречается примерно в два раза чаще, чем ПКЩЖ у пациентов с ТХ, что позволяет предположить, что ТХ может предрасполагать развитие МПКЩЖ. Инвазия в капсулу железы отмечалась чаще, чем Mts ЦЛУ у ПКЩЖ с ТХ. Однако размеры опухоли, возраст на момент постановки диагноза и частота Mts в латеральные лимфатические узлы при ПКЩЖ на фоне ТХ и без него были одинаковыми. Наше исследование показало, что АТ-ТПО  $> 140$  МЕ/мл предрасполагает возникновение МПРЩЖ; таким образом уделялось больше внимания мультифокальным опухолям при гистологически доказанном ТХ и ПКЩЖ во время операции. Хотя ПКЩЖ, как правило, является вялотекущим заболеванием с отличным прогнозом [20], важно снизить риск рецидива и послеоперационных осложнений. Определенные клинико-патологические особенности, такие как возраст на момент постановки диагноза, размер опухоли, экстраклеточная инвазия, Mts в ЛУ и отдаленные Mts, способны предположить риск рецидивов у пациентов после хирургического лечения [21–26]. В последнее время нет однозначных клинических исследований, которые показали бы, предрасполагает ли ТХ пациентов к рецидиву рака.

В нескольких статьях сообщалось, что наличие ТХ в ПРЩЖ связано с меньшим размером опухоли, меньшей инвазией опухоли, меньшей частотой Mts в ЛУ, менее выраженной стадией TNM и лучшим прогнозом [7, 27–29]. Напротив, в других исследованиях сообщалось, что ПКЩЖ на фоне ТХ, с большей вероятностью будут двусторонней и мультифокальной, приводящий к более высокой частоте Mts в ЛУ [30–32]. Мы заметили, что частота Mts в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ была меньше, чем у пациентов без ТХ, и что разница была более значительной у пациентов с МПРЩЖ. Более того, не было статистически значимых различий в Mts в ЛЛУ. В многофакторном анализе было отмечено, что наличие ТХ было значительно связано с метастазированием в ЦЛУ у пациентов с МПРЩЖ, что указывало

## Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

на сложное взаимодействие метастазов в ЛУ при ПРЩЖ и ТХ. Мы использовали многомерную модель, которая включала АТ-ТПО, возраст, размер опухоли на момент постановки диагноза и мультифокальную опухоль. Чувствительность и специфичность Mts в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ (значение вероятности: 0,513) составили 63,5% и 72,8% соответственно, а у пациентов с ПКЩЖ с ТХ (значение вероятности: 0,478) эти значения составили 64,1% и 84,2%. В последние годы взаимосвязь РЩЖ и ТХ вызвала большую озабоченность, но механизмы взаимосвязи между ними оставались неясными. На данный момент основным молекулярным открытием являются мутации онкогена BRAF (Raf-киназа В-типа) V600E и рекомбинация RET/PTC (перестроенная во время трансфекции) [33]. Хотя RET/PTC-индуцированная передача сигналов клетками ЩЖ опосредуется через путь MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа, [34]) было признано, что мутация BRAF является еще одной более вероятной причиной aberrантной активации [35]. Vozes A и соавт. [34] указали, что ТХ может быть активатором MAPK при развитии ПРЩЖ. Во многих исследованиях изучалась значительная связь мутации BRAF-V600E с Mts в ЛУ [37,38]. Некоторые исследования показали, что Mts в ЦЛУ сопровождалась высокой распространенностью мутации BRAF-V600E [39,40]. Связь мутации BRAF-V600E с ТХ при Mts в ЛУ пациентов с ПКЩЖ остается неизвестной. Кроме того, в других исследованиях сообщалось, что гены CST6 (цистатин Е/М) и CXCL14 (лиганд 14 хемокина (мотив С-Х-С)), которые имеют сильную корреляцию с мутацией BRAF-V600E, были связаны с Mts в ЦЛУ у пациентов с ПРЩЖ [41]. Тем не менее, до сих пор неизвестно, связаны ли эти гены и ТХ у пациентов с ПРЩЖ, является ли ТХ иммунным ответом на ПРЩЖ или просто случайным явлением. Элс и соавт. [40] постулировали несколько возможных патомеханизмов и сообщили, что карцинома щитовидной железы развивается несмотря на иммунные реакции или из-за них.

ТХ является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием ЩЖ и тиреоидоспецифический иммун-

ный ответ является одним из соответствующих патологических процессов. Кроме того, несколько исследований продемонстрировали, что процесс иммунологического наблюдения за раком может уничтожать злокачественные клетки. Инфильтрация CD4 + , CD8 + и Th17-клеток играет важную роль в механизмах иммунного ответа при ПКЩЖ и приводит к снижению иммунного ответа, что приводит к благоприятному прогнозу [41]. Хотя в нескольких опубликованных исследованиях оценивалась связь между Mts в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ и ТХ, мы подтверждаем выводы о том, что у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ отмечается низкая вероятность метастазирования в ЦЛУ. Наше исследование анализировалось с Mts в ЦЛУ у пациентов с МПРЩЖ, а также с влиянием ТХ на метастазирование в ЦЛУ у пациентов с МПРЩЖ. Мы также указали, что значение АТ-ТПО может предсказывать мультифокальные опухоли у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ и оценили возможность прогнозирования метастазов в ЦЛУ. Кроме того, эта модель была применена в клинической практике. Тем не менее, наше исследование имело несколько ограничений.

Во-первых, наше исследование было ретроспективным и проводилось в одном центре. Многоцентровое проспективное исследование будет более полезным для оценки ТХ и Mts в ЦЛУ. Во-вторых, необходимы дополнительные исследования механизма молекулярной биологии для объяснения корреляций, наблюдаемых в будущем. Наконец, мы указали, что ТХ снижал риск Mts в ЦЛУ у пациентов с МПРЩЖ, а также улучшал прогноз у пациентов с ПКЩЖ с Mts в ЦЛУ [7]. Остается неизвестным, оказывает ли подобное влияние на пациентов с МПРЩЖ с метастазами в ЦЛУ. В заключение, наши результаты представляют собой последовательный анализ взаимосвязи между ТХ и ПРЩЖ, продемонстрировавший, что ТХ может влиять на Mts в ЛЛУ и взаимосвязан с мультифокальной опухолью, тем самым снижая риск метастазирования в ЦЛУ даже у пациентов с МПРЩЖ, что указывало на потенциальный защитный эффект.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Евгений В. Рябченко**, к. м. н., заведующий хирургическим отделением № 2, «Межтерриториальный центр эндокринной хирургии» ГБУЗ «Краснодарская краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, доцент кафедры хирургии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия, e-mail: rev7512@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-18-27

**For citation:** E. V. Ryabchenko. Metastases to lymph nodes from monofocal and multifocal papillary thyroid malignant tumors in patients with autoimmune thyroiditis. *Malignant Tumors*, 2023 (vol. 13), # 4, p. 18–27 (In Russ.).

## METASTASES TO LYMPH NODES FROM MONOFOCAL AND MULTIFOCAL PAPILLARY THYROID MALIGNANT TUMORS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

E. V. Ryabchenko

Krasnodar Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia  
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

The aim of this work was to study the risk factors for metastasis to the central and lateral neck lymph nodes in papillary thyroid carcinoma (PTC) and multifocal papillary thyroid carcinoma (MPCT), especially in patients with Hashimoto's thyroiditis (TH).

**Methods:** A retrospective analysis of 763 patients after thyroidectomy with bilateral central lymphadenectomy (CLE) was performed at the interterritorial Center for Endocrine Surgery in Krasnodar during the period from October 2011 to October 2021. All patients had official histological diagnoses of TH. To identify risk factors for metastasis (Mts) to the lymph nodes of the neck, a multifactorial logistic regression analysis was performed.

**Results:** In our study, 277 patients with SCLC and TC showed relatively low rates of Mts to the central lymph nodes (CLU) compared with patients with SCLC without TC (37.2% vs. 54.7%,  $P < 0.001$ ). There were no statistically significant differences in Mts in lateral lymph nodes (LLN) ( $P = 0.656$ ). Mts in the neck lymph nodes (LN) were histologically confirmed in 127 (45.8%) patients with PCT and TC, including 103 with Mts in the central nervous system and 24 LLN. There were no significant differences between Mts in lateral LN in case of TH and classic cases of MPCT; against the background of TH, there was a significant decrease in the risk of Mts in the CLN compared to cases with MPCT (35.7% vs. 72.4%, respectively,  $P < 0.001$ ). In a multivariate analysis, TH was identified as an independent factor facilitating the course after lymphadenectomy to the central zone of all patients with PCT (odds ratio 0.369; 95% confidence interval (CI) 0.261–0.521;  $P < 0.001$ ) and in patients with MPCT (odds ratio 0.227; 95% CI 0.126–0.406;  $P < 0.001$ ). The level of antibodies to thyroid peroxidase (AT-TPO)  $> 140$  IU/ml was established as the most sensitive and specific level for predicting MPCT based on the study. Antibodies to AT-TPO, age, tumor size, and multifocal tumor shape demonstrated the ability to predict Mts in the central nervous system in patients with PCT on the background of TC with a probability of 81.1% based on a multidimensional model. TH was associated with an increased prevalence of multifocal tumor with invasion of the gland capsule.

**Conclusions:** TH detection demonstrated the reduced risk of metastases to the CLN in patients with PCT and MPCT and indicated a potential protective effect. We found that the prognostic model is applicable for predicting a multifocal tumor and metastasis to the central nervous system in patients with PCT and TH.

**Keywords:** Hashimoto's thyroiditis, multifocal papillary cancer, papillary carcinoma, central lymphadenectomy, metastasis

### INFORMATION ABOUT AUTHOR

**Evgeny V. Ryabchenko**, MD, PhD, Head of the Surgical Department No. 2 of the "Interterritorial Center for Endocrine Surgery", Krasnodar Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Associate Professor of the Department of Surgery Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, e-mail: rev7512@mail.ru

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cooper DS, Doherty GM, et al. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N Differentiated Thyroid C. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167–1214.

## Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

2. Kwak JY, Kim EK, Kim JK, et al. Dual priming oligonucleotide-based multiplex PCR analysis for detection of BRAFV600E mutation in FNAB samples of thyroid nodules in BRAFV600E mutation-prevalent area. *Head Neck* 2010; 32:490–498.
3. Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto thyroiditis: a century later. *Adv Anat Pathol* 2012; 19:181–186.
4. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metabol* 2013; 98:474–482.
5. Fugazzola L, Colombo C, Perrino M, et al. Papillary thyroid carcinoma and inflammation. *Frontiers Endocrinol* 2011; 2:88.
6. Lee JH, Kim Y, Choi JW, et al. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:343–349.
7. Kim EY, Kim WG, Kim WB, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated with lower recurrence rates in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2009; 71:581–586.]
8. Liu Y, Lv HJ, Zhang SQ, Shi BY, Sun YS. The Impact of Coexistent Hashimoto's Thyroiditis on Central Compartment Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol* (2021) 12:772071:772071. doi: 10.3389/fendo.2021.772071
9. Schindler AM, van Melle G, Evequoz B, et al. Prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1991; 68:324–330.
10. Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study. *Thyroid* 2010; 20:601–606.
11. Bircan HY, Koc B, Akarsu C, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a prognostic factor for thyroid papillary microcarcinoma? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18:1910–1915.
12. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg* 2005; 71:874–878.]
13. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012. *Cancer Res Treat* 2015; 47:127–141.
14. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg* 1955; 70:291–297.
15. Jayaprakash K, Kishanprasad H, Hegde P, et al. Hashimotos thyroiditis with coexistent papillary carcinoma and non-Hodgkin lymphoma-thyroid. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4:268–270.
16. Mazeh H, Samet Y, Hochstein D, et al. Multifocality in well-differentiated thyroid carcinomas calls for total thyroidectomy. *Am J Surg* 2011; 201:770–775.
17. Zhang Y, Dai J, Wu T, et al. The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140:1021–1026.
18. Ito Y, Miyauchi A. Nonoperative management of low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2015; 27:15–20.
19. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, et al. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 2005; 71:731–734.
20. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, et al. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg* 2011; 254:653–660.
21. Vrachimis A, Gerss J, Stoyke M, et al. No significant difference in the prognostic value of the 5th and 7th editions of AJCC staging for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2014; 80:911–917.
22. Kim KJ, Kim SM, Lee YS, et al. Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma and its relationship with primary tumor size: a retrospective study of 2,309 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:125–131.
23. Hyun SM, Song HY, Kim SY, et al. Impact of combined prophylactic unilateral central neck dissection and hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:591–596.
24. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 2012; 22:1144–1152.
25. Kurukahvecioglu O, Taneri F, Yuksel O, et al. Total thyroidectomy for the treatment of Hashimoto's thyroiditis coexisting with papillary thyroid carcinoma. *Adv Ther* 2007; 24:510–516.
26. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res* 2008; 150:49–52.
27. Jin S, Sugitani I. Narrative Review of Management of Thyroid Surgery Complications. *Gland Surg* (2021) 10 (3):1135–46. doi: 10.21037/gs-20-859

28. Consorti F, Loponte M, Milazzo F, et al. Risk of malignancy from thyroid nodular disease as an element of clinical management of patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur Surg Res* 2010; 45:333–337.
29. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, et al. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg* 2001; 25:632–637.
30. Kim HS, Choi YJ, Yun JS. Features of papillary thyroid microcarcinoma in the presence and absence of lymphocytic thyroiditis. *Endocr Pathol* 2010; 21:149–153.
31. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007; 28:742–762.
32. Ciampi R, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology* 2007; 148:936–941.]
33. Melillo RM, Castellone MD, Guarino V, et al. The RET/PTC-RAS-BRAF linear signaling cascade mediates the motile and mitogenic phenotype of thyroid cancer cells. *J Clin Invest* 2005; 115:1068–1081.
34. Bozec A, Lassalle S, Hofman V, et al. The thyroid gland: a crossroad in inflammation-induced carcinoma? An ongoing debate with new therapeutic potential. *Curr Med Chem* 2010; 17:3449–3461.
35. Zeng RC, Jin LP, Chen ED, et al. Potential relationship between Hashimoto's thyroiditis and BRAF mutation status in papillary thyroid cancer. *Head Neck* 2015.
36. Jin L, Sebo TJ, Nakamura N, et al. BRAF mutation analysis in fine needle aspiration (FNA) cytology of the thyroid. *Diagn Mol Pathol* 2006; 15:136–143.
37. Kebebew E, Weng J, Bauer J, et al. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg* 2007; 246:466–470.
38. Jiang LH, Yin KX, Wen QL, Chen C, Tan Z. Predictive Risk-Scoring Model for Central Lymph Node Metastasis and Predictors of Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma. *Sci Rep* (2020) 10 (1):710. doi: 10.1038/s41598-019-55991-1
39. Oler G, Camacho CP, Hojaij FC, et al. Gene expression profiling of papillary thyroid carcinoma identifies transcripts correlated with BRAF mutational status and lymph node metastasis. *Clin Cancer Res* 2008; 14:4735–4742.
40. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metabol* 2014; 25:656–664.
41. Cunha LL, Morari EC, Guihen AC, et al. Infiltration of a mixture of immune cells may be related to good prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2012; 77:918–925.

Собственные исследования

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-28-36

**Цитирование:** М.В. Хорошилов, Е.И. Коваленко, Е.В. Артамонова, Т.Н. Заботина, И.С. Стилиди, Я.А. Жуликов и соавт. Субпопуляционный состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при раннем и местнораспространенном тройном негативном раке молочной железы и его влияние на эффективность неоадъювантной химиотерапии. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (4) : 28–36.

## СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ОПУХОЛЬ-ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ РАННЕМ И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

М.В. Хорошилов, Е.И. Коваленко, Е.В. Артамонова, Т.Н. Заботина, И.С. Стилиди, Я.А. Жуликов, Е.В. Евдокимова, А.В. Петровский, Д.А. Денчик, И.К. Воротников, В.Н. Шолохов, С.Н. Бердников, Э.К. Шоуа, З.Г. Кадагидзе

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

Исследования последних лет показали, что тройной-негативный рак молочной железы (ТН РМЖ) характеризуется наибольшей мутационной нагрузкой и иммуногенностью по сравнению с другими молекулярно-генетическими подтипами, а также более высокой степенью инфильтрации опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами (tumor-infiltrating lymphocytes — TILs), которые играют важнейшую роль в формировании противоопухолевого иммунитета и реализации ответа на лечение. Существенным недостатком стандартного иммуногистохимического метода определения TILs является невозможность полноценной оценки субпопуляционного состава иммунного инфильтрата, в том числе его минорных популяций.

Целью данного исследования было изучение субпопуляционного состава лимфоидного инфильтрата при ТН РМЖ у пациентов, получавших неоадъювантную химиотерапию (НАХТ), и его влияние на достижение полного патоморфологического ответа на лечение (pCR = RCB 0).

**Материалы и методы:** В исследование включено 90 пациенток с первично-операбельным (40%) и неоперабельным местнораспространенным (60%) ТН РМЖ, получавших НАХТ по схеме: АС 1 раз в 2 недели, далее 12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC2. Субпопуляционный состав TILs оценивался в образцах core-биопсии до начала НАХТ у всех больных. Анализ осуществлялся методом проточной цитофлуориметрии. Проведена клинико-иммунологическая оценка по следующим девяти субпопуляциям лимфоцитов: CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-low</sup>, CD3–CD19+, CD3–CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD4+CD25+, CD8+CD279+, CD4+CD279+.

**Результаты:** Частота pCR составила 51,1%. Общее содержание TILs в группах с полным и неполным патоморфозом (RCB 0 против RCB I–III) статистически не различалось ( $p = 0,271$ ). При анализе субпопуляционного состава для популяций CD3+CD8+, CD3–CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD3+CD4+, CD3–CD19+, CD4+CD25+, CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-low</sup> и CD4+CD279+ не было выявлено статистически значимых различий между медианными значениями в группах с полным и неполным патоморфозом. При исследовании популяции CD8+CD279+ выявлен более высокий уровень данных клеток у пациентов, достигших pCR/RCB 0 (медиана 18,6% против 12,3% при RCB I–III) ( $p = 0,033$ ). При уровне CD8+CD279+ выше медианы (high) частота pCR составила 61,1% против 35% в подгруппе с содержанием CD8+CD279+ менее или равно медианы (low). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в содержании CD3+CD16+CD56+ (NKT-клеток) в группах с полным и неполным патоморфозом ( $p = 0,091$ ), были выявлены численные различия в медианах: 9,9% и 8,3% соответственно. При уровне CD3+CD16+CD56+ (NKT) выше медианы (high) частота pCR составила 63% против 35,7% в подгруппе с содержанием CD3+CD16+CD56+ менее или равно медианы (low). При выделении узкой подгруппы (CD8+CD279+ high и CD3+CD16+CD56+ high) частота полных патоморфологических регрессий в ней составила 87,5% против 27,3% при низких обоих показателях.

**Вывод:** Таким образом, исходное высокое содержание CD8+CD279+ и CD3+CD16+CD56+ в опухоли явилось предиктором высокой чувствительности к НАХТ и ассоциировалось с большей частотой полных патоморфологических ответов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, системный иммунитет, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, CD8+PD-1+, NKT, RCB.

## ВВЕДЕНИЕ

Тройной негативный рак молочной железы (ТН РМЖ) составляет 15–20% от всех случаев рака молочной железы (РМЖ) и определяется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП) и HER2 (1,2). Данный подтип характеризуется ранним возрастом манифестации, агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) является стандартом лечения при размере первичной опухоли > 2 см (T2) и/или поражении регионарных лимфоузлов (3). Достижение полного патоморфологического ответа (pCR) ассоциируется с увеличением как бессобытийной, так и общей выживаемости при раннем и местнораспространенном ТН РМЖ (4).

По сравнению с другими подтипами ТН РМЖ характеризуется наибольшей мутационной нагрузкой и иммуногенностью, а также степенью инфильтрации опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами (tumor-infiltrating lymphocytes — TILs), играющими важнейшую роль в прогнозе и реализации ответа на противоопухолевое лечение (5,6). В ретроспективном анализе, включившем 13100 пациентов, продемонстрирована положительная корреляция высокого уровня TILs с отсутствием экспрессии РЭ и РП ( $p = 0,001$ ) и высокой степенью злокачественности ( $p < 0,001$ ) (7). Высокий уровень TILs является важным прогностическим фактором, начиная с ранних стадий ТН РМЖ. В крупном ретроспективном исследовании, опубликованном Kos и соавторами, было показано, что уровень TILs  $\geq 75\%$  ассоциирован с впечатляющими отдаленными результатами после радикального лечения даже при отсутствии системной терапии: 15-летняя общая выживаемость составила 98% против 59% в подгруппе с TILs < 30% в популяции пациенток с первично-операбельным ТН РМЖ, подавляющая часть которых (98%) имела размер опухоли менее 5 см и N0 (8). Кроме того, высокий уровень TILs является предиктором достижения pCR при ТН РМЖ. Крупный мета-анализ, включивший данные 6 проспективных клинических исследований с 3771 больной РМЖ, получивших НАХТ, продемонстрировал, что высокий уровень TILs  $\geq 60\%$  был ассоциирован с достоверным увеличением частоты pCR: 50% против 31% в группе с низким уровнем TILs, что транслировалось в улучшение как безрецидивной, так и общей выживаемости в этой подгруппе пациентов (9). По результатам однофакторного регрессионного анализа, увеличение TILs на каждые 10% достоверно снижает риск рецидива инвазивного рака на 13% и смерти — на 17% (10). Известно, что различные субпопуляции TILs оказывают противоположное влияние на прогноз и частоту pCR после проведения НАХТ. Так, высокое соотношение цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+ к регуляторным Т-лимфоцитам (T-reg) при ТН РМЖ ассоциировано с 90% частотой pCR (11). Таким образом, важное предиктивное значение имеет не только общее содержание TILs, но и их субпопуляционный состав.

Определение уровня TILs стандартизировано международной рабочей группой и является обязательной частью гистологического заключения, однако существенным недостатком применяемого иммуногистохимического метода является невозможность полноценной оценки субпопуляционного состава TILs, в том числе минорных популяций.

Целью данного исследования было изучение субпопуляционного состава лимфоидного инфильтрата при ТН РМЖ у пациентов, получавших НАХТ, и его влияние на достижение pCR.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное поисковое исследование с проспективным набором было включено 90 пациенток с ранним и местнораспространенным ТН РМЖ, получавших НАХТ по схеме 4 курса AC в дозоуплотненном режиме (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день с поддержкой Г-КСФ, цикл 14 дней), затем — 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатина AUC2 еженедельно в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Проспективный набор проходил с октября 2018 по сентябрь 2022 г.

У всех пациенток был гистологически и иммуногистохимически подтвержденный с помощью core-биопсии первичной опухоли или регионарных лимфоузлов диагноз ТН РМЖ. Перед началом лечения проводили комплексное обследование с целью стадирования и исключения наличия отдаленных метастазов, а также полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для определения наиболее часто встречаемых мутаций в генах BRCA1/2 в европейской популяции; при наличии семейного анамнеза и отрицательном результате ПЦР выполняли секвенирование нового поколения (NGS) генов BRCA1/2.

Всем пациенткам перед началом лечения выполнялась дополнительная core-биопсия опухоли молочной железы с целью оценки состава TILs. Перед процедурой пациентки подписывали информированное согласие на дополнительную биопсию. Образцы ткани помещали в 2,0 мл охлажденного 0,9% раствора натрия хлорида, фрагментацию и анализ проводили в тот же день или хранили образец опухоли при +4°C не более 12 часов. Лимфоциты выделяли из опухолевой ткани клеточной суспензии по параметрам светорассеяния и экспрессии CD45. Анализ субпопуляционного состава TILs осуществлялся методом проточной цитофлуориметрии на 5-параметровом проточном цитофлуориметре аналитического типа FACSCalibur производства компании Becton Dickinson (США). Достоинством данного метода является его доступность и относительная простота с методологической точки зрения, а также возможность определения не только общего содержания TILs в клеточной взвеси, но и субпопуляций, в том числе и минорных, определение которых затруднено при применении традиционных методик (микроскопия, иммуногистохимия). Определяли

## Собственные исследования

процентное содержание в клеточной взвеси следующих популяций лимфоцитов: CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3–CD8+, CD8+, CD3–CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD3–CD19+, CD3+ HLA-Dr+, CD4+CD25+, CD25+, CD8+CD16+, CD16+ Perforin+, active CD16, CD8+ Perforin+, active CD8, CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>–/low</sup>, CD8+11b+CD28–, CD8+CD11b+CD28+, CD8+CD11b–CD28–, CD8+CD11b–CD28+, CD8+CD279+, CD4+CD279+.

В нашем исследовании мы проводили клинко-иммунологическую оценку по следующим девяти субпопуляциям: CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>–/low</sup>, CD3–CD19+, CD3–CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD4+CD25+, CD8+CD279+, CD4+CD279+.

Эффективность проведенной НАХТ оценивали по результатам гистологического исследования послеоперационного материала по системе RCB и достижению pCR (RCB 0).

### Статистический анализ

Статистическая обработка материала и расчеты проведены с использованием статистического пакета программ IBM SPSS Statistics v. 26. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни и Вилкоксона, Краскела–Уоллеса. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Взаимосвязь признаков оценивали с помощью логистической регрессии. Для определения предиктивных маркеров достижения pCR проведен подгрупповой анализ с 95% доверительным интервалом (ДИ).

### Результаты

Всего в исследование включено 90 пациенток. Характеристика пациенток представлена в табл. 1. Медиана возраста составила 49 лет (29–71). У 54 (60%) пациенток был местнораспространенный рак (Т3–4 или N2/N3), у 36 (40%) — первично операбельный. Частота герминальных мутаций в генах BRCA1/2 составила 16,7% ( $n = 15$ ).

### Эффективность лечения

Хирургическое лечение было выполнено у всех 90 пациенток, в том числе в 1 случае радикальная операция проведена на фоне прогрессирования (табл. 2). Органо-сохраняющее вмешательство выполнено 32 пациенткам (35,5%), мастэктомия — 58 (64,5%).

Полный патоморфологический ответ (RCB 0) достигнут в 46 случаях (51,1%), RCB I в 13 (14,4%) (табл. 3).

### Субпопуляционный состав TILs перед началом лечения

Субпопуляционный состав TILs до лечения был доступен для анализа в следующих популяциях, однако с разной частотой: CD3+CD8+, CD3–CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+ были оценены в 55 образцах, CD3+CD4+ — в 51 образце,

Таблица 1. Характеристика пациентов.

| Характеристика                | N = 90 | %    |
|-------------------------------|--------|------|
| Возраст                       |        |      |
| Средний 49,2 (29–71)          |        |      |
| ≤ 50                          | 52     | 57,8 |
| > 50                          | 38     | 42,2 |
| Распространенность            |        |      |
| Операбельный                  | 36     | 40   |
| Местно-распространенный       | 54     | 60   |
| cT                            |        |      |
| T1–2                          | 44     | 48,9 |
| T3–4                          | 46     | 51,1 |
| cN                            |        |      |
| 0                             | 31     | 34   |
| 1                             | 23     | 26   |
| 2                             | 18     | 20   |
| 3                             | 18     | 20   |
| Гистологический подтип        |        |      |
| Инвазивный протоковый         | 89     | 98,9 |
| Метапластический              | 1      | 1,1  |
| Степень злокачественности (G) |        |      |
| 1–2                           | 46     | 51,1 |
| 3                             | 44     | 48,9 |
| BRCA1/2-статус                |        |      |
| BRCA1/2 дикий тип             | 75     | 83,3 |
| BRCA1/2 мутация               | 15     | 16,7 |

Таблица 2. Патоморфологический ответ после завершения химиотерапии.

| Ответ на лечение  | N  | %    |
|-------------------|----|------|
| RCB 0             | 46 | 51,1 |
| RCB 1             | 13 | 14,4 |
| RCB 2             | 20 | 22,2 |
| RCB 3             | 10 | 11,1 |
| Прогрессирование* | 1  | 1,1  |

\* У 1 пациентки с операбельным раком выполнено хирургическое лечение на фоне местного прогрессирования

CD3–CD19+ — в 51 образце, CD4+CD25+ — в 37 образцах, CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>–/low</sup> — в 33 образцах, CD4+CD279+ и CD8+CD279+ — в 39 образцах. С учетом разного характера распределения переменных в сравниваемых группах, все данные представлены в виде медианы (Me), и 25-го и 75-го процентилей (квартилей).

Общее процентное содержание TILs в опухоли оценено у 70 (77,7%) пациенток и составило 3% (мин — 0, max — 27,6%, медиана — 0,8%). Общее содержание TILs в груп-

**Таблица 3. Особенности субпопуляционного состава TILs в первичной опухоли при различной степени выраженности лекарственного патоморфоза.**

| Популяция лимфоцитов                                            | Общий уровень во всей популяции, Ме (квартили), % | RCB 0, Ме (квартили), % | RCB 1–3, Ме (квартили), % | P (U)        |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------|
| CD3+CD4+(Т-хелперы)                                             | 46,7 (37,8–51,6)                                  | 45,6 (34,6–50,9)        | 47,7 (41,6–52,7)          | 0,169        |
| CD3+CD8+(Т-цитотоксические)                                     | 40,5 (32,7–50,3)                                  | 42,4 (32,4–52,3)        | 40,5 (33,1–48,3)          | 0,485        |
| CD4+CD25 <sup>high</sup> CD127 <sup>-low</sup> (Т-регуляторные) | 13,2 (5,8–19,0)                                   | 12,7 (32,4–52,3)        | 14,4 (5,9–17,0)           | 0,901        |
| CD3–CD19+(В-лимфоциты)                                          | 2,1 (0,8–4,6)                                     | 1,6 (0,8–4,5)           | 2,4 (0,6–7,2)             | 0,634        |
| CD3–CD16+CD56+(NK-клетки)                                       | 4,5 (2,1–9,8)                                     | 4,7 (2,8–9,8)           | 3,8 (1,8–9,2)             | 0,341        |
| CD3+CD16+CD56+(NKT-клетки)                                      | 9,3 (5,7–12,7)                                    | 9,9 (7,1–16,9)          | 8,3 (4,6–11,9)            | 0,091        |
| CD4+CD25+(активированные CD4 лимфоциты)                         | 9,9 (7,9–13,3)                                    | 10,9 (7,6–13,4)         | 9,7 (8,3–11,6)            | 0,730        |
| CD4+CD279+(CD4+PD1+)                                            | 12,9 (10,3–22,7)                                  | 13,7 (10,6–27,1)        | 11,8 (10,1–17,1)          | 0,167        |
| CD8+CD279+(CD8+PD1+)                                            | 14,2 (7,9–20,8)                                   | 18,6 (10,5–29,1)        | 12,3 (6,2–14,6)           | <b>0,033</b> |

NK — естественные киллеры

NKT — естественные киллеры (субпопуляция лимфоцитов, экспрессирующих как маркеры NK-клеток, так и Т-клеточные дифференцировочные антигены).

Ме — медиана

пах с полным и неполным патоморфозом статистически не различалось ( $p = 0,271$ ).

С учетом возможного различного содержания TILs в опухоли при операбельном и местнораспространенном РМЖ, был проведен анализ TILs в зависимости от распространенности опухоли. Достоверных различий ни в общем процентном содержании TILs, ни среди изучаемых субпопуляций при операбельном и местнораспространенном неоперабельном РМЖ не выявлено (табл. 4).

При анализе субпопуляционного состава для популяций CD3+CD8+, CD3–CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD3+CD4+, CD3–CD19+, CD4+CD25+, CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-low</sup> и CD4+CD279+ также не было выявлено статистически значимых различий в группах с полным и неполным патоморфозом.

Однако для субпопуляции CD8+CD279+ было выявлено достоверное различие в группах RCB 0 vs RCB I–III ( $p = 0,033$ , критерий Манна–Уитни): так, при полном патоморфологическом ответе медиана CD8+CD279+ составила 18,6% против 12,3% при неполном ( $p = 0,033$ ). При уровне CD8+CD279+ выше медианы (high) частота pCR составила 61,1% против 35% в подгруппе с содержанием CD8+CD279+ менее или равно медиане (low) (табл. 5).

Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий в содержании CD3+CD16+CD56+(NKT-клеток) в группах с полным и неполным патоморфозом ( $p = 0,091$ ), наше внимание привлекли численные различия в медианах: 9,9% и 8,3%, что является значимым для данной миной популяции. При дальнейшем анализе установлено, что при уровне CD3+CD16+CD56+ выше медианы (high)

**Таблица 4. Особенности субпопуляционного состава TILs в первичной опухоли при различной степени распространенности опухолевого процесса.**

| Популяция лимфоцитов                                            | Первично-операбельный, Ме (квартили), % | Местно-распространенный, Ме (квартили), % | P (U) |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------|
| Общее содержание TILs                                           | 0,8 (0,1–5,2)                           | 0,9 (0,4–2,9)                             | 0,650 |
| CD3+CD4+(Т-хелперы)                                             | 46,9 (43,4–56,0)                        | 46,5 (36,0–51,1)                          | 0,281 |
| CD3+CD8+(Т-цитотоксические)                                     | 38,5 (28,0–50,7)                        | 41,9 (34,2–50,0)                          | 0,344 |
| CD4+CD25 <sup>high</sup> CD127 <sup>-low</sup> (Т-регуляторные) | 13,2 (5,8–19,4)                         | 12,9 (5,8–19,1)                           | 0,845 |
| CD3–CD19+(В-лимфоциты)                                          | 1,8 (0,5–5,0)                           | 2,2 (0,9–5,8)                             | 0,430 |
| CD3–CD16+CD56+(NK-клетки)                                       | 4,0 (1,8–10,0)                          | 4,7 (2,5–8,8)                             | 0,665 |
| CD3+CD16+CD56+(NKT-клетки)                                      | 9,2 (6,1–12,3)                          | 9,4 (5,3–13,9)                            | 0,905 |
| CD4+CD25+(активированные CD4 лимфоциты)                         | 10,3 (8,2–14,9)                         | 9,3 (7,7–12,8)                            | 0,298 |
| CD4+CD279+(CD4+PD1+)                                            | 13,3 (10,5–21,3)                        | 12,5 (9,6–23,2)                           | 0,878 |
| CD8+CD279+(CD8+PD1+)                                            | 13,3 (7,9–21,0)                         | 14,5 (7,7–21,6)                           | 0,945 |

NK — естественные киллеры

NKT — естественные киллеры (субпопуляция лимфоцитов, экспрессирующих как маркеры NK-клеток, так и Т-клеточные дифференцировочные антигены).

Ме — медиана

# Собственные исследования

**Таблица 5.** Частота pCR в зависимости от уровня CD8+CD279+.

| ≤ Me       |                | > Me       |                |
|------------|----------------|------------|----------------|
| pCR, n (%) | Non pCR, n (%) | pCR, n (%) | Non pCR, n (%) |
| 7 (35%)    | 13 (65%)       | 11 (61,1%) | 7 (38,9%)      |

Me — медиана

**Таблица 6.** Частота pCR в зависимости от уровня CD3+CD16+CD56+(NKT-клетки)

| ≤ Me       |                | > Me       |                |
|------------|----------------|------------|----------------|
| pCR, n (%) | Non pCR, n (%) | pCR, n (%) | Non pCR, n (%) |
| 10 (35,7%) | 18 (64,3%)     | 17 (63%)   | 10 (37%)       |

Me — медиана

частота pCR составила 63% против 35,7% в подгруппе с содержанием CD3+CD16+CD56+ менее или равно медианы (low) (табл. 6).

При выделении узкой и очень небольшой подгруппы CD8+CD279+ high и CD3+CD16+CD56+ high (n=8) оказалось, что частота полных патоморфологических регрессий в ней составила 87,5% против 27,3% при низких (low) обоих показателях (табл. 7)

Учитывая взаимодействия между NK и NKT-клетками, был проведен анализ частоты морфологических регрессий в зависимости от их уровня (табл. 8). Выявлено, что высокий уровень NKT-клеток ассоциировался с частотой полных морфологических регрессий более 60% независимо от уровня NK, однако различия не достигли статистической значимости (возможно, в связи с небольшим числом наблюдений в сравниваемых подгруппах).

Таким образом, высокий уровень CD8+CD279+PD1+ лимфоцитов (выше медианы) ассоциировался с большей частотой полных патоморфологических регрессий,

**Таблица 9.** Предикторы полного ответа на HAXT.

| Однофакторный анализ |       |        |       |              |
|----------------------|-------|--------|-------|--------------|
| Фактор               | ОР    | 95% ДИ |       | p            |
| T1–2                 | 2,904 | 1,226  | 6,879 | <b>0,015</b> |
| T3–4                 |       |        |       |              |
| N0                   | 2,538 | 1,015  | 6,349 | <b>0,046</b> |
| N+                   |       |        |       |              |
| G1–2                 | 0,955 | 0,416  | 2,193 | 0,913        |
| G3                   |       |        |       |              |
| ≤ 50 лет             | 1,628 | 0,699  | 3,795 | 0,259        |
| > 50 лет             |       |        |       |              |
| Ki67 ≤ 40            | 0,199 | 0,040  | 0,997 | <b>0,050</b> |
| Ki67 > 40            |       |        |       |              |
| CD3+CD16+CD56+ > Me  | 0,071 | 0,006  | 0,881 | <b>0,039</b> |
| CD8+CD279+ > Me      |       |        |       |              |
| CD3+CD16+CD56+ < Me  |       |        |       |              |
| CD8+CD279+ < Me      |       |        |       |              |

**Таблица 7.** Частота pCR в зависимости от уровня CD3+CD16+CD56+/CD8+CD279+(CD8+ PD1+).

| Популяции | Уровень CD8+CD279+(CD8+PD1+) |                    |              |
|-----------|------------------------------|--------------------|--------------|
|           |                              | > Me               | ≤ Me         |
|           | Уровень CD3+CD16+CD56+(NKT)  |                    |              |
|           | > Me                         | <b>7/8 (87,5%)</b> | 4/9 (44,4%)  |
|           | ≤ Me                         | 3/9 (33,3%)        | 3/11 (27,3%) |

Me — медиана

**Таблица 8.** Частота pCR в зависимости от уровня CD3+CD16+CD56+(NK)/CD3+CD16+CD56+(NKT)

| Популяции | Уровень CD3–CD16+CD56+(NK)  |               |              |
|-----------|-----------------------------|---------------|--------------|
|           |                             | > Me          | ≤ Me         |
|           | Уровень CD3+CD16+CD56+(NKT) |               |              |
|           | > Me                        | 10/16 (62,5%) | 7/11 (63,6%) |
|           | ≤ Me                        | 4/11 (36,4%)  | 6/17 (35,3%) |

Me — медиана

а в сравнительно небольшой подгруппе с высоким содержанием CD8+CD279+(high) и CD3+CD16+CD56+(high) полный ответ отмечен в 87,5% случаев.

В однофакторном анализе такие критерии, как стадия T1–2, N0 и CD8+CD279+(high) в комбинации с CD3+CD16+CD56+(high) явились предикторами полного патоморфоза (табл. 9). Многофакторный анализ из-за небольшого числа таких наблюдений провести не удалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было изучено влияние различных субпопуляций TILs на достижение полного патоморфологического ответа на HAXT по поводу ТН РМЖ. Согласно литературным данным, высокий уровень TILs является одним из важнейших предикторов эффективности системной терапии ТН РМЖ (7). В нашем исследовании общее процентное содержание TILs в клеточной взвеси, полученной при биопсии опухоли, не влияло на частоту полных патоморфологических регрессий. По всей видимости, это связано с особенностями используемого нами метода оценки, принципиально отличающегося от стандартной методики. Применение цитофлуориметрии позволило оценить минорные популяции и их влияние на результаты HAXT. Высокая гетерогенность клеток иммунного микроокружения опухоли, межклеточные взаимодействия, в том числе на уровне минорных популяций, обуславливает большое число работ с противоположными результатами при изучении влияния той или иной субпопуляции на прогноз и эффективность лечения. Так, четко не определена прогностическая роль CD8+CD279+PD1+ — лимфоцитов при различных солидных опухолях ввиду крайне небольшого числа научных работ. Было показано, что CD279 PD1+ — протеин, экспрессируемый на Т-лимфоцитах, является одним из ключевых регуляторов, ингибирующих активацию CD8+ Т-клеток, а антитела против CD279 усиливают

опосредованную Т-клетками цитотоксическую функцию (12). Однако остается неясным, выполняет ли CD279 другие функции в гомеостазе Т-клеток или в опосредовании взаимодействий Т-клеток с антигенпрезентирующими клетками. В работе Hu Y. с соавторами было показано, что CD8+CD279+ клетки положительно ассоциируются с безрецидивной выживаемостью у пациентов с ранним колоректальным раком и являются независимым прогностическим фактором (13). В другой ранее опубликованной работе по изучению взаимосвязи субпопуляций TILs и результатов лечения раннего РМЖ различий в уровне CD8+CD279+ в опухоли у пациентов с различной степенью лечебного патоморфоза не выявлено, в том числе при разных подтипах РМЖ (14). В нашем исследовании высокое содержание CD8+CD279+(high) ассоциировалось с увеличением частоты pCR до 61,1% по сравнению с 35% при их низком содержании. Возможно, проведение дозо-интенсивной НАХТ при ТН РМЖ оказывает не только прямое цитотоксическое действие, но и способствует изменению иммунного регулирования за счет «обнажения» опухолеассоциированных антигенов.

НКТ-клетки являются редкой малоизученной субпопуляцией лимфоидного инфильтрата опухоли и участвуют в сложном механизме межклеточных взаимодействий. НКТ-клетки обеспечивают взаимодействие между врожденной и адаптивной иммунной системой, активируют антигенпрезентирующие клетки, вызывают продукцию интерлейкина-12 зрелыми дендритными клетками, способствуя, таким образом, активации Т-лимфоцитов и реализации клеточного иммунного ответа (15). Роль этой субпопуляции в реализа-

ции ответа на лечение четко не определена. В нашем исследовании показано, что высокий уровень CD3+CD16+CD56+ ассоциировался с высокой частотой pCR (63%) против 35,7% в подгруппе с низким содержанием CD3+CD16+CD56+. На частоту полных регрессий при CD3+CD16+CD56+(high) не влияло содержание NK-клеток.

Для популяций CD3+CD8+, CD3–CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD3+CD4+, CD3–CD19+, CD4+CD25+, CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>–/low</sup> и CD4+CD279+ в нашей работе не было выявлено значимых различий в группах с полным и неполным патоморфозом.

При выделении небольшой подгруппы с высоким содержанием CD8+CD279+(high), и CD3+CD16+CD56+(high) pCR отмечен в 87,5% случаев. В доступной литературе нами не найдено данных о клинической значимости взаимодействия данных минорных популяций, что требует дальнейшего изучения, в том числе и при других подтипах РМЖ.

В нашей работе впервые продемонстрирована роль минорных и малоизученных субпопуляций иммунного инфильтрата опухоли ТН РМЖ у пациентов, получивших дозо-интенсивную НАХТ. Представленные данные свидетельствуют о необходимости анализа профиля местных иммунных реакций и субпопуляционного состава TILs в зависимости от молекулярно-генетического подтипа раннего и местно-распространенного РМЖ, так как, по-видимому, именно подтип является определяющим в контексте анализа взаимодействий опухоли и иммунной системы. Для оценки воспроизводимости полученных результатов необходимо дальнейшее изучение и накопление клинического материала.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Максим В. Хорошилов**, врач-онколог отделения химиотерапии №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: maximkhoroshilov@gmail.com

**Елена И. Коваленко**, к. м. н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Елена В. Артамонова**, д. м. н., профессор, заведующая отделением химиотерапии №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедра онкологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

**Татьяна Н. Заботина**, д. б. н., заведующая отделом клинико-лабораторной диагностики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

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

**Ярослав А. Жуликов**, врач-онколог отделения химиотерапии №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Екатерина В. Евдокимова**, врач-онколог отделения химиотерапии №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Александр В. Петровский**, к. м. н., заместитель директора по образовательной деятельности, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения №15, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии, Институт клинической медицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Собственные исследования

**Данила А. Денчик**, к. м. н., научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Игорь К. Воротников**, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Владимир Н. Шолохов**, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Сергей Н. Бердников**, к. м. н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Эсма К. Шоуа**, врач-онколог лаборатории клинической иммунологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Заира Г. Кадагидзе**, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-28-36

**For citation:** Khoroshilov M. V., Kovalenko E. I., Artamonova E. V., Zabolina T. N., Stilidi I. S., Zhulikov Ya. A. et al. Subpopulation structure of tumor-infiltrating lymphocytes in early and locally advanced triple negative breast cancer and its effect on the efficiency of neoadjuvant chemotherapy. Malignant Tumors. 2023 ; 13 (4) : 28–36 (In Russ.).

## SUBPOPULATION STRUCTURE OF TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES IN EARLY AND LOCALLY ADVANCED TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER AND ITS EFFECT ON THE EFFICIENCY OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

M. V. Khoroshilov, E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova, T. N. Zabolina, I. S. Stilidi, Ya. A. Zhulikov, E. V. Evdokimova, A. V. Petrovsky, D. A. Denchik, I. K. Vorotnikov, V. N. Sholokhov, S. N. Berdnikov, E. K. Showa, Z. G. Kadagidze

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

Recent studies have shown that triple-negative breast cancer (TN BC) is characterized by the highest mutational load and immunogenicity compared to other subtypes, as well as the degree of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) infiltration, which play an important role in the development of antitumor immunity and treatment response. A significant disadvantage of the standard immunohistochemical method for determining TILs is the inability to fully assess the subpopulation structure of the immune infiltration, including minor populations.

**Aim:** The evaluation of the subpopulations of breast cancer lymphoid infiltration in patients receiving neoadjuvant chemotherapy (NACT) and its influence on achieving a complete pathomorphological response (pCR = RCB 0).

**Materials and methods:** The study included 90 patients who received NACT in following regimen: AC (doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> + cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>) every 2 weeks, followed by 12 weekly infusions of paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> + carboplatin AUC2. The TILs subpopulations were evaluated in core-biopsy samples prior to the NACT in all patients. The analysis performed by flow cytometry. Clinical and immunological analysis was performed for the following 9 lymphocyte subpopulations: CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-/low</sup>, CD3–CD19+, CD3–CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD4+CD25+, CD8+CD279+, CD4+CD279+.

**Results:** The frequency of pCR was 51,1%. The total TILs content in groups with pCR and non-pCR (RCB 0 vs RCB I–III) did not differ statistically (p = 0.271). The subpopulations analysis for CD3+CD8+, CD3–CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD3+CD4+, CD3–CD19+, CD4+CD25+, CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-/low</sup> and CD4+CD279+ revealed no statistically significant differences between the median values in the groups with pCR and non-pCR. A study of the CD8+CD279+ population showed a higher level of these cells in patients achieved pCR / RCB 0 (median 18,6% vs 12,3% with RCB I–III) (p = 0.033).

With CD8+CD279+ above the median (high, > Me), the pCR frequency was 61% vs 35% in the subgroup with CD8+CD279+ less than or equal to the median (low, ≤Me). Despite the absence of statistically significant differences in the content of CD3+CD16+CD56+(NKT-cells) in groups with pCR and non-pCR ( $p = 0.091$ ), numerical differences in medians were revealed: 9,9% and 8,3%, respectively. At the same time, with CD3+CD16+CD56+(NKT) > Me (high), the pCR frequency was 63% vs 36% in the subgroup with CD3+CD16+CD56+ ≤Me (low). When selecting a narrow subgroup (CD8+CD279+ high and CD3+CD16+CD56+ high), the frequency of pCR was 87,5% vs 27,3% in the group with both low indicators.

**Conclusion:** The high content of CD8+CD279+ and CD3+CD16+CD56+ in the tumor sample before the treatment start was a predictor of high sensitivity to NACT and is associated with a higher frequency of pCR.

**Keywords:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, systemic immunity, tumor-infiltrating lymphocytes, CD8+ PD-1+, NKT, RCB.

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Maksim V. Khoroshilov**, Oncologist, Chemotherapy Department No. 1, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: maximkhoroshilov@gmail.com

**Elena I. Kovalenko**, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Chemotherapy No. 1, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Elena V. Artamonova**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Chemotherapy No. 1, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Department of Oncology, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

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

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

**Yaroslav A. Zhulikov**, Oncologist, Chemotherapy Department No. 1, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Ekaterina V. Evdokimova**, Oncologist, Chemotherapy Department No. 1, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Aleksandr V. Petrovsky**, MD, PhD, Deputy Director, The Head of the Breast Cancer Surgical Department N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate professor in oncology I. M. Sechenov Moscow Medical State University, Moscow, Russia

**Danila A. Denchik**, MD, PhD, Researcher, Oncology Department of Surgical Treatment Methods №15, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Igor K. Vorotnikov**, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher of the Oncology Department of Surgical Treatment Methods №15, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Vladimir N. Sholokhov**, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher of the Department of Ultrasound Diagnostics, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Sergey N. Berdnikov**, MD, PhD, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Esma K. Showa**, Oncologist, Laboratory of Clinical Immunology and Innovative Technologies, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Zaira G. Kadagidze**, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Immunology and Innovative Technologies, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Sep 11;98 (19):10869-74.

Собственные исследования

2. Castrellon AB, Pidhorecky I, Valero V et al. The Role of Carboplatin in the Neoadjuvant Chemotherapy Treatment of Triple Negative Breast Cancer. *Oncol Rev.* 2017 Mar 17;11 (1):324.
3. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015 Jan 1;33 (1):13-21.
4. Spring LM, Fell G, Arfe A et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020 Jun 15;26 (12):2838-2848.
5. O'Meara T. A., Tolaney S. M. Tumor mutational burden as a predictor of immunotherapy response in breast cancer. *Oncotarget.* 2021; 12: 394-400.
6. Артамонова Е. В. Роль иммунофенотипирования опухолевых клеток в диагностике и прогнозе рака молочной железы. Автореферат докт. дисс. – Москва. – 2003.
7. Wang, K. Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer predict the response to chemotherapy and survival outcome: A meta-analysis / K. Wang, J. Xu, T. Zhang et al. // *Oncotarget.* –2016. – Vol. 7, N 28. – P. 44288-44298.
8. Park JH, et al. Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes in patients with early-stage triple-negative breast cancers (TNBC) who did not receive adjuvant chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2019; 30:1941–1949.
9. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018;19 (1):40-50.
10. Loi, S. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: A pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers / S. Loi, D. Drubay, S. Adams et al. // *J. Clin. Oncol.* 2019. – Vol. 37, N 7. – P. 559-569.
11. Goda N, Sasada S, Shigematsu H, Masumoto N, Arihiro K, Nishikawa H, Sakaguchi S, Okada M, Kadoya T. The ratio of CD8+ lymphocytes to tumor-infiltrating suppressive FOXP3 + effector regulatory T cells is associated with treatment response in invasive breast cancer. *Discov Oncol.* 2022 Apr 19;13 (1):27.
12. Liu Y, Gao Y, Hao H, Hou T. CD279 mediates the homeostasis and survival of regulatory T cells by enhancing T cell and macrophage interactions. *FEBS Open Bio.* 2020 Jun;10 (6):1162-1170.
13. Hu Y, Zhao J, Shen Y, Zhang C, Xia Q, Zhang G, Wang B, Wei B, Yu R, Ma J, Guo Y. Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes detected by flow cytometry in colorectal cancer. *Int Immunopharmacol.* 2022 Dec;113 (Pt A): 109286.
14. Заботина Т. Н., Черткова А. И., Борунова А. А., Захарова Е. Н., Шоуа Э. К., Артамонова Е. В., Коваленко Е. И., Хорошилов М. В., Кадагидзе З. Г. Взаимосвязь субпопуляций лимфоцитов больных раком молочной железы с результатами лечения. *Российский биотерапевтический журнал.* 2021;20 (3):25-33.
15. Hermans IF, Silk JD, Gileadi U, Salio M, Mathew B, Ritter G, Schmidt R, Harris AL, Old L, Cerundolo V. NKT cells enhance CD4+ and CD8+ T cell responses to soluble antigen in vivo through direct interaction with dendritic cells. *J Immunol.* 2003 Nov 15;171 (10):5140-7.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-37-45

**Цитирование:** С.В. Осминин, Ф.П. Ветшев, Л.М. Пхакадзе, Г.А. Раджабова, А.И. Салпагарова НИРЕС и РІРАС при раке желудка: методика и сравнение эффективности. Обзор литературы. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (4) : 37–45.

## НИРЕС И РІРАС ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА: МЕТОДИКА И СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.В. Осминин, Ф.П. Ветшев, Л.М. Пхакадзе, Г.А. Раджабова, А.И. Салпагарова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Актуальность:** По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2020 году рак желудка (РЖ) занимал 5-е место по частоте встречаемости и 4-е по частоте смертности в мире среди онкологических заболеваний. Перитонеальные метастазы (ПМ) выявляют у 30% больных местнораспространенным РЖ, а медиана общей выживаемости у пациентов с ПМ составляет 3–6 месяцев без какого-либо лечения и 6–12 месяцев при использовании системной химиотерапии. Доставка соответствующих химиотерапевтических препаратов напрямую в брюшную полость повышает эффективность лечения без тяжелых системных побочных эффектов. Сегодня в мире применяют разнообразные формы внутрибрюшной химиотерапии РЖ.

**Цель:** Оценить эффективность гипертермической внутрибрюшной химиотерапии (НИРЕС) и аэрозольной внутрибрюшной химиотерапии под давлением (РІРАС) в лечении ПМ РЖ.

**Задачи:** Провести обзор актуальных отечественных и зарубежных публикаций, посвященных НИРЕС и РІРАС, сравнить их эффективность.

**Материалы и методы:** Были изучены и проанализированы статьи в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science по ключевым запросам: «рак желудка», «канцероматоз», «перитонеальные метастазы», «НИРЕС», «РІРАС».

**Выводы:** Наилучшие результаты были достигнуты при использовании РІРАС в качестве предоперационной химиотерапии с последующим проведением ЦРХ в сочетании с НИРЕС. Обе процедуры являются перспективными и требуют дальнейшего изучения с проведением многоцентровых рандомизированных проспективных исследований для оценки их лечебного потенциала.

**Ключевые слова:** рак желудка, канцероматоз, перитонеальные метастазы, НИРЕС, РІРАС

### ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2020 году рак желудка (РЖ) занимал 5-е место по частоте встречаемости и 4-е по частоте смертности в мире среди онкологических заболеваний. К сожалению, РЖ обычно диагностируют на поздних стадиях, в результате чего для заболевания характерны относительно невысокие показатели 5-летней выживаемости [2]. Перитонеальные метастазы (ПМ), определяющее неблагоприятный прогноз течения болезни, выявляют у 30% больных местнораспространенным РЖ [3,4]. С момента постановки диагноза медиана общей выживаемости у пациентов с ПМ составляет 3–6 месяцев без какого-либо лечения и 6–12 месяцев при использовании системной химиотерапии [5,6]. Shirao и соавт. провели сравнение различных режимов химиотерапии при РЖ с ПМ: средняя продолжительность жизни в группе непрерывной терапии 5-фторурацилом в монорежиме составила 9,4 месяцев,

в группе терапии 5-фторурацилом и метотрексатом — 10,6 месяцев [7]. Oh и соавт. в своем исследовании показали, что при системной химиотерапии у больных с ПМ РЖ общая выживаемость не превышает 8,4 месяцев [8]. Yamao и соавт. получили данные о том, что после начала системной химиотерапии у 27 из 35 (77%) пациентов отмечалось прогрессирование перитонеального канцероматоза, у двоих эффект отсутствовал через 8 недель от начала ХТ, и отмечено три летальных исхода (один от прогрессирования болезни и два ввиду токсичности и побочных эффектов системной химиотерапии) [9].

Ограниченный эффект системной химиотерапии объясняется фармакокинетическими исследованиями, демонстрирующими, что при системном введении химиотерапевтических препаратов наблюдается их низкая доставка к брюшине, что приводит к низкой перитонеальной концентрации. И, наоборот, доставка соответствующих химиотерапевтических препаратов напрямую в брюшную полость повышает эффективность лечения без тяжелых

**Собственные исследования**

системных побочных эффектов [10]. На сегодня в мире применяют разнообразные формы внутрибрюшной химиотерапии РЖ.

Исторически первая форма регионарной терапии включала сочетание гипертермической внутрибрюшной химиотерапии (HIPEC) и циторедуктивной хирургии (ЦРХ) при местнораспространенном РЖ с ПМ и впервые была описана Koga и соавт. в конце 1980-х годов. Полученные автором результаты свидетельствовали о снижении риска рецидива РЖ и смертности пациентов до 55% и 10% соответственно, однако улучшение показателей выживаемости было незначительным [11]. Это привело к разработке системы, в которой химиотерапевтический раствор вводился в брюшную полость с помощью имплантируемой системы порт/катетер в сочетании с системной химиотерапией, которая была названа комбинированной системной и внутрибрюшинной химиотерапией (NIPS) или двунаправленной химиотерапией. В то время как применение NIPS связано со снижением риска рецидивов, отмечены неоднозначные результаты в отношении эффективности этого подхода. Дальнейшие достижения привели к созданию нового метода лечения — внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIPAC), которая позволила улучшить доставку и проникновение химиотерапевтических препаратов в брюшину, и в настоящее время является предметом интенсивных исследований.

Цель: оценить эффективность различных форм внутрибрюшной химиотерапии в лечении перитонеальных метастазов рака желудка.

Задачи: провести обзор актуальных отечественных и зарубежных публикаций, посвященных гипертермической внутрибрюшной химиотерапии (HIPEC) и аэрозольной внутрибрюшной химиотерапии под давлением (PIPAC) и сравнить эффективность этих методов.

Материалы и методы: при написании литературного обзора мы изучали статьи, находящиеся в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science с использованием следующих ключевых слов: «рак желудка», «канцероматоз», «перитонеальные метастазы», «HIPEC», «PIPAC».

## ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ВНУТРИБРЮШНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ (HIPEC): МЕТОДОЛОГИЯ

HIPEC имеет 3 потенциально эффективных области применения в лечении РЖ: первое — в качестве профилактической меры в ходе оперативного лечения с целью предотвращения перитонеального рецидива у пациентов группы высокого риска; второе — в качестве комплексного лечения больных колоректальным раком после ЦРХ; третье — в качестве паллиативной помощи у пациентов с асцитом на фоне генерализованного рака [12]. Перед проведением HIPEC выполняют ревизию брюшной полости для определения перитонеального индекса рака (peritoneal cancer index — PCI). В настоящее время нет конкретного значения PCI для проведения HIPEC [13].

В дополнение к собственным факторам опухоли (стадия pTN, опухолевая дифференцировка, перинеуральная инвазия и/или перстневидноклеточная опухоль) двумя наиболее важными прогностическими факторами для пациентов с диагнозом РЖ и ПМ являются перитонеальный индекс рака и возможность достижения полной циторедукции согласно шкале полноты циторедукции (CCS-0) [14]. Оба данных фактора (PCI и CCS) взаимосвязаны, так как оценка PCI важна для отбора пациентов для ЦРХ с HIPEC.

В основе метода HIPEC лежит введение растворов химиопрепаратов, нагретых до желаемой температуры в диапазоне 41,5–43°C (в зависимости от исследования и типа препарата) в брюшную полость с созданием экспозиции в течение 30–120 минут [15]. Для внутрибрюшного введения применяются такие химиотерапевтические препараты, как цисплатин, митомицин С, оксалиплатин, лейковорин, паклитаксел [16]. HIPEC может выполняться открытым и закрытым способами [17].

При закрытой технике выполнения HIPEC лапаротомную рану временно ушивают, чтобы создать закрытую систему для инфузии химиотерапии в брюшную полость. При проведении HIPEC открытым методом (типа «колизей») постоянные манипуляции с перфузором обеспечивают однородное распределение нагретых химиопрепаратов в брюшной полости. Для проведения данной процедуры используются двойные перчатки длиной до локтя, защитные очки и непроницаемый халат [18]. К недостаткам открытой методики относятся рассеивание тепла и риск воздействия химиотерапевтических агентов на персонал с возможными токсическими эффектами [19].

В литературе описаны такие осложнения HIPEC, как несостоятельность анастомозов (от 1,7% до 3,3%), перфорация кишки (1,4–2,8%), кишечная непроходимость (2,6–3,5%), миелосупрессия (2,9–6,3%) [20–23].

Лечение ПК претерпело кардинальные изменения с развитием хирургических методов и системной терапии в лечении рака. Операция с последующей HIPEC значительно повлияла на результаты лечения [24]. Синергические эффекты ЦРХ и HIPEC являются основными преимуществами комбинированного подхода в лечении ПК [25].

Prabhu и соавт. в 2022 году провели рандомизированное контролируемое исследование, в которое вошли 80 пациентов с местнораспространенным РЖ. Пациенты были разделены на две группы: профилактическая группа HIPEC (пациентам выполняли гастрэктомию с D2-лимфаденэктомией + интраоперационную HIPEC с цисплатином 50 мг/м<sup>2</sup> в течение 60 мин) и контрольная группа (пациентам проводили только гастрэктомию с D2-лимфаденэктомией). В группе HIPEC наблюдали значительно лучшую 3-летнюю выживаемость (93% против 65%,  $p = 0,005$ ) и более низкую частоту перитонеальных рецидивов (3% против 23%,  $p < 0,05$ ) [26].

Исследование CYTO-CHIP (ЦРХ изолировано в сравнении с ЦРХ в комбинации с гипертермической внутрибрюшинной терапией), проведенное во Франции и Германии, представляет собой обсервационное ис-

## Собственные исследования

следование пациентов с РЖ с ограниченным количеством ПМ [27]. Пациенты с гистологически-подтвержденными ПМ и/или положительной перитонеальной цитологией и/или метастазами в яичниках, перенесшие операцию R0/1 по поводу РЖ, были включены в работу. Всего в анализ было включено 277 пациентов; 180 подверглись ЦРХ и HIPEC и 97 только CRS. Медиана общей выживаемости составила 18,8 против 12,1 месяцев в группе ЦРХ + HIPEC по сравнению с группами, получавшими только CRS, соответственно; с показателями 3- и 5-летней выживаемости 26,2% и 19,9% по сравнению с 10,8% и 6,4%, а показатели 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости составили 20,4% и 17,1% против 5,9% и 3,8% ( $p = 0,001$ ) соответственно. Не было отмечено существенных различий между двумя группами в отношении смертности за 90 дней (7,4% против 10,1%,  $p = 0,820$ ) или частоты серьезных осложнений (53,7% против 55,3%,  $p = 0,496$ ). Результаты исследования подтверждают преимущество HIPEC в дополнение к ЦРХ в улучшении, как выживаемости, так и рисков рецидива у пациентов с ограниченными ПМ при РЖ. Glehen и соавт. провели мета-анализ результатов лечения 159 пациентов с ПМ при РЖ, получившим ЦРХ и HIPEC [28]. Медиана общей выживаемости составила 9,2 месяца (1-, 3- и 5-летняя выживаемость 43%, 18% и 13% соответственно), но при этом медиана составила 15 месяцев в случае проведения полной ЦРХ (CCS-0). Не было пациентов с PCI выше 19, которые прожили более 6 месяцев, и ни один пациент с PCI > 12 не прожил более 3 лет, поэтому больным с PCI > 12 не рекомендовали лечение CRS и HIPEC, поскольку не наблюдалось повышения общей и безрецидивной выживаемости. Chia и соавт. опубликовали в 2016 году анализ результатов лечения 81 пациента; все получали полную CRS (CCS-0 или CCS-1) и HIPEC. Пациенты с перитонеальным раковым индексом < 7 имели медиану общей выживаемости 26,4 месяца против 10,9 месяцев у пациентов с PCI  $\geq 7$  [29].

## ВНУТРИБРЮШНАЯ АЭРОЗОЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ (PIPAC): МЕТОДОЛОГИЯ

Диагностическая лапароскопия с целью стадирования опухолевого процесса стала стандартом в лечении больных РЖ [30]. Взяв на вооружение преимущества лапароскопических операций, почти двадцать лет назад группа ученых из Германии и Швейцарии разработала устройство, подходящее для миниинвазивных хирургических вмешательств, позволяющее распылять химиотерапевтический препарат в условиях карбоксиперитонеума, создавая тем самым «лечебный пневмоперитонеум» [31].

Продолжая развивать данное направление, используя технику для лапароскопических вмешательств, а также возможность управления давлением, температурой и другими факторами среды, создаваемыми в брюшной полости, ученые из университетского госпиталя Луизианы (США) в ноябре 2011 разработали новый метод доставки химиоте-

рапевтического вещества — внутрибрюшную аэрозольную химиотерапию под давлением (Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy — PIPAC) [32].

PIPAC осуществляется в ходе лапароскопии в операционной с ламинарным потоком воздуха. На первом этапе процедуры накладывают нормотермический карбоксиперитонеум с давлением 12 мм рт. ст. Цитотоксический раствор (около 10–20% от обычной системной дозы) распыляют с помощью микронасоса в брюшную полость и выдерживают в течение 30 мин. Затем аэрозоль удаляется через закрытую систему всасывания. Применение в виде аэрозоля позволяет относительно равномерно распределить вещество. Повышенное давление (12 мм рт. ст.) обеспечивает более глубокое проникновение в ткани [33]. PIPAC можно проводить изолированно либо после системного введения фторурацила. В литературе описана схема из 2 препаратов, используемых при РЖ с перитонеальными метастазами — цисплатина в сочетании с доксорубицином [16,34].

В частности, в доклиническом исследовании было обнаружено, что опухоли желудка и яичников более чувствительны к цисплатину и доксорубину в условиях PIPAC [34]. Три цикла PIPAC назначаются с интервалом в 6–8 недель, при этом можно увеличивать количество циклов, если есть необходимость. Сопутствующее системное лечение возможно с большинством используемых схем, включая FOLFOX, FOLFIRI, FLOT и EOX [35].

Исследования показали, что при аэрозольном введении в условиях карбоксиперитонеума химиотерапевтический препарат лучше доставляется к тканям, нежели при обычном внутриволостном введении, так как происходит его более равномерное распределение, а также более глубокое его проникновение непосредственно в опухолевые ткани [36]. При PIPAC используют низкие дозы цисплатина и доксорубина (10% от дозы используемой при HIPEC), что позволяет снизить системную токсичность процедуры [37,38].

Таким образом, PIPAC обладает следующими преимуществами: 1) равномерное распределение и глубокое проникновение химиопрепарата; 2) аэрозоль хорошо проникает в ткани, за счет этого дозировка химиотерапевтического препарата минимальна; 3) низкий риск развития побочных эффектов из-за наличия гематоперитонеального барьера (поскольку системная ХТ плохо проникает из крови в мезотелий, то и химиопрепараты из брюшины будут плохо проникать в кровь); 4) процедуру можно проводить одновременно с системной ХТ; 5) в виду того, что аэрозоль фильтруется и удаляется через закрытую систему отвода воздуха, риск ингаляционного отравления цитостатическими препаратами минимален [39–42].

Основной сложностью при проведении PIPAC, как ни странно, является возможность адекватного доступа в брюшную полость, для создания карбоксиперитонеума. В 17% наблюдений процедуру приходится прекращать, поскольку брюшная полость недоступна из-за обширных спаек и/или крупных опухолевых обра-

## Собственные исследования

зований. При повторных хирургических вмешательствах число наблюдений, когда невозможно выполнить лапароскопию, достигает 35% [41–43].

**СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ: HIPEC ПРОТИВ PIPAC**

**Распределение лекарственного вещества.** В 2020 году в International Journal of Hyperthermia было опубликовано исследование, целью которого было изучить, при каком методе происходит лучшее перитонеальное распределение цисплатина у свиней: HIPEC с цисплатином (70 мг/м<sup>2</sup>) при 43°C в течение 60 минут или PIPAC с цисплатином (7,5 мг/м<sup>2</sup>) в течение 30 минут. В дозах, используемых в клинической практике, HIPEC гарантировал более высокий перитонеальный уровень поглощения цисплатина, чем PIPAC, что в целом логично, учитывая дозировки, используемые при использовании HIPEC. В обоих случаях пространственное распределение препарата было неоднородным, с «горячими точками», близкими от места начала введения. Тем не менее, учитывая соотношение дозировок цисплатина, PIPAC показал себя более выгодным методом конкретно при распределении химиотерапевтических препаратов и затрат на лечение [44].

В работе 2019 года, проведенной на свинных моделях, также при сравнении тех же двух методик, но уже с оксалиплатином, было показано, что гомогенность перераспределения лекарственного средства (определяемая путем сравнения концентрации оксалиплатина в париетальной и висцеральной брюшине) была лучше после PIPAC (соотношение 11,5), чем после HIPEC (соотношение 17,6) [45].

**Качество жизни.** Систематический обзор и мета-анализ 2022 года, в котором сравнивали качество жизни пациентов после проведения PIPAC и CRS-HIPEC при раке желудка и яичников, показал, что PIPAC лучше переносится и обеспечивает лучшее снижение симптомов, имеет минимальные побочные эффекты (редко кишечная непроходимость, абдоминальная боль), поэтому является хорошим вариантом при оказании паллиативной помощи [46].

В другой статье немецкие коллеги также проанализировали качество жизни таких больных и пришли к выводу, что пациентам, прошедшим хотя бы 2 цикла PIPAC, стало лучше с точки зрения контроля симптомов жалоб, связанных с канцероматозом брюшины (63,3% отсутствие боли, 60% контроль асцита, 45,5% улучшение желудочно-кишечных симптомов). У 64,5% пациентов удалось снизить ИПК в среднем на 4 балла, что позволило сделать вывод о возможности PIPAC в качестве неoadъювантной ХТ [41].

**Клинический эффект.** В 2019 году был проведен систематический обзор, опубликованный в журнале Lancet. Клинический ответ на PIPAC для больных РЖ с перитонеальными метастазами составлял от 50% до 91%, медиана выживаемости 8,4–15,4 месяцев [34]. Значительным минусом PIPAC, по мнению авторов, является то, что этот метод не предназначен для элиминации свободных опухолевых клеток: из-за отсутствия резекционного этапа операции

всегда присутствуют макроскопически видимые опухолевые образования разных размеров [39]. В этой связи было высказано предположение, что PIPAC можно использовать в качестве неoadъювантного лечения в тех случаях, когда у пациентов высокий ИПК и нельзя выполнить циторедуктивную операцию в сочетании с HIPEC. Girshally и соавт. провели ретроспективное исследование, которое показало возможность неoadъювантной PIPAC и ЦРХ + HIPEC. В нем участвовали 406 пациентов с различными первичными опухолями и обширным канцероматозом брюшины, которые не рассматривались в качестве кандидатов для HIPEC. Из них 21 пациенту была назначена ЦРХ и HIPEC. У 12 больных был низкий ИПК, а у оставшихся 9 пациентов средний ИПК был 14,3, поэтому авторы решили провести повторную PIPAC (3,5 ± 0,9 циклов). Была продемонстрирована значительная регрессия заболевания в среднем после 3,5 циклов PIPAC, и в конечном итоге больные смогли пройти ЦРХ с HIPEC [47].

Авторы пришли к заключению, что у некоторых пациентов после 4 циклов PIPAC, для завершения которых требуется 5–6 месяцев, диффузные перитонеальные метастазы могут трансформироваться в локализованное заболевание. Такая находка также наблюдалась и в исследовании Alyami и соавт., в котором 6 из 42 пациентов с исходно нерезектабельным заболеванием (средний ИПК 13) прошли 3 цикла PIPAC с понижением ИПК до 3 и успешно прошли CRS + HIPEC [48]. С появлением PIPAC даже пациенты с диффузным поражением брюшины могут стать подходящими для R0-резекции, если отмечается хороший ответ на PIPAC, чередующийся с системной химиотерапией [49–50].

Таким образом, пациенты, которым невозможно выполнить резекцию R0/1 ни до, ни после какой-либо формы неoadъювантного лечения, могут быть рассмотрены как кандидаты для проведения PIPAC.

**Профилактика и паллиативное лечение.** У многих пациентов с РЖ и нерезектабельными ПМ может развиться злокачественный асцит с такими симптомами как боль в животе, одышка, быстрая утомляемость. Поэтому лапароскопическая HIPEC может являться для них одним из вариантов лечения. Facchiano и соавт. в 2012 году опубликовали систематический обзор, в котором было рассмотрено 8 исследований. Среди них показания к паллиативной лапароскопической HIPEC имелись у 76 пациентов из 183. Они сообщили о 95% успехе в контроле асцита с частотой 7% малых (Clavien-Dindo < 3) осложнений, которые не потребовали дополнительного хирургического вмешательства на фоне полного отсутствия тяжелых осложнений: раневые инфекции, подавление функции красного костного мозга I–II степени, замедленное опорожнение желудка, транзиторная гипонатриемия, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тонкокишечная непроходимость и обезвоживание [51].

Alyami и соавт. провели ретроспективный анализ проспективной базы данных больных нерезектабельным РЖ с ПМ, которым выполняли PIPAC: лечение цисплати-

## Собственные исследования

ном 7,5 мг/м<sup>2</sup> и доксорубицином 1,5 мг/м<sup>2</sup> проводили в течение 30 минут с интервалом в 6 недель. Первичными конечными точками исследования были общая выживаемость и послеоперационные нежелательные явления. Исследователи провели 163 сеанса PIPAC 42 больным. Перстневидно-клеточный рак наблюдали у 33 (78,6%) пациентов. Всем больным системную химиотерапию чередовали с PIPAC. Два пациента (4,7%) умерли в течение 30 дней после PIPAC. Общая выживаемость составила 19,1 месяца. Шесть (14,3%) пациентов стали операбельными в процессе лечения и перенесли операцию в виде CRS и HIPEC. Авторы пришли к выводам, что PIPAC с низкими дозами цисплатина и доксорубицина безопасна и осуществима в сочетании с системной ХТ ПМ РЖ, а данные о выживаемости обнадеживают и оправдывают дальнейшие клинические исследования метода [35].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перитонеальные метастазы — это осложнение РЖ, наличие которых исключает возможность первичного хирургического лечения. Поэтому разработка и внедрение новых, а также совершенствование уже существующих методов воздействия на ПМ является очень важной и актуальной задачей. ЦРХ + HIPEC и PIPAC — два относительно

новых и передовых метода, каждый из которых обладает относительными преимуществами и недостатками. Тем не менее, в настоящее время основным методом лечения больных с перитонеальным кацероматозом остается системная химиотерапия. Мы постарались собрать и проанализировать наиболее современные данные по применению обеих методик. Среди онкологов и их пациентов очень высоки ожидания от применения PIPAC, особенно от его использования в качестве неoadъювантного лечения. Однако, учитывая высокую стоимость, нельзя однозначно сказать, что PIPAC лучше, чем лапароскопический вариант HIPEC. Изучив публикации, посвященные результатам применения двух методик, а также данные по их сравнению, мы пришли к выводу, что на сегодня оптимальным решением является сочетание обоих методов. Так, наилучшие результаты были достигнуты при использовании PIPAC в качестве предоперационной химиотерапии, с последующим проведением ЦРХ в сочетании с HIPEC. Обе процедуры являются перспективными и требуют дальнейшего изучения с проведением многоцентровых рандомизированных проспективных исследований для оценки их истинного потенциала в лечении больных РЖ с ПМ.

**Конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сергей В. Осминин**, к. м. н., врач-онколог, доцент кафедры факультетской хирургии № 1, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Федор П. Ветшев**, д. м. н., врач-онколог, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ «ВО Первый МГУМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Леон М. Пхакадзе**, студент, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГУМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Галимат А. Раджабова**, студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ «ВО Первый МГУМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Амина И. Салпагарова**, студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ «ВО Первый МГУМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-37-45

**For citation:** S. V. Osminin, F. P. Vetshev, L. M. Phakadze, G. A. Radzhabova, A. I. Salpagarova. HIPEC and PIPAC for gastric cancer: technique and comparison of efficacy. Literature review. Malignant Tumors. 2023 ; 13 (4) : 37–45 (In Russ.).

## 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

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

## Собственные исследования

**Background:** According to the World Health Organization (WHO) data, gastric cancer (GC) was the 5th most common cancer and the 4th leading cause of cancer death worldwide in 2020. Peritoneal metastases (PM) are associated with a poor prognosis and detected in 30% of patients with locally advanced GC; the median overall survival in patients with PM is 3–6 months without any treatment and 6–12 months with the use of systemic chemotherapy. Delivery of appropriate chemotherapeutic drugs directly into the abdominal cavity increases the effectiveness of treatment without severe systemic side effects. Today, various forms of intra-abdominal chemotherapy of PM are used in the world.

**Aim:** To evaluate the efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and aerosol intraperitoneal pressure chemotherapy (PIPAC) in the treatment of GC PM.

**Purposes:** To review current domestic and foreign publications on HIPEC and PIPAC, to compare their efficacy.

**Materials and methods:** Articles in PubMed, Scopus, Web of Science databases were studied and analyzed for the key queries: “stomach cancer”, “carcinomatosis”, “peritoneal metastases”, “HIPEC”, “PIPAC”.

**Conclusions:** The best results were achieved when using PIPAC as preoperative chemotherapy, followed by cytoreductive surgery in combination with HIPEC. Both procedures are promising and require further study with multicenter randomized prospective trials to assess their therapeutic potential.

**Keywords:** gastric cancer, carcinomatosis, peritoneal metastases, HIPEC, PIPAC

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Sergey V. Osminin**, MD, PhD, Oncologist, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Fedor P. Vetshev**, MD, PhD, DSc, Oncologist, Head of the Department of Faculty Surgery No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Leon M. Phakadze**, Student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Galimat A. Radzhabova**, Student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Amina I. Salpagarova**, Student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality Worldwide for 36 cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 ; 71 (3) : 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Li Y, Feng A, Zheng S, Chen C, Lyu J. Recent Estimates and Predictions of 5-Year Survival in Patients with Gastric Cancer: A Model-Based Period Analysis. *Cancer Control.* 2022 Jan-Dec ; 29 : 10732748221099227. doi: 10.1177/10732748221099227. PMID : 35499497.
3. Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier. *Cancer Treat Res* 1996 ; 82 : 53–63. CROSSREF. doi: 10.1007/978-1-4613-1247-5\_4.
4. Yonemura, Y., Canbay, E., Li, Y., Cocolini, F., Glehen, O., Sugarbaker, P. H., ... Mahtem, H. (2016). A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 42 (8), 1123–1131. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.016.
5. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000 ; 88 : 358–363. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88 : 2 < 358 :: aid-cnrcr16 > 3.0. co ; 2-o.
6. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989 ; 63 : 364–367. doi: 10.1002 / 1097-0142 (19890115) 63 : 2 < 364 :: aid-cnrcr2820630228 > 3.0. co ; 2-v.
7. Shirao K, Boku N, Yamada Y, Yamaguchi K, Doi T, Goto M, et al. Randomized Phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106). *Jpn J Clin Oncol* 2013 ; 43 : 972–980. doi: 10.1093/jjco/hyt114.
8. Oh SY, Kwon HC, Lee S, Lee DM, Yoo HS, Kim SH, et al. A Phase II study of oxaliplatin with low-dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modified FOLFOX-4) for gastric cancer patients with malignant ascites. *Jpn J Clin Oncol* 2007 ; 37 : 930–935. doi: 10.1093/jjco/hym131. PMID : 18211984.

9. Yamao, T. ; Shimada, Y. ; Shirao, K. ; Ohtsu, A. ; Ikeda, N. ; Hyodo, I. ; Saito, H. ; Iwase, H. ; Tamura, T. ; Yamamoto, S. ; et al. Phase II Study of Sequential Methotrexate and 5-Fluorouracil Chemotherapy against Peritoneally Disseminated Gastric Cancer with Malignant Ascites: A Report from the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG 9603 Trial. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2004, 34, 316–322. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].
10. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978 ; 62 : 1–11.
11. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Murakami A, Wakatsuki T. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer* 1988 ; 61 (2) : 232e7. doi: 10.1002/1097-0142(19880115)61:2<232::aid-cnrcr2820610205>3.0.co;2-u.
12. Seshadri RA, Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 21 ; 22 (3) : 1114–30. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1114. PMID : 26811651 ; PMCID : PMC4716024.
13. Wu Y, Zheng X, Sun C, Wang S, Ding S, Wu M, Zhang J, Wang B, Xue L, Yang L, Tian Y, Xie Y. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer based on laboratory tests is safe: a single Chinese center analysis. *BMC Surg.* 2022 Sep 18 ; 22 (1) : 342. doi: 10.1186/s12893-022-01795-6. PMID : 36115993 ; PMCID : PMC9482732.
14. Prabhu A, Mishra D, Brandl A and Yonemura Y (2022) Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis—A Comprehensive Review of Current Intraperitoneal Treatment Modalities. *Front. Oncol.* 12 : 864647. doi: 10.3389/fonc.2022.864647.
15. Filis P, Kanellopoulou A, Gogadis A, Filis N, Kamposioras K, Kapoulitsa F, Mauri D. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for management of gastrointestinal and biliary tract malignancies: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Gastroenterol.* 2023 Jan-Feb ; 36 (1) : 87–96. doi: 10.20524/aog.2023.0758. Epub 2022 Nov 15. PMID : 36593815 ; PMCID : PMC9756031.
16. Sun BJ, Lee B. Review of Regional Therapies for Gastric Cancer with Peritoneal Metastases. *Cancers (Basel).* 2022 Jan 23 ; 14 (3) : 570. doi: 10.3390/cancers14030570. PMID : 35158837 ; PMCID : PMC8833629.
17. Gronau F, Feldbruegge L, Oberwittler F, Gonzalez-Moreno S, Villeneuve L, Eveno C, Glehen O, Kusamura S, Rau B. HIPEC in Peritoneal Metastasis of Gastric Origin: A Systematic Review of Regimens and Techniques. *J Clin Med.* 2022 Mar 7 ; 11 (5) : 1456. doi: 10.3390/jcm11051456. PMID : 35268546 ; PMCID : PMC8911234.
18. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol.* 2010 Feb 15 ; 2 (2) : 68–75. doi: 10.4251/wjgo.v2.i2.68. PMID : 21160924 ; PMCID : PMC2999165.
19. Halkia E, Tsochrinis A, Vassiliadou DT, Pavlakou A, Vaxevanidou A, Datsis A, Efsthathiou E, Spiliotis J. Peritoneal carcinomatosis: intraoperative parameters in open (coliseum) versus closed abdomen HIPEC. *Int J Surg Oncol.* 2015 ; 2015 : 610597. doi: 10.1155/2015/610597. Epub 2015 Feb 15. PMID : 25785194 ; PMCID : PMC4345051.
20. Seshadri RA, Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 21 ; 22 (3) : 1114–30. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1114. PMID : 26811651 ; PMCID : PMC4716024.
21. Sun J, Song Y, Wang Z, Gao P, Chen X, Xu Y, Liang J, Xu H. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer.* 2012 ; 12 : 526. doi: 10.1186/1471-2407-12-526.
22. Mi DH, Li Z, Yang KH, Cao N, Lethaby A, Tian JH, Santesso N, Ma B, Chen YL, Liu YL. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Hyperthermia.* 2013 ; 29 : 156–167. doi: 10.3109/02656736.2013.768359.
23. Markovich V. A., Tuzikov S. A., Rodionov E. O., Popova N. O., Tsyganov M. M., Miller S. V., Podolko D. V., Tsydenova I. A., Ibragimova M. K., Litviakov N. V. Combined modality treatment of patients with stage IV gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology.* 2023 ; 22 (1) : 24–34. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-24-34.
24. Neuwirth MG, Alexander HR, Karakousis GC. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.106. PMID : 26941981 ; PMCID : PMC4754315.
25. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2011 Jun ; 18 (6) : 1575–81. doi: 10.1245/s10434-011-1631-5. Epub 2011 Mar 23. PMID : 21431408 ; PMCID : PMC3087875.
26. Prabhu A, Mishra D, Brandl A and Yonemura Y (2022) Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis—A Comprehensive Review of Current Intraperitoneal Treatment Modalities. *Front. Oncol.* 12 : 864647. doi: 10.3389/fonc.2022.864647.
27. Bonnot P-E, Piessen G, Kepenekian V, Decullier E, Pocard M, Meunier B, et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP Study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol* (2019) 37 (23) : 2028–40. doi: 10.1200/jco.18.01688.

## Собственные исследования

28. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010 ; 17 : 2370–7. doi: 10.1245/s10434-010-1039-7.
29. Chia CS, You B, Decullier E, et al. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol* 2016 ; 23 : 1971–9. doi: 10.1245/s10434-015-5081-3. Epub 2016 Jan 11. PMID : 26753751.
30. Garg, P. K. ; Jara, M. ; Alberto, M. ; Rau, B. The role of Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy in the management of gastric cancer: A systematic review. *Pleura Peritoneum*, 2019. doi: 10.1515/pp-2018-0127.
31. Van Cutsem, E. ; Cervantes, A. ; Adam, R. ; Sobrero, A. ; Van Krieken, J. H. ; Aderka, D. ; Aranda Aguilar, E. ; Bardelli, A. ; Benson, A. ; Bodoky, G. ; et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.*, 2016. doi: 10.1093/annonc/mdw235.
32. M. Hubner, F. Grass, H. Teixeira-Farinha, B. Pache, P. Mathevet, N. Demartines. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy- Practical aspects. *European Journal of Surgery Oncology*, 2017. doi: 10.1016/j.ejso.2017.03.019. Epub 2017 Apr 8. PMID : 28431896.
33. Solass, W. ; Kerb, R. ; Mürdter, T. ; Giger-Pabst, U. ; Strumberg, D. ; Tempfer, C. ; Zieren, J. ; Schwab, M. ; Reymond, M. A. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: First evidence for efficacy. *Ann. Surg. Oncol.* 2014. doi: 10.1245/s10434-013-3213-1.
34. De Simone, M. ; Vaira, M. ; Argenziano, M. ; Berchialla, P. ; Pisacane, A. ; Cinquegrana, A. ; Cavalli, R. ; Borsano, A. ; Robella, M. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Oxaliplatin, Cisplatin, and Doxorubicin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Clinical Trial. *Biomedicines*, 2020. doi : 10.3390 / biomedicines8050102.
35. Alyami, Mohammad & Bonnot, Pierre-Emmanuel & Mercier, Frederic & Laplace, Nathalie & Villeneuve, Laurent & Passot, Guillaume & Bakrin, Naoual & Kepenekian, Vahan & Glehen, Olivier. (2020). Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 47. 10.1016 / j. ejso. 2020.05.021.
36. Solass, W. ; Kerb, R. ; Mürdter, T. ; Giger-Pabst, U. ; Strumberg, D. ; Tempfer, C. ; Zieren, J. ; Schwab, M. ; Reymond, M. A. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: First evidence for efficacy. *Ann. Surg. Oncol.* 2014. doi:10.1245/s10434-013-3213-1.
37. Reymond MA, Solass W. PIPAC: Pressurized Intraperitoneal aerosol chemotherapy — cancer under pressure. *Walter de Gruyter GmbH & Co KG* ; 2014. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2995-9>.
38. Khomyakov V. M., Ryabov A. B., Kolobaev I. V., Bolotina L. V., Utkina A. B., Sobolev D. D., Kuznetsova O. S., Kaprin A. D. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy combined with system chemotherapy – a new approach to treatment of gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology*. 2020 ; 19 (4) : 49–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-49-58.
39. Solass, W. ; Kerb, R. ; Mürdter, T. ; Giger-Pabst, U. ; Strumberg, D. ; Tempfer, C. ; Zieren, J. ; Schwab, M. ; Reymond, M. A. Intraperitoneal Chemotherapy of Peritoneal Carcinomatosis Using Pressurized Aerosol as an Alternative to Liquid Solution: First Evidence for Efficacy. *Ann Surg Oncol* (2014) 21 : 553–559, doi:10.1245/s10434-013-3213-1.
40. Weinreich, J. ; Struller, F. ; Sautkin, I. ; Giushvili, S. ; Reymond, M. ; Konigsrainer, A. ; Schott, T. Chemosensitivity of various peritoneal cancer cell lines to HIPEC and PIPAC: Comparison of an experimental duplex drug to standard drug regimens in vitro. *Investig. New Drugs* 2018. doi: 10.1007/s10637-018-0641-6.
41. Leebmann, H., & Piso, P. (2018). PIPAC und HIPEC – konkurrierende oder ergänzende Therapieverfahren bei peritonealen Metastasen. *Der Chirurg*. doi: 10.1007/s00104-018-0666-6.
42. Oyais, A., Solass, W., Zieren, J., Reymond, M., & Giger-Pabst, U. (2014). Arbeitssicherheitsaspekte der intraperitonealen Druck-Aerosol-Chemotherapie (PIPAC): Bestätigung der Unbedenklichkeit. *Zentralblatt Für Chirurgie - Zeitschrift Für Allgemeine, Viszeral-, Thorax- Und Gefäßchirurgie*, 141 (04), 421–424. doi: 10.1055/s-0033-1350909.
43. Hübner, M., Teixeira Farinha, H., Grass, F., Wolfer, A., Mathevet, P., Hahnloser, D., & Demartines, N. (2017). Feasibility and Safety of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology Research and Practice*, 2017, 1–7. doi: 10.1155/2017/6852749.
44. Axel Davigo, Guillaume Passot, Olivia Vassal, Muriel Bost, Clément Tavernier, Evelyne Decullier, Naoual Bakrin, Mohammad Alyami, Jeanne-Marie Bonnet, Vanessa Louzier, Christian Paquet, Bernard Allaouchiche, Olivier Glehen & Vahan Kepenekian (2020) PIPAC versus HIPEC: cisplatin spatial distribution and diffusion in a swine model, *International Journal of Hyperthermia*, 37 : 1, 144–150, DOI: 10.1080/02656736.2019.1704891.
45. Urs Giger-Pabst, MD, Petru Bucur, MD, PhD, Sébastien Roger, PhD, Thomas Albert Falkenstein, MD, Nicolas Tabchouri, MD, Alain Le Pape, PhD, Stéphanie Lerondel, PhD, Cedric Demtroder, MD, Ephrem Salame, MD, PhD, and Mehdi Ouaiissi, MD, PhD. Comparison of Tissue and Blood Concentrations of Oxaliplatin Administered by Different Modalities of Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 2019 doi.org/10.1245/s10434-019-07695-z.

46. Li, Zhenyue, Wong, Louis Choon Kit, Sultana, Rehena, Lim, Hui Jun, Tan, Joey Wee-Shan, Tan, QiuXuan, Wong, Jolene Si Min, Chia, ClaramaeShulyn and Ong, Chin-Ann Johnny. "A systematic review on quality of life (QoL) of patients with peritoneal metastasis (PM) who underwent pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) " *Pleura and Peritoneum*, vol. 7, no. 2, 2022, pp. 39–49. <https://doi.org/10.1515/pp-2021-0154>.
47. Girshally, R. ; Demtröder, C. ; Albayrak, N. ; Zieren, J. ; Tempfer, C. ; Reymond, M. A. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J. Surg. Oncol.* 2016, 14, 253.
48. Alyami, M. ; Bonnot, P. E. ; Mercier, F. ; Laplace, N. ; Villeneuve, L. ; Passot, G. ; Bakrin, N. ; Kepenekian, V. ; Glehen, O. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO* 2020, 47, 123–127.
49. Alyami M, Bonnot PE, Mercier F, Laplace N, Villeneuve L, Passot G, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for Unresectable Peritoneal Metastasis From Gastric Cancer. *Eur J Surg Oncol* (2021) 47 (1) : 123–7. doi: 10.1016/j.ejso.2020.05.021.
50. Bonnot PE, Rabel T, Lintis A, Laplace N, Bakrin N, Kepenekian V, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) Associated to Systemic Chemotherapy for Gastric Cancer With Diffuse Peritoneal Metastases in a Palliative Setting. *J Clin Oncol* (2020) 38, Issue 15 suppl. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl. e16538.
51. Facchiano, E., Risio, D., Kianmanesh, R., & Msika, S. (2012). Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Indications, Aims, and Results: A Systematic Review of the Literature. *Annals of Surgical Oncology*, 19 (9), 2946–2950. doi: 10.1245/s10434-012-2360-0.

## Собственные исследования

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-46-59

**Цитирование:** Тихомирова Т. Е., Тюляндина А. С., Румянцев А. А., Израелян Э. Р., Кекеева Т. В., Ведрова О. В. и соавт. Brca-ассоциированный рак яичников в российской популяции пациенток. Анализ неинтервенционного исследования OVATAR. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #4, стр. 46–59.

## BRCA-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОК. АНАЛИЗ НЕИНТЕРВЕНЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ OVATAR

Т.Е. Тихомирова<sup>1</sup>, А.С. Тюляндина<sup>1, 2</sup>, А.А. Румянцев<sup>1</sup>, Э.Р. Израелян<sup>1</sup>, Т.В. Кекеева<sup>3</sup>, О.В. Ведрова<sup>4</sup>, М.Л. Филипенко<sup>5</sup>, Л.Н. Любченко<sup>6</sup>, И.А. Демидова<sup>7</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>8</sup>, С.Ю. Андреев<sup>4</sup>, С.В. Хохлова<sup>9</sup>, В.В. Саевец<sup>10</sup>, Г.Б. Стаценко<sup>11</sup>, Л.А. Коломиец<sup>12</sup>, С.А. Ткаченко<sup>13</sup>, И.А. Королева<sup>14</sup>, А.С. Лисянская<sup>15</sup>, О.А. Бакашвили<sup>16</sup>, Л.И. Крикунова<sup>17</sup>, Е.П. Соловьева<sup>18</sup>, Д.М. Пономаренко<sup>19</sup>, Л.Ю. Владимирова<sup>20</sup>, С.Э. Красильников<sup>21</sup>, В.Б. Ширинкин<sup>22</sup>, Д.Д. Сакаева<sup>23</sup>, Е.А. Румянцева<sup>24</sup>, С.А. Емельянов<sup>25</sup>, Д.Л. Строяковский<sup>7</sup>, Е.Г. Новикова<sup>26</sup>, Е.А. Ронина<sup>27</sup>, В.И. Владимиров<sup>28</sup>, О.Ю. Новикова<sup>30</sup>, Л.С. Загуменнова<sup>30</sup>, В.В. Горобцова<sup>31</sup>, Е.В. Черепанова<sup>32</sup>, Е.Н. Пашкова<sup>33</sup>, В.М. Моисеенко<sup>34</sup>, Ф.Г. Иванова<sup>35</sup>, Д.П. Удовица<sup>36</sup>, В.В. Карасева<sup>37</sup>, С.А. Тюляндина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

<sup>4</sup> АстраЗенека, Москва, Россия

<sup>5</sup> ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

<sup>6</sup> ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

<sup>7</sup> МГОб №62 ДЗМ, Красноярск, Россия

<sup>8</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>9</sup> ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>10</sup> ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

<sup>11</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия

<sup>12</sup> НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

<sup>13</sup> ГБУ здравоохранения Калужской области «Калужский областной клинический онкологический диспансер»

<sup>14</sup> Клиника «Реавиз», Самара, Россия

<sup>15</sup> ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>16</sup> ГБУ здравоохранения Тверской области «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия

<sup>17</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

<sup>18</sup> ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия

<sup>19</sup> ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия

<sup>20</sup> ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>21</sup> ФГБУ «НМИЦ им академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>22</sup> ГАУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия

<sup>23</sup> Клинический госпиталь «Мать и дитя», Уфа, Россия

<sup>24</sup> ГБУЗ Владимирской области «Областной клинический онкологический диспансер», Владимир, Россия

<sup>25</sup> БУЗ Удмуртской республики «РКОД им. С. Г. Примушко» Минздрава Удмуртской республики, Ижевск, Россия

<sup>26</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>27</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина Минздрава России, Москва, Россия

<sup>28</sup> ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер», Пятигорск, Россия

<sup>29</sup> КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия

<sup>30</sup> ГБУЗ Пермского края «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия

<sup>31</sup> ГБУ Ростовской области «Онкологический диспансер», Ростов-на-Дону, Россия

<sup>32</sup> ГБУЗ Московской области «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, Россия

<sup>33</sup> ГАУЗ Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

<sup>34</sup> ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>35</sup> ГБУ Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский онкологический диспансер», Якутск, Россия

<sup>36</sup> ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия

<sup>37</sup> Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Москва, Россия

**Цель исследования:** Определение доли мутаций в генах BRCA1/2 у пациенток с серозным и эндометриоидным раком яичников (РЯ), брюшины и маточных труб в России, определение процентного соотношения герминальных и соматических мутаций, выявления спектра мутаций в генах BRCA1/2, определение клинико-морфологических особенностей течения BRCA-ассоциированного РЯ.

**Материалы и методы:** Включались пациентки с впервые выявленным серозным и эндометриоидным РЯ, брюшины и фаллопиевых труб в возрасте от 18 лет. Проведён сбор биологического материала (кровь, опухолевая ткань) с последующим проведением молекулярно-генетического анализа. Методами диагностики мутации в крови являлись аллель специфическая ПЦР, высокоразрешающее плавление (HRM), метод секвенирования по Сэнгеру. При расширенном генетическом тестировании использовались секвенирование нового поколения (NGS) и мультиплексная амплификация лигированных зондов (MLPA). Проведён сбор клинических данных, семейного анамнеза, клинико-морфологических характеристик опухоли.

**Результаты исследования:** в исследование включено 500 пациенток, определение мутаций в генах BRCA1/2 было проведено 496 пациенткам (99,2%). Частота мутаций в генах BRCA1/2 в российской популяции пациенток составила 28,4% ( $n = 141/496$ ). Частота встречаемости герминальных мутаций составила 23,5% ( $n = 117/141$ ), соматических — 4,8% ( $n = 24/141$ ). Частые мутации в российской популяции были определены в 50%. При анализе этнической принадлежности пациенток в РФ BRCA-ассоциированный РЯ наиболее часто встречался у русских (83,6%,  $n = 118/141$ ), украинских (4,2%,  $n = 6/141$ ) и татарских (3,5%,  $n = 5/141$ ) женщин. Отягощённый онкологический семейный анамнез был выявлен у 44% пациенток ( $n = 62/141$ ) с мутациями в генах BRCA1/2.

**Заключение:** В связи с высокой частотой герминальных и соматических мутаций в генах BRCA1/2 при РЯ в российской популяции пациенток рекомендовано проведение расширенных методов тестирования не только в крови, но и в опухолевой ткани.

**Ключевые слова:** рак яичников, мутации в генах BRCA1/2, молекулярно-генетическое тестирование

## ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) является одним из наиболее часто выявляемых онкологических заболеваний у женщин и занимает 18-е место среди всех злокачественных заболеваний по всему миру [1]. Несмотря на современные подходы к лечению, за последние 25 лет 5-летняя общая выживаемость для пациенток с впервые диагностированным РЯ увеличилась лишь до 49% [2]. Высокая летальность при данном заболевании в основном связана с поздней диагностикой и асимптоматичным течением [2].

РЯ характеризуется высокой частотой наличия мутаций в генах BRCA1/2, которые выявляются в 25% случаев [3]. Наследственный РЯ, обусловленный наличием герминальных мутаций в генах BRCA1/2, выявляется в 15–18% случаев. Дополнительно 5–7% случаев РЯ связаны с соматическими мутациями в тех же генах [4,5]. Стоит отметить, что риск возникновения РЯ на протяжении жизни при наличии мутации в гене BRCA1 составляет 40–50%, а при наличии мутации BRCA2—20–30% [6].

Наиболее значимым фактором риска возникновения наследственного РЯ является отягощённый онкологический семейный анамнез. При наличии родственников первой и второй линии родства, имеющих в анамнезе РЯ, риск развития заболевания увеличивается в 3,6 и 2,9 раза соответственно [7]. Несмотря на то, что наследственный РЯ является давно изученной проблемой, и генетическое тестирование рекомендуется проходить всем женщинам с отягощённым семейным анамнезом, только 30% женщин в странах Европы и Соединённых Штатах Америки (США)

обращаются к генетикам [3]. В Российской Федерации (РФ) статистика по обращению к врачам-генетикам отсутствует, что может свидетельствовать о низкой частоте данного показателя.

Частота носительства BRCA1/2 мутаций в общей популяции составляет 1 случай на 300–800 человек, при этом распространённость различается в зависимости от популяции [8]. Исходя из этого, в практику врачей по всему миру широко вошёл термин «мутации основателя», под которым подразумеваются наиболее часто встречаемые мутации, которые характерны для определённой популяции в различных странах и регионах. В РФ по результатам многочисленных исследований была разработана диагностическая панель для выявления наследственной этиологии заболевания. На сегодняшний день методом ПЦР определяются 8 «горячих точек» — то есть наиболее часто встречаемые мутации в генах BRCA1/2 в российской популяции пациенток. В данную панель входят 7 мутаций в гене BRCA1 (с. 5266dup, с. 4035del, с. 1961del, с. 181T > G, с. 68\_69del, с. 3756\_3760del, с. 3700\_3704del) и 1 мутация в гене BRCA2 (с. 5946del) [9]. С течением времени под воздействием различных факторов «мутации основателя» могут меняться в разных этнических группах, что в свою очередь требует пересмотра панели диагностируемых в популяции генов.

Несмотря на высокую эффективность ПЦР метода, около 50% мутаций не удаётся выявить при первичной диагностике, что связано с выявлением только наиболее часто встречаемых мутаций при помощи данного метода. При отрицательном результате ПЦР исследования следую-

## Собственные исследования



Рисунок 1. Регионы РФ, в лечебных центрах которых проводилось исследование OVATAR.

щим методом молекулярно-генетического тестирования является секвенирование нового поколения (NGS), которое позволяет выявить все мутации в заданном списке генов. Описанный двухступенчатый подход к диагностике BRCA-ассоциированного РЯ до недавнего времени считался «золотым стандартом». Однако по мере уменьшения стоимости расширенных методов тестирования возрастает популярность метода NGS, что в свою очередь требует пересмотра алгоритма тестирования.

По результатам различных исследований BRCA-ассоциированный РЯ не обладает специфическими клиническими особенностями и чаще представлен низкодифференцированной аденокарциномой [8]. У женщин с наличием патогенных мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 заболевание чаще диагностируется на распространенных стадиях. По мнению некоторых авторов результаты лекарственного лечения у данной категории пациенток оказались выше, а продолжительность жизни дольше по сравнению со спорадическими случаями заболевания [10–12].

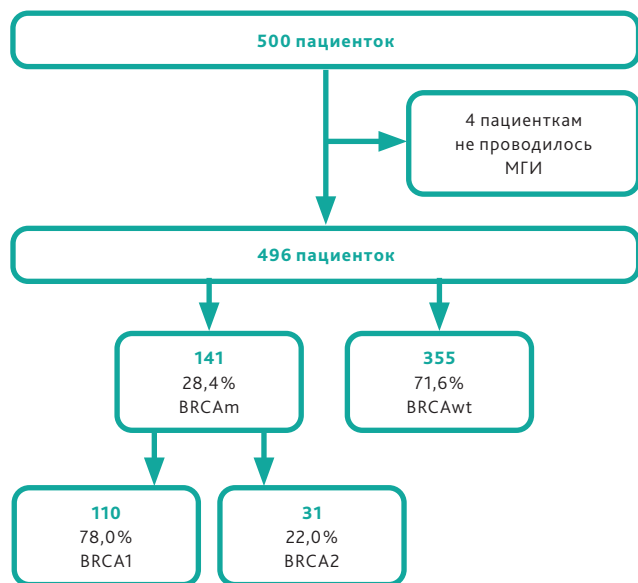
Целью нашего исследования является определение доли BRCAm + пациенток с серозным и эндометриодным раком яичников, брюшины и маточных труб в России. Также задачей нашего исследования является определение процентного соотношения герминальных и соматических мутаций, выявления спектра мутаций в генах BRCA1/2 в российской популяции пациенток, определение клиничко-морфологических особенностей течения BRCA-ассоциированного РЯ и составление алгоритма молекулярно-генетической диагностики на основе различных методов тестирования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательное неинтервенционное исследование OVATAR проводилось в период с 2014 по 2018 гг. и было направлено на оценку подходов к диагностике и лечению рака яичников в России. В исследование было включено 500 пациенток из 29 лечебных центров (рис. 1) с впервые выявленным серозным и эндометриодным раком яичников, брюшины и фаллопиевых труб в возрасте от 18 лет. Определение мутаций в генах BRCA1/2 было проведено 496 пациенткам (99,2%). Методами диагностики мутации в крови в различных центрах являлись: аллель-специфическая ПЦР, высокоразрешающее плавление (HRM), метод секвенирования по Сэнгеру. При расширенном генетическом тестировании использовались секвенирование нового поколения (NGS) и мультиплексная амплификация лигированных зондов (MLPA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам исследования частота мутаций в генах BRCA1/2 в российской популяции пациенток оказалась высокой и составила 28,4% ( $n = 141/496$ ) (схема 1). При этом частота встречаемости герминальных мутаций составила 23,5% ( $n = 117/141$ ), а соматических — 4,8% ( $n = 24/141$ ). Наиболее частыми методами определения распространенных мутаций были анализ кривых плавления с высоким разрешением (HRM-анализ, High Resolution Melting), аллель-специфическая ПЦР и секвенирование по Сэнгеру.



**Схема 1.** Частота мутаций в генах BRCA 1/2 в российской популяции пациенток.

Среди методов расширенного тестирования преобладал метод секвенирования нового поколения (NGS).

Мутации в гене BRCA1 выявлены в 78,0% ( $n = 110/141$ ) случаев, в гене BRCA2 — в 22,0% ( $n = 31/141$ ) случаев.

Количество мутаций в гене BRCA1 при тестировании крови составило 84,5% ( $n = 93/110$ ), при оценке опухолевой ткани — 77,3% ( $n = 85/110$ ), при этом в 61,1% слу-

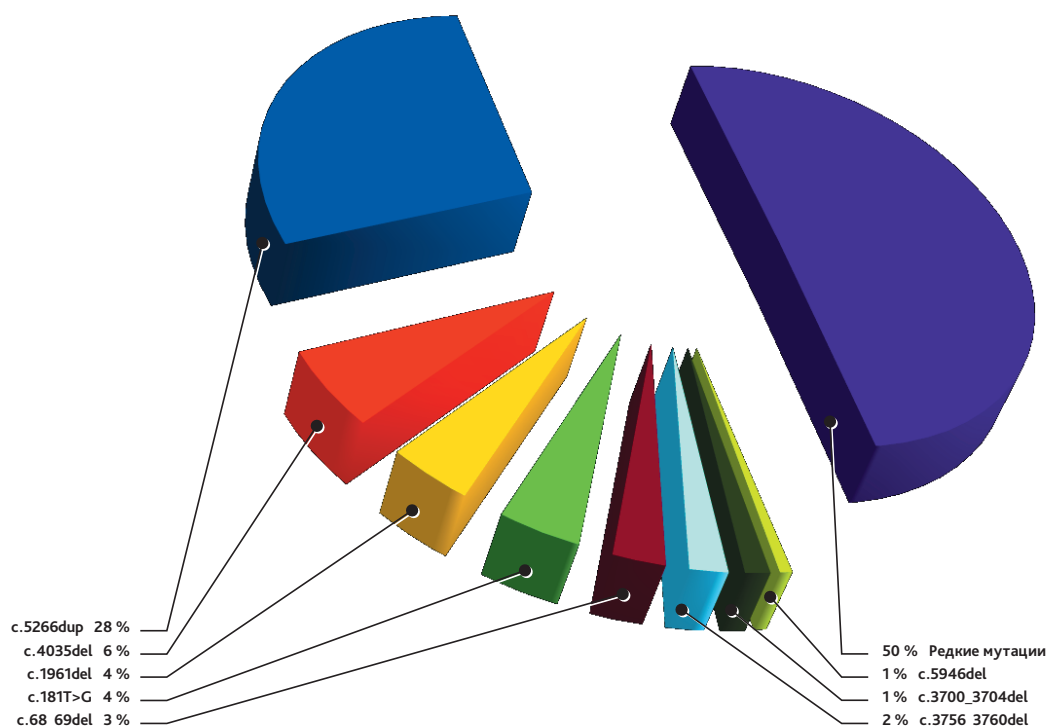
чаев ( $n = 68/110$ ) мутации были выявлены как в крови, так и в ткани. Из 110 (100%) выявленных мутаций в гене BRCA1, 17 мутаций (15,5%) оказались соматическими.

Количество мутаций в гене BRCA2 при тестировании крови составило 48,4% ( $n = 15/31$ ), при оценке опухолевой ткани — 90,3% ( $n = 28/31$ ), при этом в 67,7% случаев ( $n = 21/31$ ) мутации были выявлены как в крови, так и в ткани. Из 31 (100%) выявленных мутаций в гене BRCA2 семь мутаций (22,6%) оказались соматическими.

При анализе образцов крови и опухолевой ткани мутации в генах BRCA1/2 были обнаружены в 83% ( $n = 117/141$ ) и в 80,1% ( $n = 113/141$ ) соответственно, частота мутаций как в крови, так и в ткани составила 63,1% ( $n = 89/141$ ).

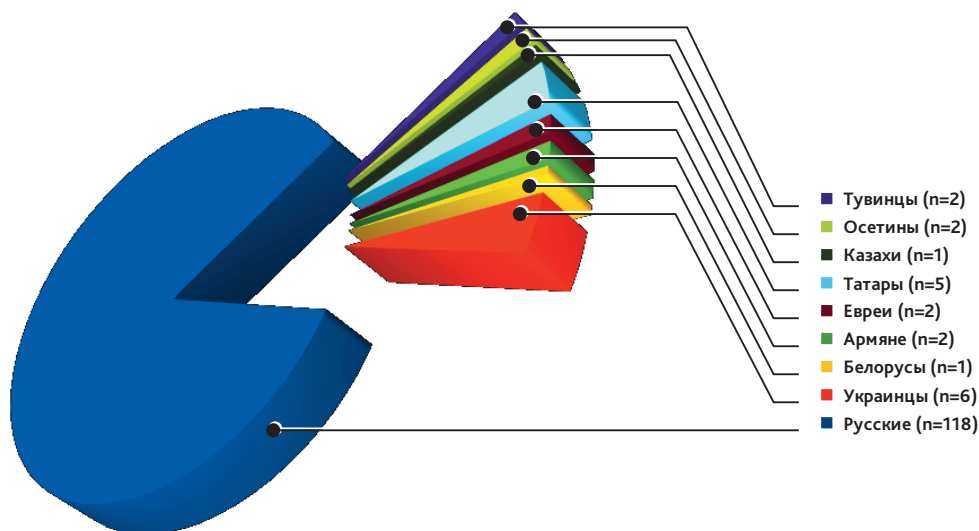
Наиболее частыми мутациями в гене BRCA1 являлись с. 5266dup ( $n = 40/110$ ), с. 4035del ( $n = 7/110$ ), с. 1961del ( $n = 6/110$ ), с. 181T > G ( $n = 6/110$ ), с. 68\_69del ( $n = 4/110$ ), с. 3756\_3760del ( $n = 3/110$ ). В гене BRCA2 самой частой мутацией оказалась с. 5286T > G ( $n = 4/31$ ). Стоит отметить, что мутация с. 5946del (ген BRCA2), входящая в панель 8 «горячих точек», была определена только у одной пациентки. Таким образом, частые мутации в российской популяции были определены в 50% (диаграмма 1).

Медиана возраста пациенток с наличием мутаций в генах BRCA1/2 ( $n = 141$ ) равнялась 53 годам (23–76). При анализе этнической принадлежности пациенток в РФ оказалось, что BRCA-ассоциированный РЯ наиболее часто встречался у русских (83,6%,  $n = 118/141$ ), украинских (4,2%,  $n = 6/141$ ) и татарских (3,5%,  $n = 5/141$ ) женщин. Частота выявления BRCA-ассоциированного РЯ в зависи-



**Диаграмма 1.** Частые и редкие мутации в генах BRCA 1/2 в российской популяции пациенток.

# Собственные исследования

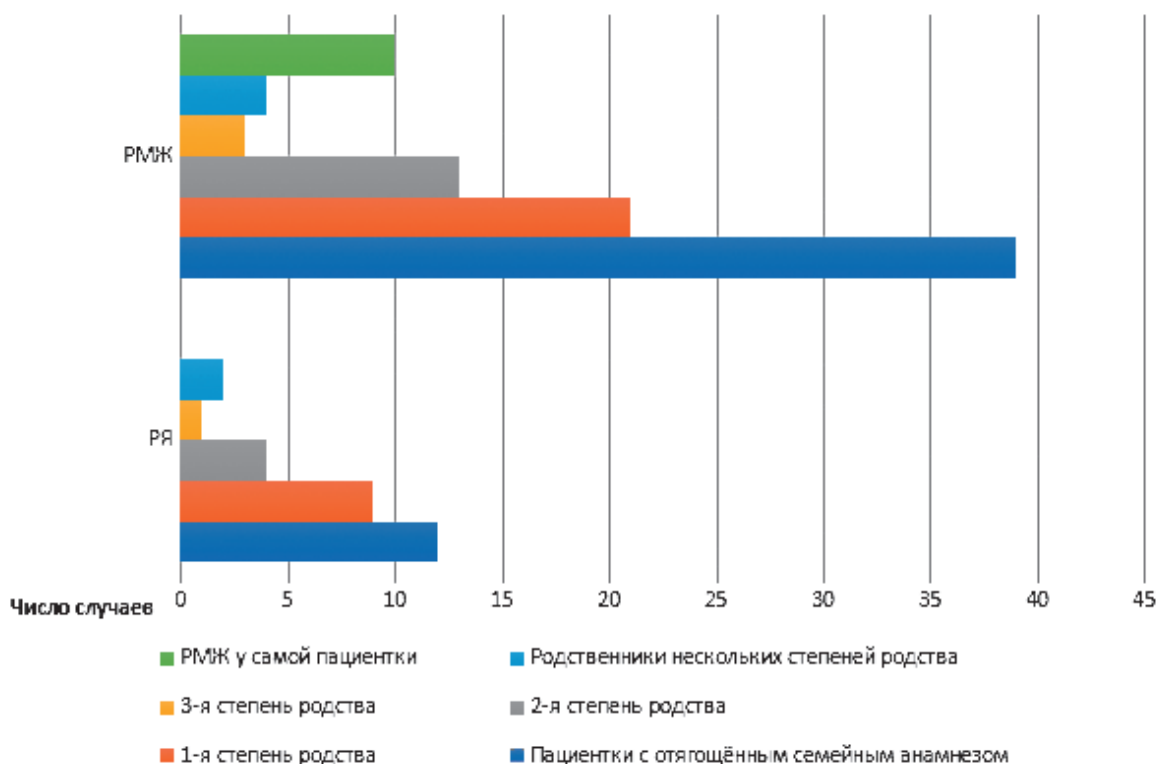


**Диаграмма 2.** Частота выявления BRCA-ассоциированного РЯ в России в зависимости от этнической принадлежности.

мости от этнической принадлежности представлена в диаграмме 2. Преобладание русских женщин в данном анализе может быть связано с географической локализацией лечебных центров, принявших участие в исследовании.

Отягощённый онкологический семейный анамнез был выявлен у 44% пациенток ( $n = 62/141$ ) с мутациями в генах BRCA1/2 (диаграмма 3), при этом в популяции пациенток с диким типом мутации ( $n = 355$ ) данный показатель составил 18,9% ( $n = 67/355$ ) ( $p = 0,0001$ ). Рак яичников был

диагностирован у родственников 12 пациенток (19,4%,  $n = 12/62$ ), из них большая часть ( $n = 9/12$ ) имела родственников 1-й степени родства. Рак молочной железы (РМЖ) наблюдался в анамнезе у родственников 62,9% пациенток ( $n = 39/62$ ): 1-я степень родства отмечалась у 21 пациентки, 2-я степень родства — у 13, 3-я степень родства — у 3. Стоит отметить, что РМЖ был диагностирован у 10 пациенток (26%,  $n = 10/39$ ) и являлся частью их личного онкологического анамнеза. У 1 пациентки в роду был



**Диаграмма 3.** Отягощённый онкологический семейный анамнез у пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ.

**Таблица 1.** Распределение уровня СА125 в зависимости от стадии заболевания при BRCA-ассоциированном РЯ.

| Стадия FIGO | Количество протестированных пациентов (114/141) | Медиана, Ед/мл | Диапазон, Ед/мл |
|-------------|-------------------------------------------------|----------------|-----------------|
| IA          | 2                                               | 47,9           | 42,2 – 53,6     |
| IB          | 0                                               | -              | -               |
| IC          | 6                                               | 32,05          | 7 – 215         |
| IIA         | 3                                               | 273            | 124,5 – 303,8   |
| IIB         | 6                                               | 102,35         | 13,6 – 561,9    |
| IIC         | 7                                               | 62             | 30 – 5043       |
| IIIA        | 5                                               | 130            | 59,4 – 521      |
| IIIB        | 9                                               | 187,6          | 13,52 – 958     |
| IIIC        | 63                                              | 873            | 75,4 – 19674    |
| IV          | 13                                              | 1000           | 369 – 12094     |

подтверждённый РМЖ по мужской линии (3%,  $n = 1/39$ ). В критерий отягощённого семейного анамнеза также входили такие онкологические заболевания, как рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и меланома, на долю которых выпало 2 случая (3,2%,  $n = 2/62$ ). Также у 9 (14,5%,  $n = 9/62$ ) пациенток в роду было диагностировано более одного из перечисленных заболеваний. Интересным является тот факт, что лишь у 1 пациентки с отягощённым семейным анамнезом близкий кровный родственник имел генетически подтверждённую мутацию в гене BRCA1/2.

Больше половины случаев BRCA-ассоциированного рака яичников выявлено на поздних стадиях: стадия IIIC —

53,3% ( $n = 78/141$ ), стадия IV — 10,6% ( $n = 15/141$ ). В 93,6% случаев ( $n = 132/141$ ) опухоль локализовалась в яичниках, в 6,4% ( $n = 9/141$ ) в маточных трубах. Гистологический тип опухоли был представлен серозной аденокарциномой в 94,3% ( $n = 133/141$ ), эндометриодной аденокарциномой — в 4,3% ( $n = 6/141$ ), смешанной формой в 0,7% ( $n = 1/141$ ), а также недифференцированным типом в 0,7% ( $n = 1/141$ ). Высокая степень злокачественности в опухолевой ткани была обнаружена в 76,6% случаев ( $n = 108/141$ ). Уровень маркера СА125 был определён у 114 пациентки (80,8%) и до начала лечения был повышен в 92,1% случаев ( $n = 105/114$ ), медиана составила 467,8 Ед/мл (7–19674) (табл. 1). Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от наличия или отсутствия мутаций в генах BRCA1/2 представлена в таблице 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости мутаций в генах BRCA1/2 при РЯ в российской популяции пациенток составила 28,4%, что несколько выше, чем средний показатель в международных исследованиях. Стоит отметить, что около 5% мутаций оказались соматическими. Данный показатель свидетельствует в пользу важности проведения расширенных методов тестирования не только в крови, но и в опухолевой ткани.

Большая часть мутаций выявлена в гене BRCA1 (78%), что сопоставимо с данными современной литературы. Значительная часть мутаций в гене BRCA1 была выявлена при исследовании образцов крови, что может быть свя-

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от наличия или отсутствия мутаций в генах BRCA1/2.

| Характеристика                             | wtBRCA1/2 ( $n=355$ ) | mBRCA1/2 ( $n=141$ ) | P      |
|--------------------------------------------|-----------------------|----------------------|--------|
| <b>Семейный анамнез:</b>                   |                       |                      |        |
| отягощен                                   | 67 (18,9%)            | 62 (44%)             | 0,0001 |
| не отягощен                                | 274 (77,2%)           | 70 (49,6%)           | 0,0001 |
| нет данных                                 | 14 (3,9%)             | 9 (6,4%)             | 0,2439 |
| <b>Локализация первичной опухоли:</b>      |                       |                      |        |
| яичники                                    | 344 (97%)             | 132 (93,6%)          | 0,1380 |
| маточная труба                             | 11 (3%)               | 9 (6,4%)             |        |
| <b>Стадия FIGO</b>                         |                       |                      |        |
| I (A, B, C)                                | 71 (20%)              | 12 (8,5%)            | 0,0020 |
| II (A, B, C)                               | 56 (15,8%)            | 20 (14,2%)           | 0,7824 |
| III (A, B, C)                              | 187 (52,7%)           | 94 (66,7%)           | 0,0049 |
| IV                                         | 41 (11,5%)            | 15 (10,6%)           | 0,8755 |
| <b>Гистологический тип аденокарциномы:</b> |                       |                      |        |
| серозная                                   | 301 (84,8%)           | 133 (94,3%)          | 0,0038 |
| эндометриодная                             | 43 (12%)              | 6 (4,3%)             | 0,0082 |
| смешанная форма                            | 2 (0,6%)              | 1 (0,7%)             | 0,8501 |
| недифференцированный тип                   | 7 (2%)                | 1 (0,7%)             | 0,3140 |
| карциносаркома                             | 1 (0,3%)              | 0                    | 0,5281 |
| нет данных                                 | 1 (0,3%)              | 0                    | 0,5281 |
| <b>Степень злокачественности</b>           |                       |                      |        |
| высокая                                    | 242 (68,2%)           | 108 (76,6%)          | 0,0632 |
| низкая                                     | 44 (12,4%)            | 11 (7,8%)            | 0,1417 |
| нет данных                                 | 69 (19,4%)            | 22 (15,6%)           | 0,3197 |

## Собственные исследования

зано с низким качеством опухолевого материала либо его отсутствием на момент диагностики. При изучении методов диагностики мутаций в гене BRCA2, напротив, 90% мутаций были обнаружены в опухолевой ткани. Данные различия могут свидетельствовать в пользу более высокой частоты выявления соматических мутаций именно в гене BRCA2—22% при 15% в гене BRCA1.

При изучении спектра мутаций в половине случаев мутации оказались частыми и входили в панель исследуемых генов методом ПЦР. Интересным представляется тот факт, что мутация с. 5946del в гене BRCA2, входящая в панель 8 «горячих точек», была выявлена только у 1 пациентки, что составило 0,71% от всех мутаций в генах BRCA1/2. В свою очередь, мутация с. 5286T > G в гене BRCA2 была выявлена у 4 пациенток (2,8% от всех выявленных мутаций). Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что с течением времени спектр наиболее часто встречаемых в популяции мутаций может меняться. Следствием может стать пересмотр и коррекция диагностических панелей на основании современных данных по распространению мутаций среди населения. Альтернативным решением представляется переход на расширенные методы диагностики, минуя первичное звено диагностики методом ПЦР.

Также важной особенностью данного исследования является высокая частота пациенток, относящихся к этнической принадлежности «русские». Описанное в анализе этническое распределение более вероятно связано с географической локализацией участвующих в исследовании лечебных центров, а также с неравным количеством пациенток в этих центрах. Данные характеристики в особенности влияют на панель выявленных мутаций. Другими словами, описанные мутации в большей степени характерны для русских женщин, у которых панель ПЦР эффективна в 50% случаев.

В исследовании OVATAR большое внимание было уделено сбору семейного анамнеза. Оказалось, что отягощённый онкологический семейный анамнез был выявлен у 44% пациенток с мутациями в генах BRCA1/2, по сравнению с 18% пациенток с диким типом мутаций. Данный показатель оказался статистически значимым ( $p = 0,0001$ ).

Из полученных данных можно сделать вывод, что отягощённый семейный онкологический анамнез является фактором риска развития РЯ. Кроме того, обращает на себя внимание высокий процент пациенток с отягощённым семейным анамнезом, но с отсутствием мутаций в генах BRCA1/2. Представленные данные могут свидетельствовать в пользу других генетических нарушений, которые могут увеличивать риск развития РЯ, например, нарушение в системе гомологичной рекомбинации.

Несмотря на высокий процент осведомлённости пациенток, а также здоровых носителей мутаций о наличии злокачественных новообразований у членов их семьи, женщины в РФ крайне редко обращаются к врачам-генетикам. Отсутствие популяризации важности генетического тестирования приводит к увеличению случаев заболевания. В связи с трудностями ранней диагностики и отсутствием скрининговых программ знание мутационного статуса может повысить уровень профилактики заболевания и снизить частоту выявления РЯ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неинтервенционное исследование OVATAR позволило на большой выборке пациенток изучить актуальное количество и распределение мутаций в генах BRCA1/2 в российской популяции пациенток при РЯ. Получены современные данные о распространённости как герминальных, так и соматических мутаций. Информация о спектре мутаций подтверждает важность применения используемых диагностических моделей, а также направляет практикующих врачей на создание новых алгоритмов диагностики заболевания. Доказанный наследственный фактор риска развития РЯ подтверждает большое значение своевременного генетического тестирования здоровых носителей с целью дальнейшей профилактики заболевания.

В связи с особенностями течения и появлением новых терапевтических методов BRCA-ассоциированный РЯ в настоящее время может быть условно выделен в отдельную подгруппу заболеваний.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Татьяна Е. Тихомирова**, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: tikhomirova777@mail.ru

**Александра С. Тюляндина**, д. м. н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: atjulandina@mail.ru

**Алексей А. Румянцев**, к. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: alexeymma@gmail.com

**Эдгар Р. Израелян**, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: e.israelyan@yandex.ru

**Татьяна В. Кекеева**, к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпигенетики, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, e-mail: kekeeva@mail.ru

**Ольга В. Ведрова**, руководитель терапевтического направления, компания АстраЗенека, Москва, Россия, e-mail: olga.vedrova@astrazeneca.com

**Максим Л. Филипенко**, д. б. н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией фармакогеномики, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: mlfilipenko@gmail.com

**Людмила Н. Любченко**, д. м. н., заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: clingen@mail.ru

**Ирина А. Демидова**, к. м. н., врач-лабораторный генетик, заведующая молекулярно-биологической лабораторией, ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: dema-80@yandex.ru

**Евгений Н. Имянитов**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, генетик, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия: e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

**Сергей Ю. Андреев**, директор по лабораторной диагностике, компания АстраЗенека, Москва, Россия: e-mail: Sergey.Andreev@astrazeneca.com

**Светлана В. Хохлова**, д. м. н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва, Россия, e-mail: svkhokhlova@mail.ru

**Валерия В. Саевец**, к. м. н., заведующая отделением онкогинекологии, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия, e-mail: lalili2013@mail.ru

**Галина Б. Стаценко**, врач-онколог, БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия, e-mail: galina.stacenko.00@mail.ru

**Лариса А. Коломиец**, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии, НИИ онкологии Томского НИМЦ, профессор кафедры онкологии, СибГМУ, Томск, Россия e-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru

**Светлана А. Ткаченко**, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной и химиотерапии, ГБУЗ Калужской области «Калужский областной клинический онкологический диспансер», Калуга, Россия, e-mail: sv0959@mail.ru

**Ирина А. Королева**, д. м. н., врач-онколог, клиника Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия, e-mail: korolevaia\_samara@mail.ru

**Алла С. Лисянская**, к. м. н., доцент кафедры онкологии, ФПО ПСПбГМУ им. Акад. И. П. Павлова, заместитель главного врача по онкологии, ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова», заслуженный врач Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lisyanskaya.onc@mail.ru

**Оксана А. Бакашвили**, врач-онколог, ГБУЗ «Тверской Областной Клинический Онкологический Диспансер», Тверь, Россия, e-mail: Gruc69@mail.ru

**Людмила И. Крикунова**, главный научный сотрудник, врач-онколог, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия, e-mail: krikunova\_Li@mail.ru

**Екатерина П. Соловьева**, к. м. н., ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер» Архангельск, Россия, e-mail: solovyeva\_ek@mail.ru

**Дмитрий М. Пономаренко**, к. м. н., заведующий химиотерапевтическим отделением № 1 противоопухолевой лекарственной терапии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия, e-mail: ponomarenkodm@gmail.com

**Любовь Ю. Владимирова**, д. м. н., профессор, заведующая отделением, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, член правления RUSSCO, член международных онкологических обществ ASCO, ESMO, IASLC, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: vlu@aaanet.ru

**Сергей Э. Красильников**, д. м. н., профессор, директор института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия, e-mail: professorkrasilnikov@rambler.ru

## Собственные исследования

**Вадим Б. Ширинкин**, врач-онколог, ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия, e-mail: orenonco@rambler.ru

**Дина Д. Сакаева**, д. м. н., заместитель главного врача по онкологии, Клинический госпиталь «Мать и дитя», Уфа, Россия, e-mail: d\_sakaeva@mail.ru

**Елена А. Румянцева**, заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ Владимирской области «Областной клинический онкологический диспансер», Владимир, Россия, e-mail: elenarumyantseva@yandex.ru

**Сергей А. Емельянов**, заведующий химиотерапевтическим отделением, БУЗ УР «РКОД им. С.Г. Примушко МЗ УР», Ижевск, Россия, e-mail: em1970@yandex.ru

**Даниил Л. Строяковский**, к. м. н., заведующий химиотерапевтическим отделением, ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, e-mail: sdaniel@mail.ru

**Елена Г. Новикова**, д. м. н., профессор, заместитель начальника отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Елена А. Ронина**, к. м. н., врач-онколог, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, Москва, Россия, e-mail: elenascher1@yandex.ru

**Владимир И. Владимиров**, д. м. н., профессор, заведующий дневным стационаром, ГБУЗ Северного Кавказа «Пятигорский онкологический диспансер», Пятигорск, Россия, e-mail: vladvlad@megalog.ru

**Ольга Ю. Новикова**, к. м. н., заместитель главного врача по лекарственной терапии, КГБУЗ Краевого клинического центра онкологии, Хабаровск, Россия, e-mail: ulitka70@mail.ru

**Любовь С. Загуменнова**, врач-онколог, ГБУЗ Пермского края «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия, e-mail: zagumennova.l@mail.ru

**Валерия В. Горобцова**, зав. отделением онкогинекологии, ГБУ Ростовской области «Онкологический диспансер», Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: v.gorobtsova@mail.ru

**Екатерина В. Черепанова**, врач-онколог, ГБУЗ Московской области «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, Россия, e-mail: kata268@rambler.ru

**Елена Н. Пашкова**, руководитель Центра онкогинекологии, заведующая отделением комплексной терапии придатков, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия, e-mail: en\_pashkova@mail.ru

**Владимир М. Моисеенко**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: moiseenkov@gmail.com

**Феодосия Г. Иванова**, главный внештатный онколог Республики Саха (Якутия), к. м. н., заведующая отделением ОПЛТ, ГБУ Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский онкологический диспансер», Якутск, Россия, e-mail: feodossiaiv@inbox.ru

**Дмитрий П. Удовица**, врач-онколог, ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» МЗ Краснодарского края, Сочи, Россия, e-mail: udovitsa@gmail.com

**Вера В. Карасева**, д. м. н., профессор, исполнительный директор, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Москва, Россия, e-mail: karaseva@russco.org

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-46-59

**For citation:** Tikhomirova T. E., Tyulyandina A. S., Rumyantsev A. A., Israelyan E. R., Kekeeva T. V., Vedrova O. V. et al. BRCA-associated ovarian cancer in the russian patient population. Analysis of the non-interventional study Ovatar. Malignant Tumors, 2023 (vol. 13), # 4, p. 46–59 (In Russ.).

## BRCA-ASSOCIATED OVARIAN CANCER IN THE RUSSIAN PATIENT POPULATION. ANALYSIS OF THE NON-INTERVENTIONAL STUDY OVATAR

T. E. Tikhomirova<sup>1</sup>, A. S. Tyulyandina<sup>1, 2</sup>, A. A. Rumyantsev<sup>1</sup>, E. R. Israelyan<sup>1</sup>, T. V. Kekeeva<sup>3</sup>, O. V. Vedrova<sup>4</sup>, M. L. Filipenko<sup>5</sup>, L. N. Lyubchenko<sup>6</sup>, I. A. Demidova<sup>7</sup>, E. N. Imyaninov<sup>8</sup>, S. Y. Andreev<sup>4</sup>, S. V. Khokhlova<sup>9</sup>, V. V. Saevets<sup>10</sup>, G. B. Statsenko<sup>11</sup>, L. A. Kolomiets<sup>12</sup>, S. A. Tkachenko<sup>13</sup>, I. A. Koroleva<sup>14</sup>, A. S. Lisyanskaya<sup>15</sup>, O. A. Bakashvili<sup>16</sup>, L. I. Krikunova<sup>17</sup>, E. P. Solovieva<sup>18</sup>, D. M. Ponomarenko<sup>19</sup>, L. Y. Vladimirova<sup>20</sup>, S. E. Krasilnikov<sup>21</sup>, V. B. Shirinkin<sup>22</sup>, D. D. Sakaeva<sup>23</sup>, E. A. Rumyantseva<sup>24</sup>, S. A. Emeliyanov<sup>25</sup>, D. L. Stroyakovskiy<sup>7</sup>, E. G. Novikova<sup>26</sup>, E. A. Ronina<sup>27</sup>, V. I. Vladimirov<sup>28</sup>, O. Y. Novikova<sup>29</sup>, L. S. Zagumennova<sup>30</sup>, V. V. Gorobtsova<sup>31</sup>, E. V. Cherepanova<sup>32</sup>, E. N. Pashkova<sup>33</sup>, V. M. Moiseyenko<sup>34</sup>, F. G. Ivanova<sup>35</sup>, D. P. Udovitsa<sup>36</sup>, V. V. Karaseva<sup>37</sup>, S. A. Tyulyandin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>3</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

<sup>4</sup> AstraZeneca Pharmaceuticals, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia

<sup>6</sup> National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia

<sup>7</sup> Moscow City Oncological Hospital № 62, Moscow, Russia

<sup>8</sup> National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

<sup>9</sup> National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova<sup>10</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

<sup>11</sup> Budgetary healthcare institution of the Omsk region "Clinical Oncology Dispensary", Omsk, Russia

<sup>12</sup> Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>13</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Kaluga Region "Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary"

<sup>14</sup> Clinic "Reaviz", Samara, Russia

<sup>15</sup> National Medical Research Center named after V. A. Almazov, St. Petersburg, Russia

<sup>16</sup> Tver Regional Clinical Oncology Dispensary, Tver, Russia

<sup>17</sup> Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba - branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, Obninsk, Russia

<sup>18</sup> Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary, Arkhangelsk, Russia

<sup>19</sup> Irkutsk Regional Oncology Center, Irkutsk, Russia

<sup>20</sup> Rostov Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

<sup>21</sup> National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

<sup>22</sup> Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary, Orenburg, Russia

<sup>23</sup> Clinical Hospital "Mother and Child", Ufa, Russia

<sup>24</sup> Regional Clinical Oncology Dispensary, Vladimir, Russia

<sup>25</sup> Republican Clinical Oncology Dispensary named after S. G. Primushko Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

<sup>26</sup> Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>27</sup> Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkina – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>28</sup> Pyatigorsk Interdistrict Oncology Center, Pyatigorsk, Russia

<sup>29</sup> Regional Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia

<sup>30</sup> Perm Regional Oncology Dispensary, Perm, Russia

<sup>31</sup> Rostov Regional Oncology dispensary, Rostov-on-Don, Russia

<sup>32</sup> Moscow Regional Oncology Dispensary, Balashikha, Russia

<sup>33</sup> Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia

<sup>34</sup> St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N.P. Napalkova, St. Petersburg, Russia

<sup>35</sup> Yakut Republican Oncology Dispensary, Yakutsk, Russia

<sup>36</sup> Oncological dispensary No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Sochi, Russia

<sup>37</sup> Russian Society of Clinical Oncology, Moscow, Russia

## Собственные исследования

**Purpose:** To evaluate the proportion of BRCA1/2 mutations in patients with serous and endometrioid cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum in Russia, to evaluate the percentage of germinal and somatic mutations, to identify the spectrum of mutations in BRCA1/2 genes, to evaluate clinical and morphological features of the BRCA-associated ovarian cancer (OC).

**Patients and methods:** The study enrolled patients of 18 years and older with newly diagnosed serous and endometrioid cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Biological material (blood, tumor tissue) was collected, followed by molecular genetic analysis. The method of mutations detecting in the blood were: allele-specific PCR, high-resolution melting (HRM), Sanger sequencing method. Advanced genetic testing included the use of generation sequencing (NGS) and multiplex amplification of ligated probes (MLPA). The collection of clinical data, family history, clinical and morphological characteristics of the tumor was performed.

**Results:** 500 patients were included in the study, the evaluation of BRCA1/2 mutations was performed in 496 patients (99,2%). The frequency of BRCA1/2 mutations in the Russian patient population was 28,4% (n = 141 / 496). The incidence of germinal mutations was 23,5% (n = 117 / 141), and somatic — 4,8% (n = 24 / 141). Frequent mutations in the Russian population were identified in 50% of cases. When analyzing the ethnicity of patients in the Russian Federation BRCA-associated OC was most common in Russian (83,6%, n = 118 / 141), Ukrainian (4,2%, n = 6 / 141) and Tatar (3,5%, n = 5 / 141) women. A family history of cancer was detected in 44% of patients (n = 62 / 141) with BRCA1/2 mutations.

**Conclusions:** Due to the high frequency of germinal and somatic BRCA1/2 mutations in the Russian patients it is recommended to conduct the advanced testing methods not only in blood samples but also in tumor tissue.

**Key words:** ovarian cancer, BRCA1/2 mutations, molecular genetic testing

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Tatiana E. Tikhomirova**, oncologist, Department of Chemotherapy № 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: tikhomirova777@mail.ru

**Alexandra S. Tyulyandina**, MD, PhD, DSc, Head of the Department, Department of Chemotherapy № 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: atjulandina@mail.ru

**Alexey A. Rumyantsev**, MD, PhD, Senior Research Associate, Department of Chemotherapy № 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: alexeymma@gmail.com

**Edgar R. Israelyan**, oncologist, Department of Chemotherapy № 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: e.israelyan@yandex.ru

**Tatiana V. Kekeeva**, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Epigenetics, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, e-mail: kekeeva@mail.ru

**Olga V. Vedrova**, Head of Therapeutics at AstraZeneca, Moscow, Russia, e-mail: olga.vedrova@astrazeneca.com

**Maksim L. Filipenko**, MD, PhD biol., Chief Researcher, Head of the Pharmacogenomics Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, e-mail: mlfilipenko@gmail.com

**Ludmila N. Lubchenko**, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Molecular Genetics and Cell Technologies, National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia, e-mail: clingen@mail.ru

**Irina A. Demidova**, MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Biology, Moscow Municipal Oncological Hospital No. 62, Moscow, Russia, e-mail: dema-80@yandex.ru

**Evgeny N. Imyanitov**, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Geneticist, Head of the Scientific Department, National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

**Sergey Yu. Andreev**, Director of Laboratory Diagnostics at AstraZeneca, Moscow, Russia, e-mail: Sergey.Andreev@astrazeneca.com

**Svetlana V. Khokhlova**, MD, PhD, DSc, Head of the Oncology Department of Antitumor Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: svkhokhlova@mail.ru

**Valeria V. Saevets**, MD, PhD, Head of the Department of Gynecological Oncology, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia, e-mail: lalili2013@mail.ru

**Galina B. Statsenko**, oncologist of the Omsk Region Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia, e-mail: galina.statsenko.00@mail.ru

**Larisa A. Kolomiets**, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Gynecology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Professor, Department of Oncology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia e-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru

**Svetlana A. Tkachenko**, Head of the Department of Antitumor Drugs and Chemotherapy, Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary, Kaluga, Russia, e-mail: sv0959@mail.ru

**Irina A. Koroleva**, MD, PhD, DSc, oncologist, Clinic of the Medical University «Reaviz», Samara, Russia, e-mail: korolevaia\_samara@mail.ru

**Alla S. Lisyanskaya**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Faculty of Professional Education, PSPbSMU named after acad. I. P. Pavlova, Deputy Chief Physician for Oncology, National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Honored Doctor of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, e-mail: lisyanskaya onc@mail.ru

**Oksana A. Bakashvili**, oncologist, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary, Tver, Russia, e-mail: Gruc69@mail.ru

**Lyudmila I. Krikunova**, chief researcher, oncologist, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba — branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, Obninsk, Russia, e-mail: krikunova\_Li@mail.ru

**Ekaterina P. Solovyova**, MD, PhD, GBUZ of the Arkhangelsk region «Arkhangelsk Clinical Oncology Center» Arkhangelsk, Russia, e-mail: solovyeva\_ek@mail.ru

**Dmitry M. Ponomarenko**, MD, PhD, Head of Chemotherapy Department No. 1 — Antitumor Drug Therapy, Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia, e-mail: onomarenkodm@gmail.com

**Lyubov Yu. Vladimirova**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia, member of the board of RUSSCO, member of the international oncological societies ASCO, ESMO, IASLC, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: vlu@aaanet.ru

**Sergey E. Krasilnikov**, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the Institute of Oncology and Neurosurgery of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia, e-mail: professorkrasilnikov@rambler.ru

**Vadim B. Shirinkin**, oncologist, Orenburg Regional Clinical Oncology Center, Orenburg, Russia, e-mail: orenonco@rambler.ru

**Dina D. Sakaeva**, MD, PhD, DSc, Deputy Chief Physician for Oncology, Mother and Child Clinical Hospital, Ufa, Russia, e-mail: d\_sakaeva@mail.ru

**Elena A. Romyantseva**, Deputy Chief Physician for the Medical Department of the Vladimir Region Regional Clinical Oncology Center, Vladimir, Russia, e-mail: elenaromyantseva@yandex.ru

**Sergey A. Emelyanov**, Head of the chemotherapy department of the BUZ UR «RKOD n. a. S.G. Primushko MZ UR», Izhevsk, Russia, e-mail: em1970@yandex.ru

**Daniil L. Stroyakovsky**, MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department of the Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow Health Department, Moscow, Russia, e-mail: sdaniel@mail.ru

**Elena G. Novikova**, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Head of the Department of Tumors of the Reproductive and Urinary Organs, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Elena A. Ronina**, MD, PhD, Oncologist, Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin, Moscow, Russia, e-mail: elenascher1@yandex.ru

# Собственные исследования

**Vladimir I. Vladimirov**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the daily hospital of the State Budgetary Institution of the North Caucasus «Pyatigorsk Oncology Center» Pyatigorsk, Russia, e-mail: vladvlad@megalog.ru

**Olga Y. Novikova**, MD, Ph. D., Deputy Chief Physician for Drug Therapy of the Regional Clinical Oncology Center, Khabarovsk, Russia, e-mail: ulitka70@mail.ru

**Lyubov S. Zagumennova**, oncologist, Perm Regional Oncology Center, Perm, Russia, e-mail: zagumennova.l@mail.ru

**Valeria V. Gorobtsova**, Head of Department of Oncogynecology, State Budgetary Institution of the Rostov Region «On-cological Dispensary» Rostov-on-Don, Russia, e-mail: v.gorobtsova@mail.ru

**Ekaterina V. Cherepanova**, oncologist, Moscow Regional Oncology Center, Balashikha, Russia, e-mail: kata268@rambler.ru

**Elena N. Pashkova**, Head of the Center for Gynecological Oncology, Head of the Department of Complex Therapy of the Appendages, Sverdlovsk Regional Oncology Center, Gynecological, Yekaterinburg, Russia, e-mail: en\_pashkova@mail.ru

**Vladimir M. Moiseenko**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N.P. Napalkova», St. Petersburg, Russia, e-mail: moiseenkov@gmail.com

**Feodosia G. Ivanova**, Chief Oncologist of the Republic of Sakha (Yakutia), MD, Ph. D., Head of the Department of OPLT of the State Budgetary Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) «Yakut Republican Oncology Center», Yakutsk, Russia, e-mail: feodossiaiv@inbox.ru

**Dmitry P. Udovitsa**, oncologist, Oncological Dispensary No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Sochi, Russia, e-mail: udovitsa@gmail.com

**Vera V. Karaseva**, MD, PhD, DSc, Professor, Executive Director, Russian Society of Clinical Oncology, Moscow, Russia, e-mail: karaseva@russco.org

**Sergey A. Tjulandin**, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Scientific Associate, Department of Chemotherapy № 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory : Cancer Today. [(accessed on 5 June 2022)] ; Available online: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table> [Ref list].
2. American Cancer Society Key Statistics for Ovarian Cancer. [(accessed on 5 June 2022)]. Available online: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/key-statistics.html> [Ref list].
3. Ghose A, Bolina A, Mahajan I, Raza SA, Clarke M, Pal A, et al. Hereditary Ovarian Cancer : Towards a Cost-Effective Prevention Strategy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 23 ; 19 (19) : 12057. doi: 10.3390/ijerph191912057. PMID : 36231355 ; PMCID : PMC9565024.
4. Hinchcliff E.M., Bednar E., Lu K.H., Rauh-Hain J.A. Disparities in gynecologic cancer genetics evaluation. *Gynecol. Oncol*. 2019 ; 153 : 184–191. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.01.024.
5. Kanchi K.L., Johnson K.J., Lu C., McLellan M.D., Leiserson M.D.M., Wendl M.C., et al. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer. *Nat. Commun*. 2014 ; 5 : 3156. doi: 10.1038/ncomms4156.
6. Biglia N., Sgandurra P., Bounous V.E., Maggiorotto F., Piva E., Pivetta E., et al. Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers : Analysis of prognostic factors and survival. *Ecancermedicalscience*. 2016 ; 10 : 639. doi: 10.3332/ecancer.2016.639.
7. Hunn J., Rodriguez G.C. Ovarian cancer : Etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin. Obstet. Gynecol*. 2012 ; 55 : 3–23. doi:10.1097/GRF.0b013e31824b4611.
8. Andrews L, Mutch DG. Hereditary Ovarian Cancer and Risk Reduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 May ; 41 : 31–48. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.017. Epub 2017 Jan 17. PMID : 28254144.
9. Любченко Л. Н., Батенева Е. И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников . – м. : иг РОНЦ, 2014.
10. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer : a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. [Erratum appears in *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20 ; 30 (33) : 4180]. *Journal of Clinical Oncology* 2012.30 (21) : 2654–63.

11. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. JAMA 2012.307 (4) : 382–90.
12. Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, Garsed DW, George J, Fereday S, et al. Wholegenome characterization of chemoresistant ovarian cancer. Nature 2015.521 (7553) : 489–94.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-60-68

**Цитирование:** Чихарева Я. Е., Федянин М. Ю., Базин И. С., Покатаев И. А., Трякин А. А. Лекарственное лечение метастатического рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #4, стр. 60–68.

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Я.Е. Чихарева<sup>1</sup>, М.Ю. Федянин<sup>1,2</sup>, И.С. Базин<sup>1</sup>, И.А. Покатаев<sup>3</sup>, А.А. Трякин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «ММЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, Москва, Россия

Рак поджелудочной железы является агрессивным заболеванием с крайне неблагоприятным прогнозом. При метастатическом процессе единственным эффективным методом лечения этой опухоли является химиотерапия. Внедрение комбинированных режимов химиотерапии и развитие молекулярной онкологии в последние годы изменили подходы к лечению этого заболевания. В данном обзоре представлены актуальные литературные данные, а также данные НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина, касающиеся современных аспектов лечения метастатического рака поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** аденокарцинома поджелудочной железы, лекарственная терапия.

### ВВЕДЕНИЕ

Лечение метастатического рака поджелудочной железы (РПЖ) многие годы остается одной из самых сложных проблем для онкологов по всему миру. По последним данным пятилетняя общая выживаемость (ОВ) для пациентов с нерезектабельным РПЖ при проведении адекватного системного лечения составляет чуть более 14%. Для пациентов с отдаленными метастазами прогноз еще более неутешительный: 5 лет переживает лишь 3% заболевших [1]. По данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где было пролечено 472 пациента с метастатическим РПЖ, медиана ОВ от момента начала первой линии терапии для данной группы пациентов составила 7,1 месяца. Несмотря на значительный прогресс в области молекулярной онкологии, при распространенном РПЖ единственным эффективным методом лечения при данном заболевании по-прежнему остается химиотерапия.

В 1997 году Burris et al. доказали преимущество монотерапии гемцитабином над болюсным введением 5-фторурацила (5-ФУ), медианы продолжительности жизни составили 5,65 и 4,41 мес. для гемцитабина и 5-фторурацила соответственно ( $p = 0,025$ ) [2]. В последующие годы ученые всячески старались улучшить выживаемость пациентов, комбинируя гемцитабин с различными химиотерапевтическими препаратами и моноклональными антителами, но эти попытки не приводили к увеличению продолжительности жизни пациентов, а в большинстве случаев лишь усиливали токсичность лечения [3–6]. Знаковым событием в лечении РПЖ стала разработка триплета FOLFIRINOX (FFX), продемонстрировавшего явное преимущество в отношении ОВ (11 мес. против 6,8 мес.,  $p < 0,001$ , отношение

рисков (ОР) = 0,57) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) в рандомизированном исследовании при сравнении с гемцитабином. Ценой такой эффективности режима стала более высокая частота нежелательных явлений в группе FFX [7]. В очередной раз превосходство комбинированных режимов лечения над монотерапией гемцитабином было продемонстрировано в исследовании MPACT, где добавление наб-паклитаксела к гемцитабину (режим GnP) привело к увеличению медианы общей выживаемости с 6,7 до 8,5 месяцев ( $p < 0,001$ ; ОР 0,72) [8]. Доказательная база в отношении проведения второй линии лечения при РПЖ довольно ограниченная. Большинство исследований на этот счет проводились в эпоху монотерапии гемцитабином и слабо соотносятся с современной клинической практикой. Единственной зарегистрированной опцией второй линии при прогрессировании на гемцитабин-содержащих режимах во второй линии является комбинация нанопилосомального иринотекана с 5-ФУ и лейковорином (NALIRI), продемонстрировавшая свою эффективность в рандомизированном исследовании NAPOLI-1 по сравнению с только 5-ФУ и лейковорином [9]. Стандарта второй линии при прогрессировании на фоне FFX в настоящий момент не существует. В данном обзоре представлены актуальные литературные данные, отражающие современные аспекты лечения пациентов с метастатическим РПЖ.

### 1. ВЫБОР ТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ

В настоящий момент при подборе первой линии лечения у врача имеется три опции: FFX, GnP, монотерапия гемцитабином. Последняя рекомендуется для назначения

ослабленным пациентам с высокой коморбидностью и низким функциональным статусом, в свою очередь, больным с ECOG 0–1 могут быть назначены комбинированные режимы химиотерапии. В то время как при резектабельном процессе режимы GnP и FFX значимо не различались по эффективности в качестве периоперационной терапии в исследовании Sohal et al., ретроспективный анализ Servetto et al. продемонстрировал явное преимущество неоадъювантной терапии FFX перед GnP при местнораспространенном РПЖ (мОВ 21,3 мес. против 13,6 мес.; ОР 0,54;  $p = 0,01$ ) [10,11].

Прямого сравнения FFX и GnP при метастатическом РПЖ не проводилось. Ниже (табл. 1) приведены данные из реальной клинической практики по сравнению эффективности и безопасности FFX и GnP в 1 линии лечения. В систематическом обзоре Puscaddu et al., несмотря на полученную более высокую ОВ в группе FFX, авторы не выявили разницы во влиянии на риск прогрессирования и смерти между группами [12]. В работе Chiorean et al. различия ОВ в пользу FFX не достигли статистической значимости, более высокая частота фебрильной нейтропении наблюдалась в группе FFX, в то время как периферическая нейропатия чаще встречалась у пациентов, получавших GnP [13]. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина нами были проанализированы 184 пациента с метастатическим РПЖ, получивших лечение режимами GnP и FFX в первой линии. Медиана продолжительности жизни на момент анализа была выше в группе FFX и составила 15,7 месяцев, в группе GnP — 13,3 месяцев с тенденцией к статистически значимым различиям ( $p = 0,07$ ) [14].

Данные опубликованных работ не дают точного ответа на вопрос, какой из двух режимов — FFX или GnP — эффективнее, так как сравниваемые группы в большинстве случаев не были сбалансированы по ключевым признакам, однако большинство авторов в своих выводах склоняется в сторону равной эффективности этих схем. Результаты исследования NAPOLI-3, где было проведено прямое сравнение режима NALIRIFOX (5-ФУ, кальция фолинат, оксалиплатин, наноллипосомальный иринотекан) с GnP, продемонстрировало лучшую медиану ОВ в группе NALIRIFOX (11,1 мес. против 9,2 мес.;  $p = 0,04$ ; ОР 0,84). Авторы приходят к выводу о том, что NALIRIFOX может стать новым стандартом лечения РПЖ. В то же время, отсутствие доказательств о преимуществе наноллипосомального иринотекана перед гидрохлоридом иринотекана и медиана ОВ, идентичная таковой в исследовании с FFX 2011 года, дают основания полагать, что при прямом сравнении GnP и FFX результаты могут сложиться в пользу последнего [15].

## 2. ВТОРАЯ И ТРЕТЬЯ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ

Большинство пациентов с РПЖ прогрессируют через 5,5–6,4 месяцев после начала терапии первой линии [20]. Немалая доля больных на момент прогрессирования остаются в хорошем функциональном статусе. По данным опубликованных работ от 16% до 58% пациентов получают вторую линию лечения [21,22]. В НМИЦ онкологии

им Н.Н. Блохина вторая линия терапии была назначена 206 пациентам с метастатическим РПЖ из 472 (43,6%).

К настоящему моменту проведено всего 3 крупных рандомизированных исследования в отношении второй линии лечения. Эффективность 2 линии при РПЖ была доказана в исследовании III фазы CONKO, опубликованном в 2011 году. Данная работа продемонстрировала статистически значимое улучшение ОВ при назначении режима OFF (оксалиплатин, лейковорин и 5-ФУ) во второй линии на 2,5 мес. по сравнению с наилучшим поддерживающим лечением (ОР 0,45,  $p = 0,008$ ) [23]. В дальнейшем было доказано преимущество дуплета 5-ФУ с оксалиплатином над монотерапией 5-ФУ в исследовании PANCREOX [24]. В самом крупном за последние годы исследовании 3 фазы NAPOLI-1 был изучен новый режим NAL-IRI. Медиана ОВ у пациентов составила 6,2 месяца (95% ДИ 4,8–8,4) против 4,2 месяца контрольной группы (HR 0,75,  $p = 0,0417$ ), что привело к утверждению FDA в октябре 2015 года данной комбинации во второй линии терапии [9].

Важно отметить, что все вышеупомянутые работы посвящены изучению второй линии лечения при прогрессировании на монотерапии гемцитабином либо гемцитабин-содержащих схемах, тогда как большинству пациентов с хорошим функциональным статусом в настоящее время обычно назначают режимы FOLFIRINOX и GnP.

### 2.1. Вторая линия лечения после FOLFIRINOX

Пациентам при прогрессировании на фоне FOLFIRINOX обычно рекомендуется GnP или монотерапия гемцитабином. В отсутствии прямого сравнения данных подходов во второй линии режим GnP является предпочтительным для пациентов в хорошем функциональном статусе, а монотерапия — для более ослабленных больных.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина при сравнении 46 пациентов, получивших лечение в режиме GemNab и 56 пациентов, пролеченных только гемцитабином после FFX в первой линии не было выявлено достоверной разницы в общей выживаемости между группами (15 мес. против 12 мес.,  $p = 0,672$ ) Группы были сбалансированы по стадиям и статусу ECOG. Назначение монотерапии в большинстве случаев было связано с отсутствием напаклитаксела в центре. Токсичность различалась в пользу монотерапии гемцитабином с меньшей частотой нейтропении, тошноты и нейротоксичности [59].

Проспективное многоцентровое когортное исследование с включением 57 пациентов, получавших GnP после прогрессирования на FFX, продемонстрировало медиану ВБП 5,1 мес. и ОВ 8,8 мес. [25]. Частота объективного ответа составила 17,5% при контроле заболевания 58,0%. С начала химиотерапии первой линии медиана ОВ составила 18,0 мес. Токсичность 3–4 степени наблюдалась у 40,0% пациентов, наиболее часто встречались нейтропения и нейропатия. В одном из недавних исследований II фазы 30 пациентов, имевших прогрессирование на фоне FFX, получили GnP во второй линии, медиана

## Обзоры и аналитика

ВБП составила 3,8 мес., а ОВ — 7,6 мес. Соответствующие цифры от начала химиотерапии первой линии составили 9,3 и 14,2 мес. О токсичности 3–4 степени сообщалось у 70,0% пациентов, наиболее частыми проявлениями были нейтропения и нейропатия [26]. В крупном популяционном канадском исследовании сравнивались данные 368 пациентов с прогрессирующим РПЖ, получавших FFX в первой линии в двух провинциях, в одной из которых был ограниченный доступ к наб-паклитакселу [27]; 159 пациентов (43,2%) получили лечение второй линии и в равной степени были распределены между GnP (49,1%) и монотерапией гемцитабином (50,9%). Во вторичном анализе медиана ОВ, отсчитываемая от начала химиотерапии второй линии (ОВ2), была больше для GnP по сравнению с монотерапией (5,8 мес. против 4,6 мес.,  $p = 0,01$ ).

В другом канадском исследовании были проанализированы 60 пациентов с прогрессирующим РПЖ, которые получали FFX в качестве терапии первой линии. Из них 30 пациентов (50,0%) лечили GnP, 8 (13,3%) — только гемцитабином, а 22 пациента (37,7%) получали оптимальную поддерживающую терапию. Результаты лечения оказались лучше у пациентов, получавших GnP, по сравнению с гемцитабином — медиана ВБП (3,6 мес. против 2,5 мес.,  $p = 0,03$ ) и ОВ2 (5,7 мес. против 3,8 мес.,  $p = 0,03$ ) [28]. В других исследованиях сообщалось об аналогичных показателях ВБП и ОВ2 при использовании GnP после прогрессирования на FFX [28–30]. В систематическом обзоре de Jesus et al., включавшем 16 исследований, сообщается о более высоком уровне ответа (14,4% против 8,4%,  $P = 0,038$ ), ВБП (3,6 мес. против 2,5 мес.),  $p = 0,030$ ) и лучшей ОВ2 (5,7 мес. против 3,8 мес.,  $p = 0,030$ ) при лечении GnP, в сравнении с монотерапией гемцитабином [31]. Таким образом, GnP является предпочтительной терапией второй линии после FFX для пациентов, сохранивших хороший функциональный статус. Другие могут получить пользу от монотерапии гемцитабином, в то же время пациентам в неудовлетворительном общем состоянии следует предложить наилучшее поддерживающее лечение.

## 2.2. Вторая линия лечения после GnP или монотерапии гемцитабином

При прогрессировании на фоне лечения комбинацией GnP, в странах, где есть доступ к липосомальному иринотекану, стандартом второй линии является режим NALIRI. Для случаев, когда возможности применения данного варианта лечения ограничены, оптимальный режим химиотерапии второй линии не определен. Логичным в такой ситуации представляется назначение другой, уже изученной в отношении РПЖ, комбинации FFX. По данным опубликованных однокруковых исследований, изучающих эффективность и безопасность FFX во второй линии (табл. 2), медиана ОВ варьирует в пределах от 7,0 до 12,8 мес., медиана ВБП — от 2,9 до 5,8 мес. Токсичность 3–4 степени встречалась в 41% случаев и более, самым частым нежелательным явлением в этих работах была нейтропения.

Несмотря на то, что данные имеющихся исследований поддерживают использование FFX после неудачи на фоне GnP, не каждый пациент способен перенести столь интенсивное лечение во второй линии. Капецитабин в сочетании с оксалиплатином также может быть приемлемой опцией в таком случае. В некоторых публикациях сообщалось о ВБП около 3 мес. и ОВ около 6 мес. при использовании этого дуплета [38–40]. Медиана ВБП и ОВ при монотерапии капецитабином у 41 пациента после неудачи терапии первой линии составила 1,5 мес. и 4,3 мес. в работе Park et al. [41]. Клинических исследований, в которых бы сравнивалась эффективность оксалиплатина и иринотекана при заданных условиях, не проводилось, однако в мета-анализе Sonbol et al. сообщается, что комбинация фторпиримидинов и иринотекана значительно улучшала как ВБП, так и ОВ2, в то время как дуплет с оксалиплатином незначительно увеличил ВБП, но не ОВ2 [42].

Таким образом, у пациентов, не подходящих для FFX в качестве терапии второй линии, целесообразно использование двойной комбинации фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом, в то время как монотерапия капецитабином может быть рассмотрена для более ослабленных больных. Скрамная польза от этих схем всегда должна учитывать возможные нежелательные явления и их влияние на качество жизни пациента, а симптоматическое лечение должно рассматриваться как наилучший вариант для больных в тяжелом общем состоянии.

## 2.3. Третья линия лечения

По мере развития лекарственного лечения РПЖ и появления эффективных комбинаций, таких как FOLFIRINOX и GEM-NAB, становятся нередкими случаи назначения третьей линии терапии. Согласно литературным данным, порядка 25–30% пациентов, получивших две линии химиотерапии, способны получить третью линию лечения [43]. В НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина для пациентов с метастатическим РПЖ эта цифра составляет порядка 10%, медиана ОВ от начала первой линии лечения у этих больных равна 14,5 мес. [95% ДИ: 11,5; 16,8].

Рандомизированных исследований на этот счет до сих пор не проводилось, однако данные литературы свидетельствуют об успешном применении третьей линии химиотерапии у определенной группы пациентов. К примеру, в исследовании NAPOLI-130% из 378 пациентов уже получили как минимум две линии лечения на момент включения в протокол. В настоящий момент это единственное исследование третьей фазы, включающее третью линию химиотерапии. Австралийские ученые опубликовали результаты реиндукции режима GEM-NAB в третьей линии лечения местнораспространенного и метастатического РПЖ. В ретроспективный анализ были включены 28 пациентов. Медиана ОВ от момента постановки диагноза составила 39 мес., от момента начала третьей линии терапии — 12 мес. [44].

Как и в случае со второй линией терапии, решение предлагать пациенту очередную линию химиотерапии или наилучшее поддерживающее лечение должно основываться на общем состоянии больного. Также необходимо выявить прогностические факторы у пациентов, получающих три линии лечения.

### 3. ТАРГЕТНАЯ И ИММУНОТЕРАПИЯ

По мере изучения молекулярно-генетических особенностей опухолевого процесса стали появляться возможности назначения персонализированной терапии для злокачественных новообразований различных локализаций. При РПЖ данный подход изучен недостаточно и не имеет широкого применения, однако некоторые успехи в этом направлении уже имеются.

В рандомизированном исследовании 3 фазы POLO была проведена оценка эффективности поддерживающей терапии олапарибом при сравнении с плацебо у пациентов, которые не прогрессировали после 16 недель лечения в режиме FFX и имели мутацию в гене BRCA. Данная работа продемонстрировала увеличение медианы беспрогрессивной выживаемости у пациентов в группе олапариба (7,4 месяца против 3,8 месяца; ОР: 0,53; 95% ДИ, 0,35–0,82;  $p=0,004$ ), однако ОВ значительно не различалась и составила 19,0 и 19,1 месяцев соответственно [45,46]. Следует отметить, что исследование столкнулось с рядом замечаний со стороны научного сообщества, связанными с коротким периодом проведения индукционной химиотерапии, а также использованием плацебо в контрольной группе вместо других, наиболее часто применяющихся в клинической практике режимов поддерживающей химиотерапии (FOLFIRI, монотерапия фторпиримидинами). Тем не менее, препарат был одобрен FDA в качестве поддерживающей терапии у пациентов с мутацией BRCA, не имевших прогрессирования на фоне платиносодержащей химиотерапии первой линии.

Ингибиторы контрольных точек продемонстрировали свою эффективность при РПЖ с дефицитом системы репарации неспаренных оснований (dMMR) или высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H). В исследовании KEYNOTE-158 в когорте из 22 пациентов с прогрессированием РПЖ и MSI-H медиана ВБП при лечении пембролизумабом составила 2,1 месяца, а медиана ОВ — 4 месяца. У пациентов, ответивших на лечение, продолжительность ответа была длительной и составила 13,4 месяца [47]. К сожалению, данный подход не работает при РПЖ без MSI-H, а доля больных с высоким уровнем MSI при этом заболевании колеблется в районе 1% [48,49].

Еще одной редкой, но полезной находкой при РПЖ может стать перестройка NTRK. Частота встречаемости этой генетической аномалии среди всех пациентов с РПЖ, по данным Allen et al., составляет 0,8% [50]. В случае обнаружения у пациента данной мишени эффективным может оказаться назначение энтрактиниба или ларотректениба, о чем свидетельствуют результаты корзинных исследований с включением единичных случаев РПЖ [51,52].

Мутации в гене K-RAS обнаруживаются в 90% случаев при РПЖ, однако единственной таргетлируемой среди мутаций этого семейства является G12C. В исследовании CodeBreaK100 исследовалась эффективность соторасиба у пациентов с солидными опухолями поздних стадий с мутацией G12C. В исследование было включено 38 пациентов с РПЖ, 79% из которых уже получили как минимум две линии химиотерапии. Частичный ответ был зарегистрирован в 21,1% случаев, 84,2% пациентов достигли контроля над заболеванием. Медиана продолжительности ответа составила 5,7 месяцев [53]. Пациенты без мутации гена K-RAS при РПЖ также представляют интерес для ученых. По последним данным дикий тип гена K-RAS ассоциируется с благоприятным прогнозом и более высокой частотой встречаемости мутаций BRCA, MSI-H (4,7%), BRAF (6,6%), NTRK (1,8%) и других молекулярных находок [54]. Данная группа пациентов также интересна с точки зрения добавления анти-EGFR препаратов к стандартному лечению. В исследовании 2 фазы изучалась эффективность нимотузумаба в первой линии РПЖ в комбинации с гемцитабином по сравнению с монотерапией гемцитабином. Медиана ОВ/ВБП составила 8,6/5,1 мес. в группе с нимотузумабом по сравнению с 6,0/3,4 мес. в группе монотерапии (ОР = 0,69;  $p=0,0341$ /ОР = 0,68;  $p=0,0163$ ). ОВ была значительно выше у пациентов без мутаций в гене K-RAS (11,6 против 5,6 мес.;  $p=0,03$ ) [55]. На вопрос, является ли дикий тип гена K-RAS предиктором ответа на анти-EGFR терапию или же это просто благоприятный прогностический фактор, был дан ответ в китайском исследовании 3 фазы. Дизайн исследования был идентичен вышеупомянутому, но включались лишь пациенты с диким типом K-RAS. Медианы ОВ значительно различались в пользу комбинации гемцитабина с нимотузумабом (10,9 мес. против 8,5 мес.; ОР 0,54; 95% ДИ 0,33–0,88;  $p=0,037$ ), частота нежелательных явлений в группах была одинаковой [56]. Тирозинкиназный ингибитор эрлотиниба так же изучался при РПЖ. В ретроспективном исследовании 136 пациентов с местнораспространенным или метастатическим РПЖ, получали химиотерапию первой линии на основе гемцитабина с эрлотинибом или без него, медиана ОВ была значительно выше в подгруппе пациентов с диким типом, получавших лечение эрлотинибом (9,7 против 5,2 мес.,  $p=0,002$ ). Различий в ОВ на основании статуса мутации KRAS в подгруппе пациентов, получавших гемцитабин без эрлотиниба не было (7,0 против 7,0 месяцев;  $p=0,121$ ) [57]. В другом исследовании пациенты так же были рандомизированы для оценки эффективности эрлотиниба с гемцитабином по сравнению с монотерапией гемцитабином. В группе дуплета контроль заболевания (85% против 33%;  $P=0,001$ ), ВБП (медиана 5,9 против 2,4 мес.,  $P=0,004$ ) и ОВ (медиана 8,7 против 6,0 мес.;  $P=0,044$ ) были выше у пациентов с мутациями EGFR, по сравнению с группой больных без мутаций EGFR [58]. Мутация KRAS не была связана с ответом на лечение или выживаемостью в данном исследовании. Дальнейшее изучение других анти-EGFR препаратов в комбинации с современными

## Обзоры и аналитика

режимами химиотерапии может оказаться перспективным для данной группы пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехи в терапии рака поджелудочной железы (РПЖ) на протяжении многих лет остаются крайне скромными. Единственной эффективной опцией лечения этого заболевания по сей день остается химиотерапия. Стандартами первой линии химиотерапии в настоящий момент являются FOLFIRINOX и GnP. Результаты опубликованных ретроспективных исследований указывают на равную эффективность данных режимов. Единственной зарегистрированной комбинацией во второй линии при прогрессировании на гемцитабин-содержащих схемах является NALIRI, в то же время, данные из реальной клинической практики говорят об успешном применении режимов FOLFOX, FOLFIRI и даже FFX у таких па-

циентов. Стандарта лечения при прогрессировании на фоне FFX к настоящему моменту не существует. Опубликованные ретроспективные работы демонстрируют эффективность и удовлетворительную переносимость режима GnP и моно-терапии гемцитабином в данном случае. Проведение 3 линии терапии, в частности реинтродукция лечения, ранее показавшего свою эффективность, возможно у пациентов в удовлетворительном общем состоянии. Известно, что не каждый пациент с метастатическим РПЖ выигрывает от назначения второй и последующих линий лечения. В ряде случаев химиотерапия лишь снижает качество жизни, не влияя на показатели выживаемости, что делает актуальным изучение прогностических факторов пациентов, получающих две и более линии химиотерапии. Молекулярно-направленный подход при РПЖ находится на начальном этапе своего развития, однако в настоящий момент целесообразно определение мутаций BRCA, MSI, NTRK, K-RAS у этих больных.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Яна Е. Чихарева**, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: yanachikhareva@outlook.com

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

**Игорь С. Базин**, д. м. н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: bazin\_onk@mail.ru

**Илья А. Покатаев**, д. м. н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, e-mail: pokia@mail.ru

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-60-68

For citation: Chikhareva Y. E., Fedyanin M. Yu., Bazin I. S., Pokataev I. A., Tryakin A. A. Systemic therapy for metastatic pancreatic cancer. Malignant Tumors, 2023 (vol. 13), # 4, p. 60–68 (In Russ.).

## SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC PANCREATIC CANCER

Y. E. Chikhareva<sup>1</sup>, M. Yu. Fedyanin<sup>1,2</sup>, I. S. Bazin<sup>1</sup>, I. A. Pokataev<sup>3</sup>, A. A. Tryakin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Kommunarka Moscow Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

<sup>3</sup> City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia

**Abstract:** Pancreatic cancer is an aggressive disease with an extremely unfavorable prognosis. The only effective method of treatment for this cancer is chemotherapy. The introduction of combined chemotherapy regimens and the development of molecular oncology in recent years have changed approaches to the treatment of this tumor. This review presents current

literature data, as well as the data from the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, concerning modern aspects of the treatment for metastatic pancreatic cancer.

**Key words:** pancreatic adenocarcinoma, systemic therapy

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Yana E. Chikhareva**, Clinical oncologist, Chemotherapy Department No. 2 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: yanachikhareva@outlook.com

**Mikhail Yu. Fedyanin**, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Head of Chemotherapy Service, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia, e-mail: fedianinmu@mail.ru

**Igor S. Bazin**, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: bazin\_onk@mail.ru

**Ilya A. Pokataev**, MD, PhD, DSc, Head of the Medical Oncology Department, City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia, e-mail: pokia@mail.ru

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pancreatic Cancer — Cancer Stat Facts [Electronic resource]. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html> (accessed: 21.01.2023).
2. Burris H. A. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. // *Journal of Clinical Oncology*. 1997. Vol. 15, № 6.
3. Heinemann V. et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2006. Vol. 24, № 24.
4. Rocha Lima C. M. et al. Irinotecan Plus Gemcitabine Results in No Survival Advantage Compared With Gemcitabine Monotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Despite Increased Tumor Response Rate // *Journal of Clinical Oncology*. 2004. Vol. 22, № 18.
5. Moore M. J. et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25, № 15.
6. Kordes S. et al. Phase II study of capecitabine and the oral mTOR inhibitor everolimus in patients with advanced pancreatic cancer // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015. Vol. 75, № 6.
7. Conroy T. et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer // *New England Journal of Medicine*. 2011. Vol. 364, № 19.
8. von Hoff D. D. et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine // *New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 369, № 18.
9. Wang-Gillam A. et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial // *The Lancet*. 2016. Vol. 387, № 10018.
10. Sohal D. P. S. et al. Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol. American Medical Association*, 2021. Vol. 7, № 3. P. 421–427.
11. Servetto A. et al. Use of FOLFIRINOX or Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for the Treatment of Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: A Single Institution Observational Study // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 19. P. 4939.
12. Pusceddu S. et al. Comparative Effectiveness of Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel and FOLFIRINOX in the First-Line Setting of Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11, № 4.
13. Chiorean E. G. et al. Real-world comparative effectiveness of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: a systematic review // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. SAGE Publications Inc., 2019. Vol. 11.
14. Покатаев И. А. Консервативное лечение пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы: автореф. дис. док. мед. наук 14.01.12 - 2020. – 25-27 с.

## Обзоры и аналитика

15. Wainberg Z. A. et al. A randomized, open-label phase 3 study of liposomal irinotecan + 5-fluoro-uracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). 2023.
16. Wang Y., Camateros P., Cheung W. Y. A Real-World Comparison of FOLFIRINOX, Gemcitabine Plus nab-Paclitaxel, and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancers // *J Gastrointest Cancer*. Humana Press Inc., 2019. Vol. 50, № 1. P. 62–68.
17. Papneja N. et al. Comparisons of Outcomes of Real-World Patients With Advanced Pancreatic Cancer Treated With FOLFIRINOX Versus Gemcitabine and Nab-Paclitaxel: A Population-Based Cohort Study // *Pancreas*. Lippincott Williams and Wilkins, 2019. Vol. 48, № 7. P. 920–926.
18. Kordes M. et al. Survival Benefits of Chemotherapy for Patients with Advanced Pancreatic Cancer in A Clinical Real-World Cohort // *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11, № 9.
19. Cartwright T. H. et al. Clinical Outcomes with First-Line Chemotherapy in a Large Retrospective Study of Patients with Metastatic Pancreatic Cancer Treated in a US Community Oncology Setting // *Drugs Real World Outcomes*. Springer International Publishing, 2018. Vol. 5, № 3. P. 149–159.
20. de Dosso S. et al. Treatment landscape of metastatic pancreatic cancer // *Cancer Treat Rev*. 2021. Vol. 96.
21. Tsang E. S. et al. Outcomes and Characteristics of Patients Receiving Second-line Therapy for Advanced Pancreatic Cancer // *Am J Clin Oncol*. 2019. Vol. 42, № 2.
22. Bachet J.-B. et al. Second- and third-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: Feasibility and potential benefits in a retrospective series of 117 patients // *Gastroenterol Clin Biol*. 2009. Vol. 33, № 10–11.
23. Oettle H. et al. Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial // *Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 32, № 23.
24. Gill S. et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy // *Journal of Clinical Oncology*. 2016. Vol. 34, № 32.
25. Portal A. et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: an AGEO prospective multicentre cohort // *Br J Cancer*. 2015. Vol. 113, № 7.
26. Mita N. et al. Second-Line Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel for Patients with Unresectable Advanced Pancreatic Cancer after First-Line FOLFIRINOX Failure // *J Clin Med*. 2019. Vol. 8, № 6.
27. Tsang E. S. et al. Real-world Outcomes Among Patients Treated With Gemcitabine-based Therapy Post-FOLFIRINOX Failure in Advanced Pancreatic Cancer // *Am J Clin Oncol*. 2019. Vol. 42, № 12.
28. Zhang H. et al. Efficacy and Tolerability of Second-line Nab-paclitaxel and Gemcitabine After Failure of First-line FOLFIRINOX for Advanced Pancreas Cancer: A Single-institution Experience // *Clin Colorectal Cancer*. 2018. Vol. 17, № 3.
29. Nguyen K. T. et al. Gemcitabine/nab-paclitaxel as second-line therapy following FOLFIRINOX in metastatic/advanced pancreatic cancer—retrospective analysis of response // *J Gastrointest Oncol*. 2017. Vol. 8, № 3.
30. el Rassy E. et al. Could the combination of Nab-paclitaxel plus gemcitabine salvage metastatic pancreatic adenocarcinoma after folfirinox failure? A single institutional retrospective analysis // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017. Vol. 41, № 2.
31. de Jesus V. H. F. et al. Systematic review and meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy after FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer // *Ther Adv Med Oncol*. 2020. Vol. 12.
32. Assaf E. et al. 5-Fluorouracil/Leucovorin Combined with Irinotecan and Oxaliplatin (FOLFIRINOX) as Second-Line Chemotherapy in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma // *Oncology*. 2011. Vol. 80, № 5–6.
33. Kobayashi N. et al. Effect of FOLFIRINOX as second-line chemotherapy for metastatic pancreatic cancer after gemcitabine-based chemotherapy failure // *Medicine*. 2017. Vol. 96, № 19.
34. Kim J. H. et al. Attenuated FOLFIRINOX in the salvage treatment of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a phase II study // *Cancer Commun*. 2018. Vol. 38, № 1.
35. Chung M. J. et al. Multicenter phase II trial of modified FOLFIRINOX in gemcitabine-refractory pancreatic cancer // *World J Gastrointest Oncol*. 2018. Vol. 10, № 12.
36. Sawada M. et al. Modified FOLFIRINOX as a second-line therapy following gemcitabine plus nab-paclitaxel therapy in metastatic pancreatic cancer // *BMC Cancer*. 2020. Vol. 20, № 1.
37. Matsumoto T. et al. FOLFIRINOX for Advanced Pancreatic Cancer Patients After Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Failure // *Pancreas*. 2020. Vol. 49, № 4.
38. Bullock A. et al. Capecitabine and oxaliplatin as first and second line treatment for locally advanced and metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma // *J Gastrointest Oncol*. 2017. Vol. 8, № 6.
39. Chung K. H. et al. Efficacy of Capecitabine Plus Oxaliplatin Combination Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer after Failure of First-Line Gemcitabine-Based Therapy // *Gut Liver*. 2017. Vol. 11, № 2.

40. Bayoglu I. V. et al. Second-Line Capecitabine and Oxaliplatin Combination for Gemcitabine-Resistant Advanced Pancreatic Cancer // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014. Vol. 15, № 17.
41. Park S. J. et al. Oral chemotherapy for second-line treatment in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer // *World J Gastrointest Oncol*. 2019. Vol. 11, № 11.
42. Sonbol M. B. et al. Second-line treatment in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis // *Cancer*. 2017. Vol. 123, № 23.
43. Abbassi R., Algül H. Palliative chemotherapy in pancreatic cancer—treatment sequences // *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019. Vol. 4.
44. Dean A. P. et al. Gemcitabine and nab-paclitaxel retreatment as a third-line therapy following second-line FOLFIRINOX for advanced pancreatic adenocarcinoma. // *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37, № 15\_suppl.
45. Golan T. et al. Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. 2021. Vol. 39, № 3\_suppl. P. 378–378.
46. Golan T. et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA -Mutated Metastatic Pancreatic Cancer // *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 381, № 4.
47. Marabelle A. et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study // *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 38, № 1.
48. Waddell N. et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer // *Nature*. 2015. Vol. 518, № 7540.
49. Humphris J. L. et al. Hypermutation In Pancreatic Cancer // *Gastroenterology*. W. B. Saunders, 2017. Vol. 152, № 1. P. 68–74. e2.
50. Allen M. J. et al. Molecular characterisation of pancreatic ductal adenocarcinoma with NTRK fusions and review of the literature // *J Clin Pathol*. 2021. P. jclinpath-2021-207781.
51. Drilon A. et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children // *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 2018. Vol. 378, № 8. P. 731–739. Doebele R. C. et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials // *Lancet Oncol*. Lancet Publishing Group, 2020. Vol. 21, № 2. P. 271–282.
53. Strickler J. H. et al. Sotorasib in KRAS p. G12C–Mutated Advanced Pancreatic Cancer // *New England Journal of Medicine*. 2023. Vol. 388, № 1. P. 33–43.
54. Philip P. A. et al. Molecular Characterization of KRAS Wild-type Tumors in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma // *Clinical Cancer Research*. 2022. Vol. 28, № 12. P. 2704–2714.
55. Schultheis B. et al. Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in KRAS wildtype patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter, randomized phase IIb study // *Annals of Oncology*. 2017. Vol. 28, № 10. P. 2429–2435.
56. Qin S. et al. Nimotuzumab combined with gemcitabine versus gemcitabine in K-RAS wild-type locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A prospective, randomized-controlled, double-blinded, multicenter, and phase III clinical trial. // *Journal of Clinical Oncology*. 2022. Vol. 40, № 17\_suppl. P. LBA4011–LBA4011.
57. da Cunha Santos G, Dhani N, Tu D, et al. Molecular predictors of outcome in a phase 3 study of gemcitabine and erlotinib therapy in patients with advanced pancreatic cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study PA. 3. *Cancer* 2010; 116: 5599–5607.
58. Wang JP, Wu C-Y, Yeh Y-C, et al. Erlotinib is effective in pancreatic cancer with epidermal growth factor receptor mutations: a randomized, open-label, prospective trial. *Oncotarget* 2015; 6: 18162–18173.
59. Chikhareva, Y., et al. P-333 Retrospective analysis of second-line chemotherapy after Folfirinox failure in advanced pancreatic cancer. *Annals of Oncology*, 34, S131.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Сравнение эффективности FFX и GnP в первой линии терапии.

| Автор                        | Дизайн исследования         | N    | M1   | Группы (n)               | Медиана ОВ, мес., p-value                       | мВБП, мес., p-value                              | Токсичность                                              |
|------------------------------|-----------------------------|------|------|--------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Wang et al. [9], 2019        | Ретроспективное когортное   | 225  | 58%  | FFX 92; GnP 87; Gem 46   | FFX 14.1; GnP 10.5; Gem 4.2                     | FFX 8.4; GnP 8.5; Gem 3.7                        | Большая гематологическая токсичность в группе FFX        |
| Pusceddu et al. [12], 2019   | Систематический обзор       | 3813 | NA   | FFX 1690; GnP 2123       | 1.15 longer for FFX. P = 0.03                   |                                                  | Нейтропения в FFX, нейтропатия, анемия в GnP             |
| Chiorean et al. [13], 2019   | Систематический обзор       | 6915 | NA   | FFX > 3556 GnP > 3359    | FFX 15.9; GnP 14.4                              | FFX 11.7; GnP 8.5                                | Нейтропения в FFX, нейтропатия GnP                       |
| Papneja et al. [17], 2019    | Ретроспективное когортное   | 119  | 77%  | FFX 317; GnP 337         | FFX 9.0; GnP 9.0                                | FFX 6.0; GnP 4.0                                 | FFX- тромбоземболия 2–3 ст, GnP- слабость                |
| Kordes et al. [18], 2019     | Ретроспективное когортное   | 595  |      | FFX 31; GnP 66; Gem 185  | FFX 9.9; GnP 9.8; Gem 6.6                       |                                                  | Не было различий в токсичности                           |
| Cartwright et al. [19], 2018 | Ретроспективное когортное   | 486  | 100% | FFX 159; GnP 255; Gem 72 | FFX 11.4; GnP 9.8; Gem 4.4                      |                                                  | Не было различий в токсичности                           |
| Kim et al. [34], 2018        | Ретроспективное когортное   | 654  | 100% | FFX 317; GnP 337         | FFX 13.8; GnP 12.1; P = 0.96                    |                                                  | Меньшая токсичность в группе GnP                         |
| Покатаев И. А. [14] 2020     | Ретроспективное когортное   | 184  | 100% | FFX 99; GnP 85           | FFX 15.7; GnP 13.3; P = 0.07                    | FFX 6,4; GnP 6,4; P=0.33                         | Высокая частота нейтропении 3–4 степени в группе FFX     |
| Wainberg et al. [15]         | Рандомизированное, III фаза | 770  | 100% | NFX 383 GnP 387          | NFX 11,1 GnP 9,2 p = 0,04 OP = 0,84 (0,71–0,99) | NFX 7,4 GnP 5,6 p = 0,0001 OP = 0,70 (0,59–0,74) | Более высокая частота диареи и гипокалиемии в группе NFX |

FFX: 5-фторурацил, фторурацил (болюсный), иринотекан, оксалиплатин + кальция фолиат;

GnP: гемцитабин, паклитаксел + альбумин, Gem: гемцитабин,

NFX: 5-фторурацил, нанопосомальный иринотекан, оксалиплатин, кальция фолиат.

Таблица 2. Вторая линия химиотерапии после применения режимов на основе гемцитабина в реальной клинической практике.

| Автор                       | n   | M1   | 1 линия | 2 линия  | мВБП (мес) | мОВ (мес) | Токсичность                |
|-----------------------------|-----|------|---------|----------|------------|-----------|----------------------------|
| Assaf et al. [32], 2011     | 27  | 100% | Gem     | FFX      | 3.0        | 8.5       | Нейтропения 3–4 ст. 56%    |
| Kobayashi et al. [33], 2017 | 18  | 100% | Gem     | FFX      | 2.8        | 9.8       | Токсичность 3–4 ст. 83%    |
| Kim et al. [34], 2018       | 39  | 82%  | Gem     | FFX      | 3.8        | 8.5       | 41% нейтропении 3–4 ст.    |
| Chung et al. [35], 2018     | 48  | 79%  | Gem     | FFX      | 5.8        | 9.0       | 65% нейтропении 3–4 ст.    |
| Sawada et al. [36], 2020    | 104 | 100% | GnP     | mFFX/FFX | 5,3/4,3    | 6,9/12,8  | Токсичность не различалась |
| Matsumoto et al. [37], 2020 | 23  | 83%  | GnP     | FFX      | 3,9        | 7,0       | 55% токсичность 3–4 ст.    |

FFX: 5-фторурацил, фторурацил (болюсный), иринотекан, оксалиплатин, кальция фолиат.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-69-77

**Цитирование:** Титов К. С., Кузьменко А. А., Багателья З. А., Греков Д. Н., Якомаскин В. Н., Петросян Т. В. Современные возможности комбинированного лечения пациентов раком желудка с перитонеальным канцероматозом. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #4, стр. 69–77.

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ

К. С. Титов<sup>1,2</sup>, А. А. Кузьменко<sup>1</sup>, З. А. Багателья<sup>1,3</sup>, Д. Н. Греков<sup>1,3</sup>, В. Н. Якомаскин<sup>1</sup>, Т. В. Петросян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия

<sup>2</sup>. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

<sup>3</sup>. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

У пациентов с местнораспространенным раком желудка имеется высокий риск перитонеальной диссеминации. Неблагоприятный прогноз после хирургического лечения у таких больных в значительной степени связан с нераспознанными свободными опухолевыми клетками в брюшной полости на этапе предоперационного обследования. Для подтверждения или исключения перитонеального канцероматоза и более точного стадирования требуется проведение диагностической лапароскопии с перитонеальными смывами для цитологического и иммуноцитохимического исследования. Дискуссионной остается тактика лечения пациентов с морфологически подтвержденным перитонеальным микроканцероматозом.

Международные онкологические ассоциации, такие как NCCN, ESMO и AJCC, приравнивают наличие свободных опухолевых клеток в брюшной полости при раке желудка к отдаленным метастазам (M1) и рекомендуют таким пациентам проведение химиотерапии. Анализ мировой литературы показывает, что даже полный регресс перитонеальных микрометастазов при проведении только лекарственной терапии не обеспечивает хорошие результаты выживаемости, и такие пациенты, несомненно, требуют комбинированного лечебного подхода.

Некоторые авторы сообщают об опыте успешного комбинированного лечения пациентов с перитонеальным микроканцероматозом при раке желудка, однако выборка в существующих исследованиях крайне мала для определения наиболее эффективной схемы лечения у данных больных.

Таким образом, вопрос выбора оптимальной тактики лечения для больных раком желудка с перитонеальным канцероматозом на сегодняшний день остаётся открытым.

**Ключевые слова:** рак желудка, химиотерапия, свободные опухолевые клетки, микроканцероматоз, комбинированное лечение

### ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка в структуре онкологической заболеваемости занимает 6 место (1,09 млн случаев) и 4 место в структуре смертности (769 тыс. случаев). По данным глобального канцер-регистра на 2020 год в мире выявлено 1080103 новых случаев рака желудка, и 768793 пациентов умерли от этого заболевания [1]. В России в 2020 г. зарегистрировано 32063 новых случаев рака желудка и 26411 случаев смерти [2].

У больных раком желудка с инвазией опухоли в серозную оболочку, с выходом за ее пределы и с метастазами в регионарные лимфатические лимфоузлы риск перитонеальной диссеминациикратно выше, чем у пациентов без указанных неблагоприятных факторов. При поражении опухолью серозной оболочки желудка, свободные

опухолевые клетки обнаруживаются в брюшной полости (перитонеальный микрокарциноматоз) у 20–70% больных, что является предиктором развития перитонеального макроканцероматоза [3–4]. Перитонеальная диссеминация является наиболее распространенным путем метастазирования рака желудка и наблюдается в 14% случаев [5].

Неблагоприятный прогноз после хирургического лечения у больных раком желудка в значительной степени связан с не выявленными перед операцией свободными опухолевыми клетками брюшной полости. Для подтверждения отдаленных метастазов в органы брюшной полости, малого таза и перитонеального канцероматоза, а также более точного стадирования рака желудка, перед планированием противоопухолевого лечения требуется проведение диагностической лапароскопии с биопсией подозрительных на метастазы очагов или, при их отсутствии, выполнение

перитонеальных смывов с их цитологическим и иммуно-цитохимическим исследованием [4].

Микроканцероматоз брюшины при раке желудка можно определить только при цитологическом (дополненным ИЦХ) исследовании перитонеальных смывов. Наличие опухолевых клеток только в перитонеальных смывах (при отсутствии визуально определяемых опухолевых изменений на брюшине) обычно обозначают термином  $Cyt +$ . Микрокарциноматоз необходимо выявлять еще до появления клинических признаков, что имеет большое значение для выбора адекватной тактики лечения [5]. Проведение диагностической лапароскопии забором перитонеальных смывов рекомендуется перед планируемым хирургическим лечением у пациентов с раком желудка при стадии  $cT2N0M0$  или  $cT$  любое  $N + M0$ .

## МЕХАНИЗМЫ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Пациенты с местно-распространенным раком желудка, с неблагоприятными гистологическими типами (диффузный тип и/или перстневидно-клеточный) имеют более высокий риск перитонеального метастазирования [5].

Развитие канцероматоза брюшины представляет собой многоступенчатый опухолевый процесс, который включает в себя отделение клеток рака от первичной опухоли желудка, их выживание в брюшной полости и прикрепление к мезотелиальным клеткам брюшины с инвазией через базальную мембрану, ростом и неоангиогенезом. Однако не все свободные опухолевые клетки проникают в брюшину с развитием очагов канцероматоза. Большинство опухолевых клеток погибает даже после успешного прикрепления к брюшине из-за перитонеально-плазматического барьера. Также, защитным механизмом против адгезии экзогенных клеток обладает мезотелий — внутренний слой брюшины [6].

На сегодняшний день есть ряд статей, в которых выявлены предикторы высокого риска развития перитонеальной диссеминации рака желудка [7]. К ним относят: гистологический тип опухоли (недифференцированные и низкодифференцированные формы), повышение в плазме крови уровня онкомаркеров РЭА, СА19-9, а также тромбоцитоз и лимфопения [7].

## ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ МИКРОКАНЦЕРОМАТОЗОМ

На сегодняшний день не существует установленного единого стандарта лечения пациентов данной категории. NCCN [41], ESMO [42], AJCC [43] и другие онкологические общества мира приравнивают перитонеальный микроканцероматоз к отдаленным метастазам рака желудка и рекомендуют проведение только химиотерапии.

Тактика лечения больных раком желудка с цитологически подтвержденным перитонеальным микроканцероматозом является предметом дискуссий, и следует отме-

тить, что общая 2-годичная выживаемость больных раком желудка с положительными перитонеальными смывами, по ряду авторов, составляет от 15% до 47% [8–10]. Однако, учитывая объективный ответ первичной опухоли (полный или частичный эффект), полную регрессию микрометастазов в брюшной полости и низкую выживаемость при проведении системной химиотерапии, становится очевидным, что проведение только системной лекарственной терапии недостаточно, поэтому требуется комбинированный подход с применением системной химиотерапии, хирургического лечения и проведения внутрибрюшной химиотерапии.

Многие авторы сообщают об опыте успешного комбинированного лечения рака желудка у пациентов с перитонеальным микроканцероматозом [19,20].

**Цель исследования.** Изучить современные методы комбинированного лечения больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом.

**Материал и методы.** Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane library, e-library, Scopus, Pubmed, Mediasphera. Изучены статьи, опубликованные после 2002 года.

**Ключевые слова:** рак желудка, химиотерапия, свободные опухолевые клетки, микроканцероматоз, комбинированное лечение.

## МЕТОД ДИАГНОСТИКИ СВОБОДНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Перитонеальные смывы получают при диагностической лапароскопии по стандартной методике. Выполняют лаваж брюшной полости путем ирригации 200–500 мл предварительно подогретого (до 37°C) физиологического раствора в свободную брюшную полость на диафрагмальную и висцеральную поверхность печени, париетальную брюшину с последующей полной аспирацией жидкости. Крайне важен короткий временной промежуток до доставки полученного материала в цитологическую лабораторию и выполнения центрифугирования взятой жидкости, который не должен превышать 15 минут. Далее полученный осадок оценивается по методу жидкостной цитологии или методом cell-block. Проведенные исследования позволяют заключить, что фактор скорости проведения цитологического исследования играет одну из ключевых ролей для получения достоверного результата: так, количество информативного материала составляет через 30 мин 100%, через 2 ч — 74%, по истечении 4 ч — 52%, а после 12 ч хранения уже только 37% [11,12].

## ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ КАНЦЕРОМАТОЗА БРЮШИНЫ

Только 2–5% минутного объема сердца достигает брюшины, поэтому большая часть (95–98%) химиопрепаратов, вводимых внутривенно, обходят брюшину, вызывая лишь

системную токсичность. Перитонеальная микроциркуляция характеризуется низкой плотностью капилляров по сравнению с другими органами [13,14].

В норме перитонеально-плазменный барьер предотвращает всасывание крупных молекул, в том числе большинства лекарств из брюшной полости в системный кровоток (перитонеальный клиренс). Таким образом, при внутрибрюшинном введении достигается высокая локальная концентрация лекарственного препарата в брюшной полости, в то время как системная концентрация препарата остается низкой. Важным моментом является глубина проникновения цитостатических препаратов в брюшину (не менее 1–2 мм). Другим преимуществом является то, что препараты, вводимые в брюшную полость, в конечном итоге всасываются через воротную вену в печень и могут оказывать противоопухолевое действие и на метастазы печени [15].

Одной из проблем внутрибрюшинной терапии является неравномерное распределение цитотоксических препаратов по брюшине при их введении в виде жидкостей [16]. В положении лежа любая жидкость, попадающая в брюшную полость, собирается в отдаленных местах брюшной полости. Таким образом, для улучшения распределения препарата обычно наполняют брюшную полость большим объемом жидкости и меняют положение тела. Однако все эти маневры имеют ограниченную эффективность.

На сегодняшний день известны 3 физических метода, которые увеличивают и гомогенизируют проникновение лекарственного средства в брюшину: повышение гидростатического давления, использование аэрозолей и локальная гипертермия. Для реализации максимального эффекта цитостатический препарат должен иметь определенные характеристики, а именно высокую молекулярную массу, что определяет низкий системный клиренс и достаточную глубину проникновения в ткани (от нескольких клеточных слоев до 2–3 мм) [15].

## ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ МИКРОКАНЦЕРОМАТОЗОМ

### Предоперационная индукционная химиотерапия

В настоящее время имеется большое количество работ, подтверждающих эффективность системной химиотерапии при перитонеальном микроканцероматозе (наличие свободных опухолевых клеток в брюшной полости). По данным различных исследований, процент эрадикации свободных опухолевых клеток в брюшной полости после проведения системной химиотерапии комбинацией препаратов платины/фторпиримидинов с или без доцетаксела или трастузумаба варьирует от 48,9% до 72,2% [17–20].

Коллектив авторов во главе с Mezhr J.J. и соавт. [18] в своей научной работе продемонстрировали увеличение общей выживаемости с 1,4 до 2,5 лет в группе пациентов с перитонеальным микроканцероматозом, у которых уда-

лось добиться эрадикации свободных опухолевых клеток. Схожие результаты были получены Yasufuku M. и соавт. и Aizawa I. и соавт., при этом показатели общей 3-годовой и 5-летней выживаемости увеличились с 10,5% до 76,9% и с 17,6% до 34,6% соответственно [19,20].

В исследовании Nakamura M. и соавт. подтверждены положительные результаты и эффективность предоперационной химиотерапии. В исследование включены 26 пациентов раком желудка и Cyt +. У 12 пациентов после проведенной системной химиотерапии наблюдалась полная регрессия микроканцероматоза при релапароскопии, после чего была проведена еще одна химиотерапия и затем радикальная операция. Медиана выживаемости у пациентов данной группы составила 41 месяц. При сравнении медианы общей выживаемости больных этой группы с пациентами, у которых отсутствовали опухолевые клетки при первой лапароскопии, не было статистически значимым (41 месяц по сравнению с 42 месяцами) [21].

Учитывая столь обнадеживающие результаты, системную химиотерапию в лечении пациентов с микроканцероматозом при раке желудка стали рассматривать уже не как паллиативную, а как предоперационную индукционную химиотерапию перед последующим хирургическим лечением. В работе Badgwell B. и соавт. [22], в которой исследованы 3747 пациентов раком желудка и кардиоэзофагеального перехода, проводилось сравнение результатов применения химиотерапии у пациентов с перитонеальным микроканцероматозом. В группе пациентов, получавших предоперационную химиотерапию, 3-х годовая общая выживаемость увеличилась до 12% по сравнению с 0% в группе, где химиотерапия проводилась в паллиативных целях.

Таким образом, полученные данные подтверждают эффективность предоперационной химиотерапии в лечении больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом и дают надежду на выполнение радикальной операции.

### Операция и системная химиотерапия

Для больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом, даже при резектабельной первичной опухоли, применение только лишь хирургического лечения, является крайне сомнительным ввиду отдаленных метастазов. Согласно данным многочисленных научных исследований, процесс связан с крайне высокой вероятностью развития макроканцероматоза с дальнейшим прогрессированием с низкой 5-летней выживаемостью.

Исследователи Японской Онкологической Группы совместно с авторами из Корейской Ассоциации по лечению рака желудка провели рандомизированное исследование, в котором сравнили результаты лечения 2 групп больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом. Пациентам 1 группы было выполнено радикальное хирургическое лечение с последующим проведением системной химиотерапии, пациенты 2 группы получали только

Обзоры и аналитика

лекарственную терапию. При этом значительного преимущества в результатах лечения пациентов, подвергшихся комбинированному лечению, получено не было [23,24].

В 2012 году японскими учеными были опубликованы результаты 2 фазы исследования CCOG030, в котором оценивалась эффективность применения монокимиотерапии цитостатиком S-1 после операции. В исследование были включены 48 пациентов раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом [25]. По данным последующего длительного наблюдения, 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 26% и 21% соответственно, при этом перитонеальный рецидив наблюдался в 62% случаев. Схожие результаты были получены и рядом других ученых [25–28]. В ретроспективном исследовании Капо К. и соавт. с длительностью наблюдения около 10 лет 5-летняя общая выживаемость составила 17,8%, перитонеальный рецидив наблюдался в 59,2% случаев, а медиана выживаемости увеличилась с 11,8 до 22,3 месяцев в группе комбинированного лечения (операция + химиотерапия) по сравнению с группой, где применялось только хирургическое лечение [26].

Группа ученых из Кореи во главе с Shim H.J. и соавт. подтвердили эффективность применения адъювантной химиотерапии в лечении больных с перитонеальным микрокарциноматозом [27]. Адъювантная химиотерапия по схеме XELOX или FOLFOX увеличила медиану безрецидивной выживаемости с 6,98 до 11,6 месяцев и медиану 5-летней общей выживаемости с 12,11 до 25,5 месяцев [28]. Разницы результатов в зависимости от выбранной схемы терапии (XELOX или FOLFOX) не наблюдалось.

### Внутрибрюшинная химиотерапия

Как упоминалось ранее, системная химиотерапия, играет важную роль в комбинированном лечении больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом и улучшает онкологические прогнозы. Однако в связи с низкой доступностью при внутривенном введении цитостатических препаратов из-за наличия перитонеально-плазменного барьера [29] в качестве локального воздействия цитостатиков на свободные опухолевые клетки активно применяют методы внутрибрюшинной химиотерапии. Преимущество интраперитонеального введения цитостатиков заключается в возможности достижения максимальной локальной концентрации цитостатика при низкой системной цитотоксичности. Одним из минусов внутрибрюшинной химиотерапии является ограничение по глубине воздействия на брюшину, которая, как правило, не превышает 2 мм [30].

Коллектив японских авторов во главе с Imano M. и соавт. в пилотном исследовании на примере 10 больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом показали эффективность интраабдоминального введения химиопрепаратов: всем больным после проведения радикальной операции внутрибрюшинно вводили паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup>, при этом дальнейший фармакокинетический

анализ показал, что пик концентрации паклитаксела в плазме крови не превышал 0,1 моль/л (цитотоксический порог) в то время как в брюшной полости его концентрация была в 6773 раза выше [30,31]. Такой метод применения паклитаксела позволил добиться эрадикации свободных опухолевых клеток — отрицательные результаты смывов получали уже спустя 24–48 часов. В послеоперационном периоде большинство пациентов получали системную химиотерапию препаратом S-1. В результате удалось добиться 3-годовой выживаемости в 56% случаев, а процент перитонеального рецидива составил 30% [31].

Таким образом, авторам удалось показать, что комбинированный подход с применением операции, системной и внутрибрюшинной химиотерапии может улучшать выживаемость больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом [32].

В другом исследовании относительно эффективности применения внутрибрюшинной химиотерапии в лечении микроканцероматоза при раке желудка Shimado и соавт. предложили проводить перитонеальный лаваж в качестве дополнительного метода эрадикации свободных опухолевых клеток [32]. В исследование было включено 22 пациента с раком желудка Cyt +, которые в свою очередь были разделены на 3 группы: первой группе больных была выполнена только радикальная операция, пациентам второй группы после операции проводили внутрибрюшинную химиотерапию цисплатином в дозе 100 мг, а в третьей группе помимо радикальной операции и внутрибрюшинной химиотерапии дополнительно проводили перитонеальный лаваж 10 литрами физиологического раствора (именно такой объем был признан авторами как оптимальный) [32]. После операции всем пациентам проводили адъювантную системную химиотерапию 5-фторурацилом. В результате 2-годовая общая выживаемость в исследуемых группах составила 0%, 14,3% и 57,1% в 1, 2 и 3 группах соответственно, а перитонеальный рецидив в группе, где дополнительно применяли интраперитонеальный лаваж, был значительно ниже чем в двух других сравниваемых группах и составил 42,9% по сравнению с 85,7% во второй и 100% в первой группах [32].

Учитывая полученные многообещающие результаты, схема лечения, предложенная Shimado и соавт., (операция + внутрибрюшная и системная химиотерапия с перитонеальным лаважем) в дальнейшем оценивалась и в других рандомизированных контролируемых исследованиях.

Так, например, в исследовании Kuramoto M. и соавт., где приняли участие 88 больных раком желудка Cyt +, которые были поделены на три аналогичные предыдущему исследованию группы. При этом 5-летняя общая выживаемость составила 43,8%, 4,6% и 0% в группах 3 (операция + внутрибрюшинная химиотерапия с перитонеальным лаважем), 2 (операция + внутрибрюшинная химиотерапия) и 1 (только операция) соответственно, а показатели перитонеального рецидива снизились до 40% в группе, где проводили дополнительный перитонеальный лаваж, по сравнению с 79,3% в группе пациентов, которым вы-

полняли операцию и внутрибрюшинную химиотерапию [33].

Несмотря на позитивные результаты, полученные Shimado S. и соавт. и Kuramoto M. и соавт., в крупном мультицентровом исследовании, в которое было включено 800 больных из 22 крупных медицинских центров Южной Кореи, Китая, Японии, Малайзии, Гонконга и Сингапура, улучшение результатов общей 3-летней выживаемости пациентов, которым дополнительно выполняли перитонеальный лаваж, не было достигнуто [34, 35].

### Гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия (HIPEC)

Другим вариантом лечения перитонеального микроканцероматоза является HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия). Данный метод объединяет в себе плюсы прямого воздействия внутрибрюшинной химиотерапии и потенциальные преимущества гипертермического воздействия на свободные опухолевые клетки. Данные экспериментальных и клинических исследований указывают на то, что опухолевые клетки разрушаются при температуре от 41 до 43°C. Гипертермия также снижает скорость кровотока в большинстве злокачественных опухолей, в то время как в здоровых тканях наблюдается обратный эффект. Эти эффекты одновременно с подавлением окислительного клеточного метаболизма приводят к апоптозу наиболее чувствительных опухолевых клеток, кроме того, следует отметить, что высокие температуры усиливают противоопухолевый эффект цитостатиков [36].

HIPEC широко изучалась в качестве метода лечения перитонеального микро- и макроканцероматоза. Результаты, полученные в крупном мета-анализе, которые включали 21 нерандомизированное исследование (2520 пациентов раком желудка с/без карциноматоза), не показали преимущества в 3-летней выживаемости для пациентов с макроканцероматозом после проведения гипертермической внутрибрюшной химиотерапии [37].

Однако HIPEC продемонстрировал хорошие результаты в предотвращении развития канцероматоза, в том числе у пациентов с положительными перитонеальными смывами [37]. Изучался также вопрос применения HIPEC в качестве предоперационной терапии. Badgwell B. и соавт. представили результаты применения HIPEC в качестве предоперационной терапии перитонеального канцероматоза на примере 19 пациентов, у 6 из них были выявлены свободные опухолевые клетки, у остальных 13 уже был ограниченный макроканцероматоз. Всем пациентам было проведено 5 курсов HIPEC в предоперационном режиме после системной химиотерапии. У 4 из 6 больных с Cyt + удалось добиться полного клинического ответа в виде эрадикации опухолевых клеток и исчезновения очагов канцероматоза у 3 пациентов, при этом пяти из исследуемых больных в последующем была выполнена гастрэктомия [37]. Отда-

ленные результаты такого лечения показали, что медиана выживаемости 5 пациентов после гастрэктомии, составила 29 месяцев [37].

Получив столь оптимистичные результаты, Badgwell B. и соавт. решили попробовать еще более агрессивную схему лечения пациентов с перитонеальным канцероматозом при раке желудка. В свое новое исследование они включили 20 больных, у 14 из которых был ограниченный макроканцероматоз, а у 6-микроканцероматоз. Всем пациентам сначала проводили системную химиотерапию с последующим выполнением 1–2 процедур HIPEC, после чего выполняли оперативное лечение и еще одну процедуру HIPEC уже интраоперационно. Такая агрессивная тактика привела к 3 годичной общей выживаемости в 28%, при этом в 50% (n = 3) случаев у больных с перитонеальным микроканцероматозом удалось добиться эрадикации свободных опухолевых клеток, и спустя 32–49 месяцев после установления диагноза эти пациенты были живы без рецидива заболевания [38].

Проведенные исследования слишком малочисленны, полученных результатов недостаточно для проведения адекватной оценки эффективности HIPEC, а также для рекомендации его в качестве стандартного метода лечения пациентов раком желудка с Cyt +. В настоящее время проводится крупное исследование GASTRICHIP [44]. Это проспективное открытое рандомизированное мультицентровое исследование 3 фазы, направленное на изучение эффективности внутрибрюшинной гипертермической химиотерапии с применением оксалиплатина в лечении пациентов распространенными формами рака желудка. Эффективность комбинированного лечения будет оценена по нескольким параметрам: общей выживаемости с момента оперативного лечения до смерти пациента или по истечении 5-летнего срока наблюдения, 3-летняя и 5-летняя безрецидивная выживаемость, место рецидива, осложнения и качество жизни пациентов, перенесших комбинированное лечение. Результаты французского проспективного рандомизированного исследования GASTRICHIP должны внести ясность в отношении эффективности и перспектив применения гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии в лечении больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом. Публикация отдаленных результатов планируется на 2023 год, на основании их планируется пересмотреть клинические рекомендации, и, возможно, будет решен вопрос о включении HIPEC в стандарт лечения метастатического рака желудка.

Еще одним вариантом лечения перитонеального канцероматоза является PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy). В мировой литературе данных относительно эффективности метода в лечении больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом недостаточно, чтобы рекомендовать его в качестве эффективного лечения. Авторы ряда исследований считают, что PIPAC является перспективным методом лечения при его относительной безопасности [39,40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружение свободных опухолевых клеток (перитонеальный микроканцероматоз) с помощью цитологического и иммуноцитохимического исследований смывов с брюшины при раке желудка является неблагоприятным прогностическим фактором выживаемости. Однако проводимые сегодня исследования указывают на то, что в лечении больных с IV стадией заболевания можно добиться лучшей выживаемости, используя более агрессивную тактику ведения с применением комбинированного подхода в лечении. Существуют различные лечебные тактики, которые включают предварительное хирургическое лечение с последующим проведением послеоперационной химиотерапии, проведение предоперационной химиотерапии с внутривенным введением цитостатиков с последующей операцией и др. Оптимальный вариант ле-

чения на сегодняшний день пока остается не совсем ясным из-за отсутствия крупных сравнительных исследований.

Большинство исследований по разработке оптимальной тактики лечения пациентов с перитонеальным канцероматозом, проводимых сегодня, включают малую выборку пациентов. Для Сут + рака желудка описано много различных тактических подходов к лечению, однако серьезных и хорошо спланированных научных исследований по их сравнению нет.

Таким образом, необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований, с большой выборкой пациентов, сравнивающих различные методы лечения рака желудка с перитонеальным микроканцероматозом, для определения максимально эффективного варианта. И на сегодняшний день уже становится для многих специалистов вполне понятным, что это именно комбинированный метод лечения.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Константин С. Титов**, д. м. н., профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики имени В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ведущий научный сотрудник, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: ks-titov@mail.ru

**Александр А. Кузьменко**, врач-хирург, врач-онколог, старший ординатор отделения торакоабдоминальной онкологии №72, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: Dr.Kuzmenko@mail.ru

**Зураб А. Багателья**, д. м. н., заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», профессор кафедры хирургии хирургического факультета, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

**Дмитрий Н. Греков**, к. м. н., заместитель главного врача по онкологии, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», доцент кафедры хирургии хирургического факультета, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: grekov.doc@list.ru

**Виктор Н. Якомаскин**, к. м. н., заведующий отделением торакоабдоминальной онкологии №72, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: yakomas@mail.ru

**Татьяна В. Петросян**, врач-хирург хирургического отделения №76, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: tatiana.v.petrosian@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-69-77

For citation: Titov K. S., Kuzmenko A. A., Bagatelia Z. A., Grekov D. N., Yakomaskin V. N., Petrosyan T. V. Current opportunities for combined treatment of gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. Malignant Tumors, 2023 (vol. 13), # 4, p. 69–77 (In Russ.).

## CURRENT OPPORTUNITIES FOR COMBINED TREATMENT OF GASTRIC CANCER PATIENTS WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS

K. S. Titov<sup>1,2</sup>, A. A. Kuzmenko<sup>1</sup>, Z. A. Bagatelia<sup>1,3</sup>, D. N. Grekov<sup>1,3</sup>, V. N. Yakomaskin<sup>1</sup>, T. V. Petrosyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Patients with locally advanced gastric cancer are at high risk of peritoneal dissemination. Poor prognosis after surgical treatment is mostly associated with presence of free tumor cells in peritoneal cavity that were not identified during pre-surgery examination. Staging laparoscopy and peritoneal washing with cytological examination are now routinely used to detect peritoneal carcinomatosis and for an accurate cancer staging.

Yet there is no standard treatment for patients with morphologically confirmed peritoneal dissemination of gastric origin. International oncological associations such as NCCN, ESMO and AJCC identify presence of free tumor cells in peritoneal cavity as distant metastasis where palliative chemotherapy is recommended as the only treatment option. Literature review shows that even if complete regression of micrometastases is achieved after chemotherapy alone, survival rate of this group of patients remains poor.

Today some authors prove combined treatment strategies for patients with peritoneal micrometastases of gastric origin to be effective. Because of the limited number of patients included in these studies there is no specific combined treatment scheme that can be recommended as a standard protocol of treatment patients with advanced gastric cancer.

**Key words:** gastric cancer, chemotherapy, free tumor cells, micro carcinomatosis, multimodal treatment.

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Konstantin S. Titov**, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology and X-ray Radiology named after V.P. Kharchenko, Peoples' Friendship University of Russia, Leading Researcher, S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia, e-mail: ks-titov@mail.ru

**Aleksandr A. Kuzmenko**, Surgeon, Oncologist, Senior Resident of the Department of Thoracoabdominal Oncology No. 72, S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia, e-mail: Dr.Kuzmenko@mail.ru

**Zurab A. Bagatelia**, MD, PhD, DSc, Deputy Chief Medical Officer, S. P. Botkin City Clinical Hospital, Professor, Department of Surgery, Faculty of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

**Dmitriy N. Grekov**, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Oncology, S. P. Botkin City Clinical Hospital, Associate Professor, Department of Surgery, Faculty of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, e-mail: grekov.doc@list.ru

**Victor N. Yakomaskin**, MD, PhD, Head of the Department of Thoracoabdominal Oncology №72, S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia, e-mail: yakomas@mail.ru

**Tatiana V. Petrosyan**, Surgeon of the Surgical Department No. 76, S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia, e-mail: tatiana.v.petrosian@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GLOBOCAN 2020 <https://gco.iarc.fr/today/> Дата доступа 22.04.2021.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва, 2021.
3. Yasuo Iitsuka MD, Shinichi Kaneshima MD, Osamu Tanida MD, Takashi Takeuchi MD, Shigemasa Koga MD Intra-peritoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer. October 1979.
4. B L Li, R L Miao, Z Y Li, Progress in gastric cancer with positive peritoneal cytology. Zhghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2021 May 25 ; 24 (5) : 458–462.
5. Wang Z., Chen J.G., Tian L. Issues on peritoneal metastasis of gastric cancer : An update. World J. Surg. Oncol. 2019.
6. Kanda M, Kodera Y. Molecular mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer. World J Gastroenterol. 2016 ; 22 : 6829–6840.
7. James P. De Andrade MD, James J. Mezhir MD. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer : an evidence-based review. Surg Oncol. 2014 Sep ; 110 (3) : 291–7.
8. Kano Y, Kosugi S, Ishikawa T, et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology at three cavities in patients with gastric cancer [J]. Surgery, 2015, 158 (6) : 1581–1589.
9. Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, Kondo K, Koshikawa K, Suzuki N, et al. A phase II study of radical surgery followed by postoperative chemotherapy with S-1 for gastric carcinoma with free cancer cells in the peritoneal cavity (CCOG0301 study). Eur J Surg Oncol. 2009 ; 35 : 1158–63.

## Обзоры и аналитика

10. Sugarbaker P.H., Chang D., Koslowe P. Prognostic features for peritoneal carcinomatosis in colorectal and appendiceal cancer patients when treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Res.* 1996 ; 81 : 89–104.
11. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Palliation with a glimmer of hope : management of resectable gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology.* 2001 ; 48 (41) : 1238–1247.
12. Путова М.В., Носкова К.К., Семенов Н.Е., Хомерики С. Г. Определение свободных опухолевых клеток в перитонеальных смывах при раке желудка — стандартизация этапов пробоподготовки. *Лабораторная служба.* 2021 ; 10 (1) : 17–23.
13. Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2007 ; 10 : 29–34.
14. А.М. Дорошенко, В.В. Дворниченко, М.А. Голодников, С.М. Пленкин, П.В. Миронов, Д.И. Наталинов, И.В. Лисичникова, Л.Ю. Кислицына. Использование цитологического исследования с применением иммуноцитохимического анализа интраоперационных перитонеальных смывов у больных с низкодифференцированным раком желудка. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН,* 2010, №5 (75).
15. Steuperaert, M. ; Debbaut, C. ; Carlier, C. ; De Wever, O. ; Descamps, B. ; Vanhove, C. ; Ceelen, W. ; Segers, P. A 3D CFD model of the interstitial fluid pressure and drug distribution in heterogeneous tumor nodules during intraperitoneal chemotherapy. *Drug Deliv.* 2019, 26, 404–415.
16. Solass, W. ; Horvath, P. ; Struller, F. ; Königsrainer, I. ; Beckert, S. ; Königsrainer, A. ; Weinreich, F.J. ; Schenk, M. Functional vascular anatomy of the peritoneum in health and disease. *Pleura Peritoneum* 2016, 1, 145–158.
17. Хомяков В.М., Рябов А.Б., Болотина Л.В., Соболев Д.Д., Уткина А.Б., Кузнецова О.С. Лечение больных раком желудка с канцероматозом брюшины. Современный взгляд и перспективы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2017 ; 6 (6) : 4–13.
18. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer : natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol* 2010r. ; 17 : 3173–3180.
19. Aizawa M, Nashimoto A, Yabusaki H, Nakagawa S, Matsuki A, Homma K, Kawasaki T. The clinical significance of potentially curative resection for gastric cancer following the clearance of free cancer cells in the peritoneal cavity by induction chemotherapy. *Surg Today* 2015 ; 45 : 611–617.
20. Yasufuku I, Nunobe S, Ida S, Kumagai K, Ohashi M, Hiki N, Sano T. Conversion therapy for peritoneal lavage cytology-positive type 4 and large type 3 gastric cancer patients selected as candidates for R0 resection by diagnostic staging laparoscopy. *Gastric Cancer* 2020 ; 23 : 319–327.
21. Nakamura M, Ojima T, Nakamori M, et al Conversion surgery for gastric cancer with peritoneal metastasis based on the diagnosis of second-look staging laparoscopy [J]. *J Gastrointest Surg,* 2019, 23 (9) : 1758–1766.
22. Badgwell B, Cormier JN, Krishnan S, Yao J, Staerkel GA, Lupo PJ, Pisters PW, Feig B, Mansfield P. Does neoadjuvant treatment for gastric cancer patients with positive peritoneal cytology at staging laparoscopy improve survival? *Ann Surg Oncol* 2008 ; 15 : 2684–2691.
23. Fujitani K, Yang HK, Kurokawa Y, Park DJ, Tsujinaka T, Park BJ, Fukuda H, Noh SH, Boku N, Bang YJ, Sasako M, Lee JI ; Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group ; Korea Gastric Cancer Association. Randomized controlled trial comparing gastrectomy plus chemotherapy with chemotherapy alone in advanced gastric cancer with a single non-curable factor : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0705 and Korea Gastric Cancer Association Study KGCA01. *Jpn J Clin Oncol* 2008 ; 38 : 504–506.
24. Jamel S, Markar SR, Malietzis G, Acharya A, Athanasiou T, Hanna GB. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer : systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018 ; 21 : 10–18.
25. Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, Ohashi N, Tanaka C, Kobayashi D, Kojima H, Matsui T, Kondo K, Fujiwara M. Long-term follow up of patients who were positive for peritoneal lavage cytology : final report from the CCOG0301 study. *Gastric Cancer* 2012 ; 15 : 335–337.
26. Kano K, Aoyama T, Maezawa Y, Nakajima T, Ikeda K, Yamada T, Sato T, Oshima T, Rino Y, Masuda M, Ogata T, Cho H, Yoshikawa T. The survival and prognosticators of peritoneal cytologypositive gastric cancer patients who received upfront gastrectomy and subsequent S-1 chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2017 ; 22 : 887–896.
27. Shim HJ, Kim HJ, Lee SH, Bae WK, Hwang EC, Cho SH, Chung IJ, Bang HJ, Hwang JE. Observational Study of Peritoneal Washing Cytology-Positive Gastric Cancer without Gross Peritoneal Metastasis in Patients, who Underwent Radical D2 Gastrectomy. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 9549.
28. Komatsu S, Shioaki Y, Furuke H, Ohta A, Tsuji R, Tanaka S, Kumano T, Imura KI, Shimomura K, Ikeda J, Taniguchi F, Ueshima Y, Lee CJ, Deguchi E, Ikeda E, Otsuji E. Is curative gastrectomy justified for gastric cancer with cytology positive as the only stage IV factor? *Langenbecks Arch Surg* 2019 ; 404 : 599–604.
29. de Bree E, Michelakis D, Stamatou D, Romanos J, Zoras O. Pharmacological principles of intraperitoneal and bidirectional chemotherapy. *Pleura Peritoneum* 2017 ; 2 : 47–62.

30. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy : Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol* 2010 ; 2 : 68–75.
31. Imano M, Imamoto H, Itoh T, Satou T, Peng YF, Yasuda A, Kato H, Nishiki K, Shiraishi O, Shinkai M, Tsubaki M, Yasuda T, Nishida S, Takeyama Y, Okuno K, Shiozaki H. Impact of intraperitoneal chemotherapy after gastrectomy with positive cytological findings in peritoneal washings. *Eur Surg Res* 2011 ; 47 : 254–259.
32. Shimada S, Tanaka E, Marutsuka T, Honmyo U, Tokunaga H, Yagi Y, Aoki N, Ogawa M. Extensive intraoperative peritoneal lavage and chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal free cancer cells. *Gastric Cancer* 2002 ; 5 : 168–172.
33. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Matsuo A, Yagi Y, Matsuda M, Yonemura Y, Baba H. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2009 ; 250 : 242–246.
34. Yang H.K., Ji J, Han S.U., Terashima M, Li G., Kim HH, Law S., Shabbir A, Song K.Y., Hyung W.J., Kosai N.R., Kono K, Misawa K, Yabusaki H, Kinoshita T, Lau PC, Kim Y.W., Rao J.R., Ng E, Yamada T., Yoshida K., Park D.J., Tai BC, So JBY ; EXPEL study group. Extensive peritoneal lavage with saline after curative gastrectomy for gastric cancer (EXPEL) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 6 : 120–127.
35. Pocard M., Reymond MA. “Peritoneal failure”: A new concept to explain negative results of randomized trials evaluating intraperitoneal therapies. *Pleura Peritoneum* 2020 ; 5 : 20200117.
36. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy : Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol* 2010 ; 2 : 68–75.
37. Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, Parisi A, Woo Y. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2017 ; 79 : 1–14.
38. Badgwell B, Ikoma N, Murphy MB, Wang X, Estrella J, Roy-Chowdhuri S, Das P, Minsky BD, Lano E, Song S, Mansfield P, Ajani J. A Phase II Trial of Cytoreduction, Gastrectomy, and Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion with Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer and Carcinomatosis or Positive Cytology. *Ann Surg Oncol* 2021 ; 28 : 258–264.
39. Struller F, Horvath P, Solass W, Weinreich FJ, Strumberg D, Kokkalis MK, Fischer I, Meisner C, Königsrainer A, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C / D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis : a phase II study. *Ther Adv Med Oncol* 2019 ; 11 :
40. Gockel I, Jansen-Winkel B, Haase L, Rhode P, Mehdorn M, Niebisch S, Moulla Y, Lyros O, Lordick F, Schierle K, Wittekind C, Thieme R. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis (PM) : Results of a Single-Center Experience and Register Study. *J Gastric Cancer* 2018 ; 18 : 379–391.
41. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer Version 1.2023 — March 10, 2023.
42. Gastric cancer : ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. F. Lordic, F. Carneiro, S. Cascinu, A. Vogel, E.C. Smyth, July 29, 2022.
43. AJCC CANCER STAGING MANUAL. Seventh Edition. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER, 2009.
44. Olivier Glehen, Guillaume Passot, Laurent Villeneuve, Delphine Vaudoyer, Sylvie Bin-Dorel, Gilles Boschetti, Eric Piaton, Alfredo Garofalo. GASTRICHIP : D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma : a randomized and multicenter phase III study. Glehen et al. *BMC Cancer* 2014.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-78-83

**Цитирование:** Сеферов Б. Д., Грицкевич О. Ю., Лазарев А. Э., Голубинская Е. П., Максимова П. Е. Молекулярно-генетическая характеристика колоректального рака. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #4, стр. 78–83.

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Б.Д. Сеферов<sup>1</sup>, О.Ю. Грицкевич<sup>2</sup>, А.Э. Лазарев<sup>2</sup>, Е.П. Голубинская<sup>2</sup>, П.Е. Максимова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ООО «Центр онкологии и гематологии», Симферополь, Россия

<sup>2</sup> Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Колоректальный рак занимает третье место по заболеваемости среди всех онкологических заболеваний. Ежегодно в мире регистрируется свыше 1 млн случаев, половина из которых приводит к летальному исходу. На сегодняшний день актуально изучение молекулярно-генетических механизмов возникновения опухолей, что является важным вкладом в перспективу определения прогноза и тактики лечения. Представленная обзорная статья раскрывает современную классификацию механизмов опухолевой прогрессии при колоректальном раке.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, молекулярная генетика, мутации

### ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место по заболеваемости среди всех онкологических заболеваний. Ежегодно в мире регистрируется свыше 1 млн случаев, половина из них приводит к летальному исходу [1]. КРР развивается в ходе поэтапных диспластических и молекулярно-генетических изменений, к которым приводят как системные процессы в организме, так и результат взаимодействия и образования перекрестных связей между опухолевой клеткой и разными типами клеток, окружающих её (микроокружения). Опухолевая прогрессия КРР характеризуется рядом механизмов, включающих в себя четыре подтипа КРР, которые различаются между собой не только по молекулярно-генетическому принципу, но и по своему клиническому течению и ответу на терапию [2] (рис. 1). Однако именно молекулярно-генетическое исследование опухоли и её микроокружения приводят к пониманию диагностической тактики, помогает определить предиктивные и прогностические факторы. Определение геномного профилирования опухоли является необходимым этапом при выборе эффективной терапии и, кроме того, может стать основой для прогноза возникновения наследственного КРР.

#### Хромосомная нестабильность при колоректальном раке

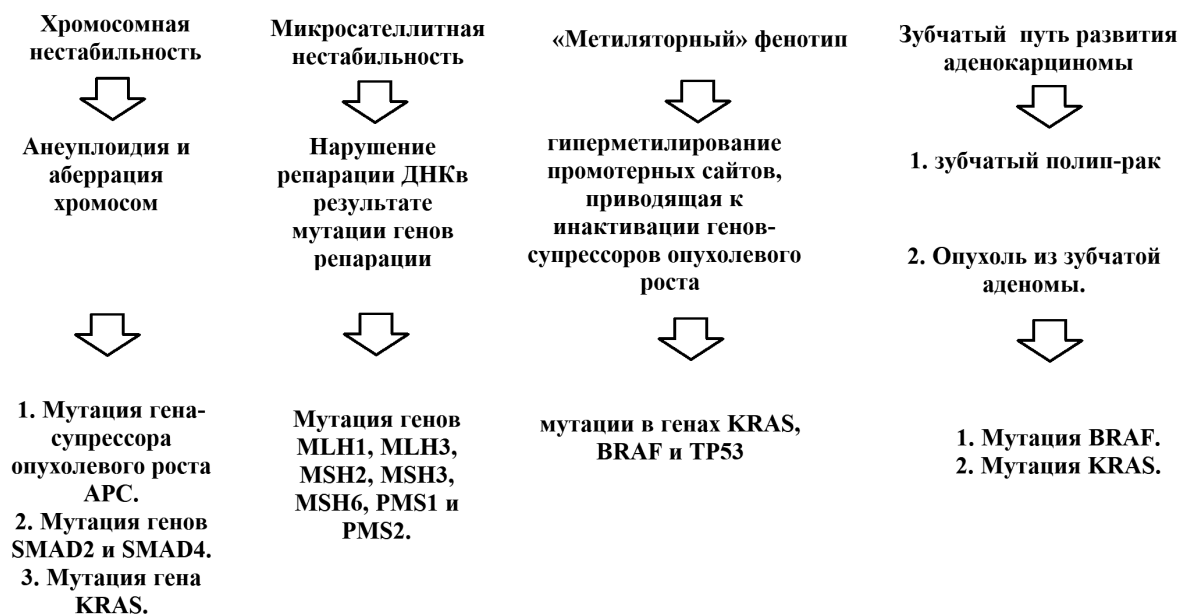
Среди механизмов опухолевой прогрессии до 90 % приходится на изменение кариотипа, при котором число хромосом в клетках не кратно гаплоидному набору

(анеуплоидия) и aberrации хромосом (делеция, инверсия, дупликация, транслокация). В 1990 году Фироном и Фогельштейном был предложен путь хромосомной нестабильности при КРР или многоступенчатая генетическая модель колоректального канцерогенеза (рис. 2) [3].

Активация сигнального пути начинается с инактивации гена-супрессора опухоли аденоматозного полипоза APC. Данный ген кодирует большой белок с множеством функциональных доменов, который регулирует дифференцировку, адгезию, полярность, миграцию, развитие, апоптоз и даже хромосомную сегрегацию. Это способствует внутриклеточному накоплению белка бета-катенина. Доказано, что накопление этого белка способствует пролиферации и выживанию опухолевых клеток [4,5]. Кроме того, бета-катенин может поддерживать рост опухоли за счёт участия в регуляции экспрессии VEGF — гена эндотелиального фактора роста сосудов [6,7]. Для последующей прогрессии до ранних карцином требуется активация мутации гена K-RAS, который является протоонкогеном, и наличие данной мутации клинически ассоциировано с неблагоприятным прогнозом заболевания [8,9]. Дальнейшая злокачественная трансформация обусловлена дополнительными мутациями в путях TGF- $\beta$ , PIK3CA и TP53 [10].

В 1998 году Гуллу Горгонг и соавт. в ходе исследований доказали, что сверхэкспрессия Аврора киназы (AURKA) приводит к хромосомной нестабильности и является причиной развития различных видов рака, в том числе КРР, при этом является самой высокой в наборе данных об аденокарциноме прямой кишки, вызывая дисрегуляцию сигнальных генов Wnt [11–13]. На сегодняшний день воздействие на AURKA изучается в качестве мишени для терапии рака [14].

### Механизмы опухолевой прогрессии при КРР



### Молекулярные подтипы КРР



Рисунок 1. Молекулярные механизмы прогрессии и молекулярные подтипы КРР.

Согласно современным данным, около трети всех злокачественных новообразований ассоциированы с мутациями в генах семейства RAS, например, ген K-RAS мутирует практически в 40–50% случаев при КРР [15]. Однонуклеотидные мутации блокируют фермент, связанный с GTP в активированной форме, что приводит к активации сигнальный путь RAS. Каскадный сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK представляет собой цепь белков, передающих сигнал внутрь ядра клетки. Каскад участвует в процессе пролиферации и опухолевой прогрессии: активация инвазии, метастазирования, включение антиапоптозных механизмов. Белки взаимодействуют и активируют друг друга между собой с помощью де- и фосфорилирования [16] (рис. 3).

Сигнальный путь RAS может быть активирован внеклеточными сигналами посредством EGFR и других рецепторов: гормоны, факторы роста (EGF и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), амфигулин, эпигулин, HB-EGF), хемокины и нейротрансмиттеры, которые распознаются соответствующими рецепторными тирозинкиназами или рецепторами,

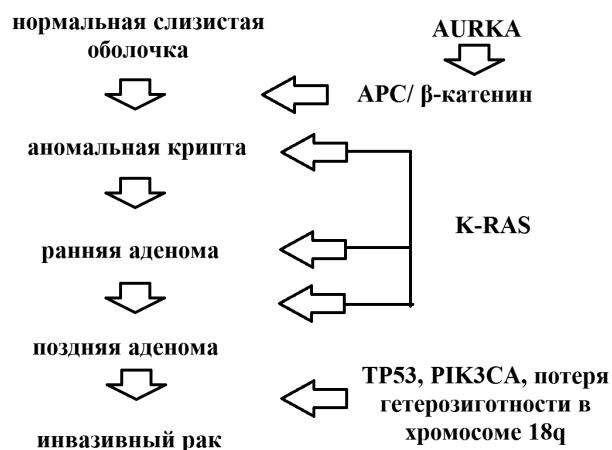


Рисунок 2. Путь хромосомной нестабильности при колоректальном раке.

## Обзор и аналитика. Канцерогенез

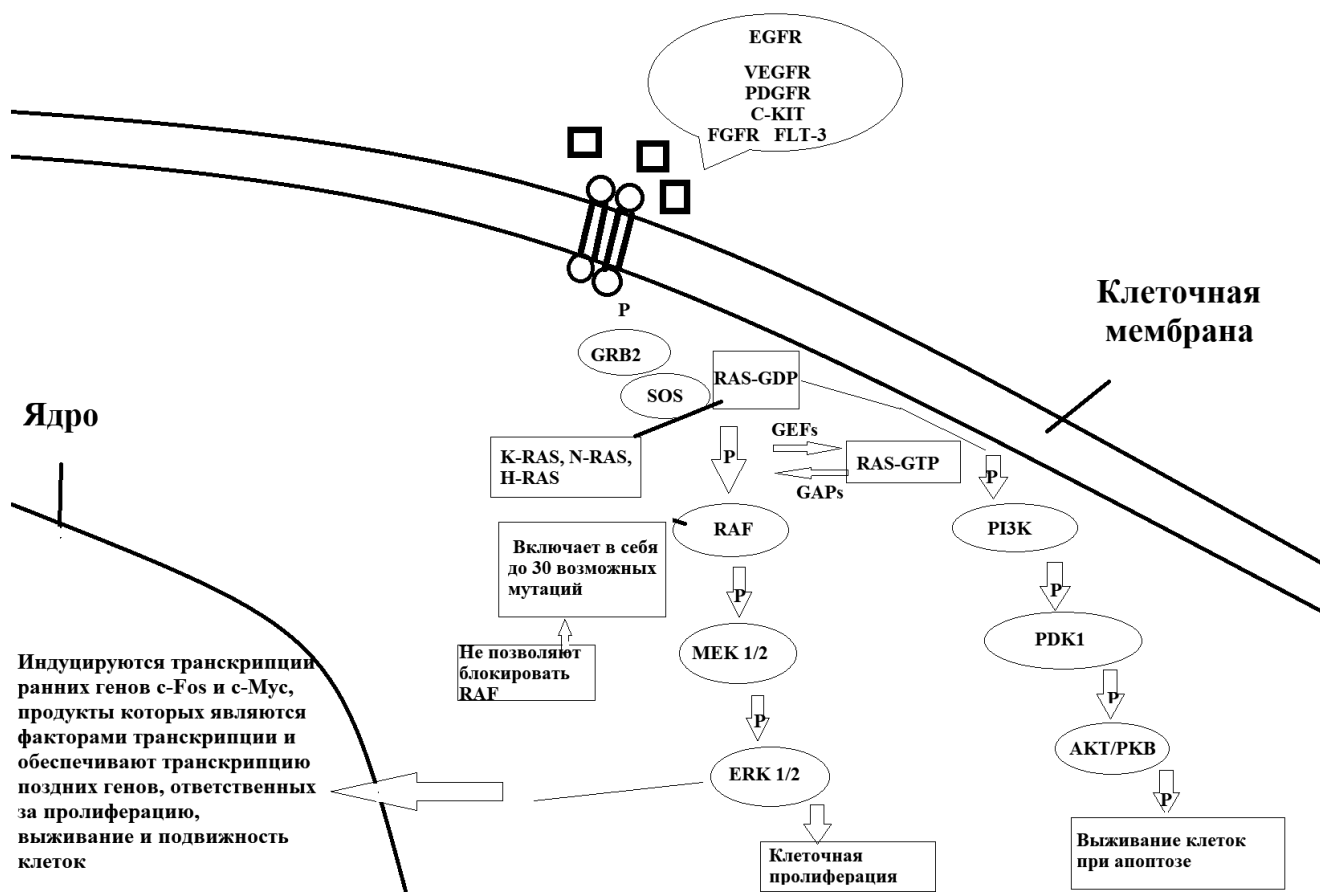


Рисунок 3. Сигнальный путь RAS.

ассоциированными с G-белками, функционирующими в качестве вторичных посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах. Следующим этапом активируются факторы обмена гуанина, такие как SOS, стимулирующие диссоциацию связанного ГДФ (неактивная форма) из RAS, и он обменивается на ГТФ (активная форма), что приводит к постоянной активной конформации RAS-GTP. Мутировавшая RAS остаётся в активном состоянии, регулируя при этом ряд клеточных функций [10]. RAS в активном состоянии может поддерживать одна из 30 имеющихся RAF мутаций, в том числе наиболее часто выявляемая мутация 600 кодона гена BRAF [17]. Последующее фосфорилирование активирует MEK и ERK, который в свою очередь через белки передаёт сигнал в клеточное ядро, где запускается процесс транскрипции c-FOS и c-MYC, так называемых ранних генов, приходящих в активацию в течение 15 минут после первичной их стимуляции. Работа ранних генов активирует клеточную пролиферацию, дифференцировку и программу антиапоптоза. Комплекс RAS-GTP также связывает каталитическую субъединицу PI3Ks, которая транслоцируется в плазматическую мембрану для генерации липидов. Активация PI3K играет центральную роль в приобретенной устойчивости к комбинации анти-EGFR и ингибитора MEK в клеточных линиях КРР с мутацией KRAS. Активация PI3K достигается за счет совместной

активации множества рецепторных тирозинкиназ, таких как HER2 и HER3. Следует отметить, что PIK3CA мутирует почти в 20% в случае КРР [18]. Изучение столь сложного взаимодействия в работе сигнального пути RAS дало возможность выявить прогностические маркеры, которые оказывают влияние на выбор тактики лечения, позволяя учесть чувствительность и резистентность к лекарственным препаратам на основе индивидуальных молекулярно-генетических характеристик.

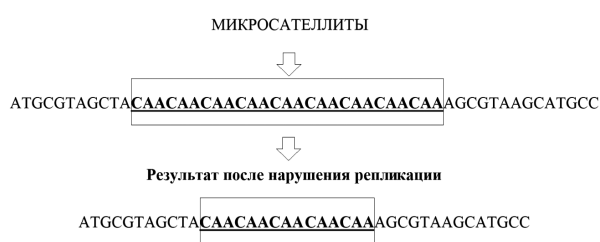
Существует несколько вариантов блокирования онкогенного эффекта, активированного геном EGFR: использование низкомолекулярных ингибиторов, применение рекомбинантных пептидных лигандов, использование моноклональных антител. Различные элементы сигнального пути RAS могут оказывать разный эффект на воздействие некоторых препаратов (табл. 1).

Таблица 1. Статистика встречаемости основных мутаций при КРР и их влияние на выбор таргетной терапии [19].

| Мутация в гене | Частота встречаемости мутации | Влияние мутации на таргетную терапию        |
|----------------|-------------------------------|---------------------------------------------|
| K-RAS          | 40–50%                        | Резистентность к панитумумабу и цетуксимабу |
| N-RAS          | 1–6%                          |                                             |
| BRAF           | 10%                           |                                             |

### Микросателлитная нестабильность при колоректальном раке

С 1993 года начали появляться статьи о частом молекулярно-генетическом явлении при КРР — микросателлитная стабильность [20]. Микросателлиты представляют собой короткие участки последовательности ДНК, повторяющиеся в виде трёх пар оснований, встречающиеся по всему геному человека (рис. 4). Именно из-за их частой повторяющейся структуры эти участки подвержены мутациям вследствие ошибок репликации, которые в норме должны быть устранены генами, ответственными за это: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, MLH3, MSH3, PMS1 [21].



**Рисунок 4.** Пример нарушения тандемной последовательности микросателлитов в результате нарушения работы генов репарации.

Исследование микросателлитной нестабильности даёт возможность делать прогноз относительно течения заболевания. Имеющие высокий уровень микросателлитной нестабильности КРР не склонны к метастазированию, что доказывает более высокий процент выявления нестабильности при 2 стадии опухолевого процесса по сравнению с 3 и 4 стадией [22]. Основное значение MSI-H — использование ингибиторов иммунных контрольных точек, так как их использование даёт успешный результат при лечении КРР. Эти ингибиторы способствуют выживаемости в группе химиорефрактерных пациентов [23].

### «Гиперметилированный» фенотип колоректального рака

Одним из изученных механизмов канцерогенеза при КРР, не вызывающих изменений в нуклеотидной последовательности в ДНК, является гиперметилирование промотерных участков, приводящее к подавлению генов-супрессоров опухолевого роста. Метилирование как эпигенетический фактор заключается в присоединении метильной группы (CH<sub>3</sub>) к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции C5 цитозинового кольца (рис. 5).

Промотерные участки являются стартовой площадкой для начала транскрипции генов. Инактивация генов-супрессоров, таких как K-RAS, BRAF и P53, запускает процесс канцерогенеза по сигнальному пути Wnt [24]. Важно, что метилирование — это обратимый процесс,

и он является перспективной мишенью в эпигенетическом перепрограммировании КРР [25].

### Зубчатый путь развития аденокарциномы

Ещё одна группа опухолей, объединённая в так называемый «зубчатый путь», включает в себя два варианта развития КРР из зубчатого полипа. Первый вариант — это возникновение мутации в гене-супрессоре BRAF. Его мутация приводит к подавлению генов, ответственных за систему репарации неспаренных оснований ДНК, и к возникновению микросателлитной нестабильности высокого и низкого уровня, что в итоге приводит к возникновению опухоли — «зубчатый полип-рак». Второй вариант развивается из традиционной зубчатой аденомы вследствие мутации K-RAS и микросателлитной нестабильности низкого уровня [2].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

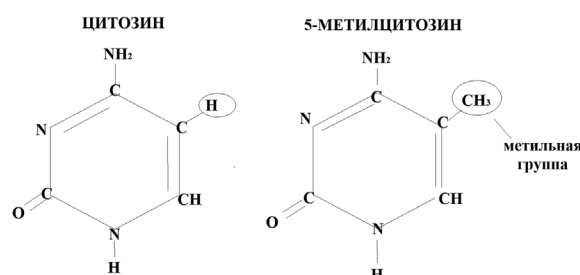
Изучение молекулярно-генетического влияния на развитие опухолевого процесса продолжает быть актуальной темой исследований, так как является основой для определения прогноза и тактики лечения. Особенности возникновения рака во многом могут быть зависимы от индивидуального генотипа человека, который кодирует различные механизмы, как участвующие в канцерогенезе, так и препятствующие ему [26].

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа финансирована государственным заданием FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии», по соглашению Минобрнауки России и ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» № 075-01400-23-00 от 29.12.22, тема № 123030700011-4 от 07.03.2023.



**Рисунок 5.** Схема метилирования цитозина.

## Обзор и аналитика. Канцерогенез

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бекир Д. Сеферов**, к. м. н., директор ООО «Центр онкологии и гематологии», ассистент кафедры онкологии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия, e-mail: extremed@mail.ru

**Ольга Ю. Грицкевич**, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия, e-mail: sudmedma@mail.ru

**Артём Э. Лазарев**, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия, e-mail: artik.lazarev@gmail.com

**Елена П. Голубинская**, д. м. н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия, e-mail: missive@mail.ru

**Полина Е. Максимова**, студентка шестого курса Первого медицинского факультета, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия, e-mail: pmaksq@mail.ru.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-78-83

For citation: Seferov B. D., Grickevich O. Yu., Lazarev A. E., Golubinskaya E. P., Maksimova P. E. Molecular genetic characteristics of colorectal cancer. Malignant Tumors, 2023 (vol. 13), # 4, p. 78–83 (In Russ.).

MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS  
OF COLORECTAL CANCER

B. D. Seferov<sup>1</sup>, O. Yu. Grickevich<sup>2</sup>, A. E. Lazarev<sup>2</sup>, E. P. Golubinskaya<sup>2</sup>, P. E. Maksimova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> “Center of Clinical Oncology and Hematology”, Simferopol, Russia

<sup>2</sup> The Institute “Medical Academy named after S. I. Georgievsky”, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Colorectal cancer ranks third among all cancers. More than 1 million cases are registered annually in the world, half of which are fatal. The investigation of the molecular genetic mechanisms of tumors' development is relevant, which is an important contribution to the prospect of determining the prognosis and treatment tactics. This review presents the current classification of the mechanisms of tumor progression in colorectal cancer.

**Key words:** colorectal cancer, molecular genetics, mutations

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Bekir D. Seferov**, MD, PhD, Assistant of the Department of Oncology, Institute “Medical Academy named after S. I. Georgievsky”, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Director of Center of LLC “Oncology and Hematology”, Simferopol, Russia, e-mail: extremed@mail.ru

**Olga Yu. Grickevich**, Junior Researcher, Central Research Laboratory at the Institute “Medical Academy named after S. I. Georgievsky”, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, e-mail: sudmedma@mail.ru

**Artyom E. Lazarev**, Junior Researcher, Central Research Laboratory at the Institute “Medical Academy named after S. I. Georgievsky”, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, e-mail: artik.lazarev@gmail.com

**Elena P. Golubinskaya**, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Central Research Laboratory at the Institute “Medical Academy named after S. I. Georgievsky”, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, e-mail: missive@mail.ru

**Polina E. Maksimova**, Student of the First Medical Faculty of the Institute “Medical Academy named after S. I. Georgievsky”, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, e-mail: pmaksq@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 ; 71 (3) : 209–249. doi:10.3322/caac.21660.
2. Кит О. И., Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Геворкян Ю. А., Сагакянц А. Б., Тимошкина Н. Н., и др. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака : современное состояние проблемы. *Южно-Российский онкологический журнал / SouthRussianJournalofCancer.* 2021 ; 2 (2) : 50–56.
3. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990 ; 61 (5) : 759–767. doi:10.1016/0092-8674(90)90186-i.
4. Valenta T, Hausmann G, Basler K. The many faces and functions of b-catenin. *EMBO J.* 2012 ; 31 : 2714–2736.
5. Morin PJ. beta-catenin signaling and cancer. *Bioessays.* 1999 ; 21 (12) : 1021–1030.
6. Easwaran V, Lee SH, Inge L, Guo L, Goldbeck C, Garrett E, et al. beta-Catenin regulates vascular endothelial growth factor expression in colon cancer. *Cancer Res.* 2003 ; 63 (12) : 3145–3153.
7. Shivanna S, Harrold I, Shashar M, Meyer R, Kiang C, Francis J, et al. The c-Cbl ubiquitin ligase regulates nuclear  $\beta$ -catenin and angiogenesis by its tyrosine phosphorylation mediated through the Wnt signaling pathway. *J Biol Chem.* 2015. Doi: 10.1074/jbc. M114.616623.
8. Muller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *VirchowsArch.* 2016 ; 469 (2) : 125–134.
9. Bosman F, Yan P. Molecular pathology of colorectal cancer. *Pol J Pathol.* 2014 ; 65 (4) : 257–266.
10. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology.* 2010 ; 138 (6) : 2059–72.
11. Zhou H, Kuang J, Zhong L, Kuo WL, Gray JW, Sahin A, et al. Tumour amplified kinase STK15 / BTK induces centrosome amplification, aneuploidy and transformation. *Nat Genet.* 1998 ; 20 : 189–93.
12. Du R, Huang C, Liu K, Li X, Dong Z. Targeting AURKA in Cancer : molecular mechanisms and opportunities for Cancer therapy. *Mol Cancer.* 2021 ; 20 (1) : 15. doi: 10.1186/s12943-020-01305-3.
13. Jacobsen A, Bosch LJW, Martens-de Kemp SR, Carvalho B, Sillars-Hardebol AH, Dobson RJ, et al. Aurora kinase A (AURKA) interaction with Wnt and Ras-MAPK signalling pathways in colorectal cancer. *SciRep.* 2018 ; 14 ; 8 (1) : 7522.
14. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology.* 2010 ; 138 (6) : 2059–72.
15. Santini D, Loupakis F, Vincenzi B, Floriani I, Stasi I, Canestrari, E, et al. High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites : implications for clinical practice. *Oncologist.* 2008 ; 13 (12) : 1270–1275.
16. Тороповский А. Н., Павлова О. Н., Викторова Д. А., Никитин А. Г. Молекулярно-генетические механизмы сигнального каскада RAS-RAF-MEK-ERK, связанные с развитием опухолевого процесса и назначением таргетных препаратов при колоректальном раке. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2021 ; (4) : 25–35.
17. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell.* 2004 ; 116 (6) : 855–867. doi:10.1016/s0092-8674(04)00215-6.
18. Samuels Y, Velculescu VE. Oncogenic mutations of PIK3CA in human cancers. *Cell Cycle.* 2004 ; 3 (10) : 1221–4.
19. Тельшева Е. Н., Новикова Е. И., Снигирева Г. П. Молекулярно-генетические маркеры при колоректальном раке. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.* 2019 ; 19 : 3 : 96–121.
20. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science.* 1993 ; 260 (5109) : 816–9.
21. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. *Nat Rev ClinOncol.* 2010 ; 7 (3) : 153–62.
22. Федянин М. Ю., Трякин А. А., Тюлядин С. А. Роль микросателлитной нестабильности при раке толстой кишки. *Тазовая хирургия и онкология.* 2012 ; (3) : 19–25. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2012-0-3-321-338>.
23. Алексей А. Трякин, Гульноз Г. Хакимова, Татьяна Н. Заботина, Анна А. Борунова, & Ольга А. Малихова. Современные иммунологические биомаркеры рака толстой кишки. *Злокачественные опухоли.* 2018 ; 8 : 4 : 50–58. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-50-58.
24. De' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, De' Angelis N, Leandro G, Di Mario F, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed.* 2018 ; 89 (9-S) : 97–101.
25. Suvà ML, Riggi N, Bernstein BE. Epigenetic Reprogramming in Cancer. *Science* (2013) 339 : 1567–70.
26. Куликов Е. П., Судаков А. И., Никифоров А. А., Мерцалов С. А., Григоренко В. А. Значение полиморфизма генов в развитии колоректального рака. *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова.* 2020 ; 28 : 2 : 127–134.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-84-92

**Цитирование:** Меньшиков К. В., Султанбаев А. В., Мусин Ш. И., Измайлов А. А., Меньшикова И. А., Чалов В. С. и соавт. Случай первично множественного синхронного радиоиндуцированного рака в клинической практике. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #4, стр. 84–92.

## СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНО МНОЖЕСТВЕННОГО СИНХРОННОГО РАДИОИНДУЦИРОВАННОГО РАКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

К. В. Меньшиков<sup>1,2</sup>, А. В. Султанбаев<sup>1</sup>, Ш. И. Мусин<sup>1</sup>, А. А. Измайлов<sup>1,2</sup>, И. А. Меньшикова<sup>2</sup>, В. С. Чалов<sup>3</sup>, Н. И. Султанбаева<sup>1</sup>, Д. О. Липатов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия

<sup>2</sup>. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

<sup>3</sup>. Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технологии», Уфа, Россия

В структуре заболеваемости наблюдается рост числа пациентов с вторичными злокачественными новообразованиями. Кроме того, в отдельных подгруппах после радикального лечения рака пожизненный риск развития вторичных злокачественных новообразований может достигать 33%. Вторичные злокачественные новообразования остаются важной причиной смерти пациентов, получивших радикальное лечение по поводу рака. Представленный клинический случай демонстрирует развитие первично-множественных злокачественных новообразований после лучевой терапии и химиотерапии. Пациентка в 39 лет по поводу диффузной крупноклеточной В-клеточной неходжкинской лимфомы прошла радикальный курс лечения. Через 10 лет у пациентки были выявлены радиоиндуцированные первично множественные опухоли: злокачественная миофибросаркома правого желудочка сердца IIIB стадии — G2T3N0M0, рак левой молочной железы IIIA стадии — T3N2M0. Определение тактики лечения для данной категории больных остается особенно сложным.

**Ключевые слова:** неходжкинская лимфома, миофибросаркома, радиоиндуцированные новообразования, рак молочной железы.

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что ионизирующее излучение повреждает ДНК и вызывает генетические мутации. Система репарации ДНК эффективна при большинстве ее повреждений, но особую сложность представляют двухцепочечные разрывы, при которых в некоторых случаях репарация приводит к ошибкам и, как следствие, к возникновению мутаций и дальнейшему канцерогенезу. В клетках млекопитающих различные механизмы репарации в ответ на повреждение ДНК поддерживают стабильность генома, контролируя либо клеточный цикл, либо восстановление самого повреждения. Эти механизмы известны как реакция на повреждение ДНК, которая включает несколько избирательно активируемых путей в зависимости от генетического повреждения [1]. Особое значение для радиобиологии имеют механизмы, которые обнаруживают и восстанавливают одноцепочечные и двухцепочечные разрывы. Можно выделить ряд отдельных механизмов восстановления в зависимости от типа повреждения ДНК [1]. Одноцепочечные разрывы восстанавливаются в основном с помощью механизма базовой эксцизионной репарации с участием нескольких белков, таких как PARP1, XRCC1 или LIGASE 3. Двухцепочечные разрывы восстанавливаются с помощью двух основных механизмов: гомологичная рекомбинация, для которой тре-

буются большие участки гомологии, и негомологичное концевое соединение [2]. Негомологичное концевое соединение активно преимущественно в период от G1 до ранней S фазы клеточного цикла, тогда как гомологичная рекомбинация происходит в поздних фазах S и G2. Оба механизма участвуют в репарации радиоиндуцированных двухцепочечных разрывов. Клетки млекопитающих дефектны по белкам, участвующим в этих процессах (DNA-PKcs или RAD54), тем самым увеличивая чувствительность к ионизирующему излучению [3–5]. Большая часть наших текущих знаний о генотоксических эффектах ионизирующего излучения получена из исследований *in vitro*, осуществляемых в соматических клетках. Но если радиоиндуцированные генетические повреждения происходят в стволовых клетках, во время сперматогенеза и/или оогенеза, могут возникать хромосомные перестройки, имеющие наследственный эффект. Особенно важное значение для половых клеток имеют белки, участвующие в распознавании и репарации двухцепочечных разрывов гомологичной рекомбинацией, которая происходит в течение мейотической профазы I. На этой стадии гомологичная рекомбинация необходима для правильного расхождения гомологичных хромосом, запускаемого запрограммированными двухцепочечными разрывами, процесс которого катализируется родственным ДНК-топоизомеразе-II белком Spo11 [6]. В дополнении к белку

Sp011, для образования двухцепочечных разрывов требуются другие белки [7]. Некоторые из них, участвующие в процессе рекомбинации, были идентифицированы в последние несколько лет. Белок репликации А (RPA) является компонентом переходных мейотических узелков, в то время как MLH1 является маркером кроссоверов событий [8–9]. Профаза мейоза I находится под контролем точки системы, распознающей те хромосомы, которые остаются неспаренными на стадии пахитены и приводят к ее сайленсингу за счет привлечения белков, таких как BRCA1 и ATR [10]. Таким образом, половые клетки в зависимости от клеточного цикла будут содержать определяемые количества различных белков, участвующих в распознавании и восстановлении двухцепочечных разрывов с помощью гомологичной рекомбинации (ATR, ATM, RAD51, BRCA1, BRCA2, MSH2 и MSH3 среди прочих). Наличие этих белков может сделать мейотические клетки менее чувствительными к двухцепочечным разрывам, индуцируемым ионизирующим излучением, в отличие от других типов клеток. Однако на данном этапе неизвестно, как эти белки взаимодействуют, когда радиоиндуцированные генетические нарушения происходят в период мейотической профазы I. Лучевая терапия значительно увеличила выживаемость онкологических больных. Однако это лечение не обходится без вторичных эффектов, среди которых наибольшей проблемой является гонадная дисфункция и радиоиндуцированные вторичные опухоли [11,12]. Несмотря на то, что сейчас можно оценить дозу фракционированной лучевой терапии на основании математических моделей, данных о генотоксических эффектах все еще недостаточно [12].

В последние десятилетия достигнутые успехи в лечении лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы позволяют добиваться полного излечения пациентов. Кроме того, используемые методы в лечении лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом способствуют достижению более высоких результатов выживания в сравнении с другими злокачественными новообразованиями. Однако из-за молодого возраста пациентов комбинированное применение потенциально вредных терапевтических опций позволяет ожидать в последующем негативные последствия, представляющие собой существенную угрозу для пациентов. Действительно, у успешно пролеченных больных в ходе длительного наблюдения отмечается высокая частота поздних побочных эффектов терапии, в том числе ятрогенных заболеваний легких, сердца и щитовидной железы [13–15]. Технологические достижения в области лучевой терапии [4–11] за счет высоко конформных методик потенциально увеличивают контроль за распределением доз на органы риска. У пациентов с лимфомой Ходжкина после проведенной терапии отмечается развитие поздних нежелательных явлений, таких как радиационный пневмонит [12], гипотиреоз [13] и сердечно-сосудистые заболевания [14,15]. Следует соблюдать осторожность при применении современных методов лучевой терапии, помня про неотъемлемый риск вторичных злокачественных новообразований [16].

Число пациентов со вторичными злокачественными опухолями растет, и в настоящее время они составляют при-

мерно шестую часть из всех зарегистрированных случаев рака. Кроме того, в отдельных подгруппах выживших после лечения рака пожизненный риск развития вторичных злокачественных новообразований может достигать 33% [17]. Также, по-видимому, они являются важной причиной смерти пациентов, получивших радикальное лечение и излечившихся от рака, особенно среди детей. Среди пациентов со вторым случаем рака 13% умерли от первичной злокачественной опухоли, в то время как более половины (55%) умерли от второго злокачественного новообразования [17]. Выживаемость при детских злокачественных новообразованиях увеличилась с 1970 по настоящее время, и 5-летняя выживаемость в настоящее время превышает 80% в целом и может достигать до 98–99% в зависимости от конкретного диагноза [18–21].

В одном из крупных исследований [22] обработаны данные из общедоступной базы данных SEER за апрель 2013 года. В этой базе данных SEER собрана информация о заболеваемости раком и выживаемости из 18 популяционных онкологических регистров по всей территории Соединенных Штатов, охвачено приблизительно 28% населения в целом. Было выявлено 2116163 пациента с первичными злокачественными новообразованиями, которые были диагностированы в период с 1992 по 2008 год, среди которых у 170865 (8,1%) развилась вторая злокачественная опухоль. Среднее время наблюдения за всей когортой составило 7,09 года, а при стратификации по типу первичного рака среднее наблюдение составило более 6 лет при всех типах первичного рака, за исключением пациентов с первичным раком легких, у которых средний период наблюдения составил 4,18 года. Большинство пациентов (60%) со вторым злокачественным новообразованием были в возрасте более 65 лет и старше, чем пациенты без второй злокачественной опухоли (66 лет против 63 лет;  $P < 0,001$ ). Из них 63% были мужчинами, и у 73% был пролечен рак предстательной железы, молочной железы, толстой кишки или мочевого пузыря. У большинства пациентов со вторым злокачественным новообразованием (55%) был высоко- или умеренно дифференцированный первичный рак.

Самый высокий риск развития вторичной опухоли наблюдался у пациентов с диагнозом неходжкинская лимфома: он был почти в 3 раза выше по сравнению с пациентами с первичным раком простаты (отношение рисков [OR] 2,70; 95% доверительный интервал [95% ДИ] 2,58–2,83) и женщинами, перенесшими рак молочной железы (OR 2,88; 95% ДИ 2,69–3,07). Кроме того, как мужчины, так и женщины, перенесшие рак мочевого пузыря (мужчины: OR 1,88 [95% ДИ 1,84–1,92], женщины: OR 1,66 [95% ДИ 1,60–1,72]) и рак почки (мужчины: HR 1,86 [95% ДИ 1,80–1,92], женщины: OR 1,53 [95% ДИ 1,46–1,60]) имели значительно более высокий риск развития второго злокачественного новообразования по сравнению с выжившими после рака предстательной железы и молочной железы (рис. 1.) [17].

Данное исследование, в котором установлено, что выжившие после лечения НХЛ подвергаются повышенному риску развития вторичного рака легких, также согласуется с предыдущими исследованиями, которые, скорее всего, связаны с терапевтическими алкилирующими агентами

## Клинические случаи



**Рисунок 1.** Распределения вторичных злокачественных новообразований после лечения неходжкинских лимфом [17].

и лучевой терапией, обычно используемыми при лечении лимфом [23–25].

В исследовании, проведенном в Челябинском онкологическом диспансере, изучена группа из 232 больных, у которых после лучевой терапии первой опухоли впоследствии возникли первично-множественные метакронные опухоли. Временной интервал до появления второй опухоли составил 91,81 (95% ДИ 80,57–103,05) мес., для мультицентрических множественных опухолей в одном органе — 86,03 (95% ДИ 60,18–111,88) мес., для системных опухолей и опухолей парных органов — 91,00 (95% ДИ 61,67–120,33) мес., для несистемных множественных опухолей различных органов — 93,34 (95% ДИ 79,3–107,35) мес. В целом от начала лучевой терапии первой опухоли пациенты прожили в среднем 127,03 (95% ДИ 114,02–140,03) мес. [26]. Так же описаны случаи радиоиндуцированных сарком различных локализаций через достаточно длительное время после проведения лучевой терапии [27–29].

Ниже мы приводим клиническое наблюдение одновременно двух вторичных злокачественных новообразований у пациентки после успешного излечения неходжкинской лимфомы.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ф., 1971 г. р., в 2010 году впервые обратилась с жалобами на слабость и симптомы интоксикации в Республиканский клинический онкологический диспансер. На момент начала заболевания возраст пациентки составлял 39 лет. При дообследовании выявлено наличие внутригрудной и надключичной лимфоаденопатии,

что соответствовало лимфопролиферативному заболеванию. Пациентке произведена биопсия надключичного лимфоузла слева и трансторакальная биопсия опухоли средостения под КТ-контролем. Диагноз был верифицирован морфологически как CD20 положительная диффузная крупноклеточная В-клеточная неходжкинская лимфома. Стадия заболевания по Ann Arbor расценена как IIB, что соответствовало поражению лимфатических узлов по одну сторону от диафрагмы и наличию симптомов интоксикации. При трепанобиопсии костного мозга поражения не выявлено.



**Рисунок 2 а, б, в.** Данные компьютерной томографии. Опухоль правого желудочка с прорастанием в перикард. Опухоль левой молочной железы.

По поводу данного заболевания пациентке проведено 6 курсов химиотерапии в режиме R-CHOP с кумулятивной дозой доксорубицина 540 мг. После завершения химиотерапии был проведен курс лучевой терапии на средостение и надключичные зоны до 40 Гр. В последующем пациентка получала терапию ритуксимабом в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> с интервалом в 21 день до одного года. Зарегистрирована стойкая ремиссия в течении 10 лет.

В 2021 году больная самостоятельно обнаружила опухолевидное образование в левой молочной железе. 16.08.2021 года выполнена трепан-биопсия в условиях РКОД. Диагноз подтвержден морфологически как люминальный А рак молочной железы — Эр (+++), Пр (+++), Her2neu (–), Ki 67 – 15%. В процессе дообследования при КТ ОГК выявлено наличие опухоли правого желудочка сердца. По данным КТ — картина опухолевого образования правого желудочка с прорастанием в перикард. Констатировано наличие перикардального выпота, плеврального выпот слева, опухоль левой молочной железы, аксиллярная лимфаденопатия слева, ателектаз S4 слева (рис. 2а-в).

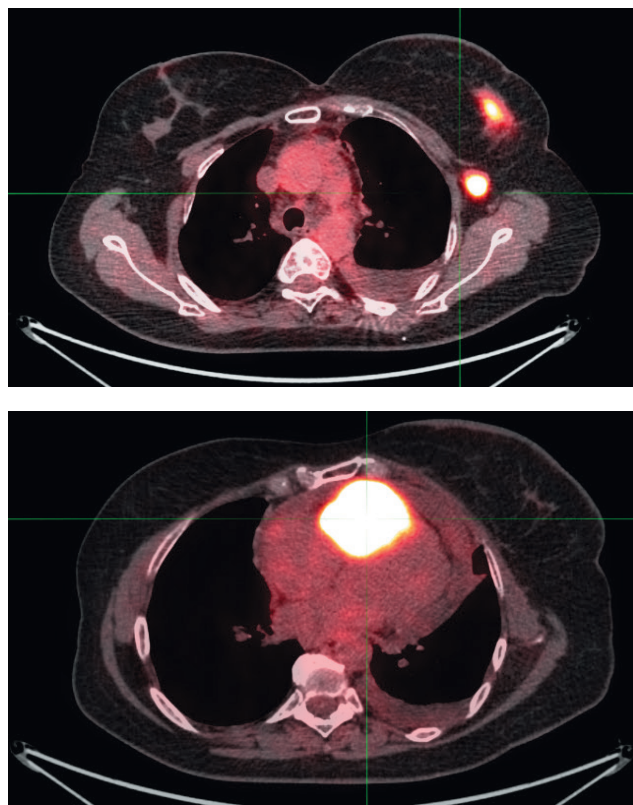
Проведено ПЭТ-КТ. Выявлено наличие опухоли правого желудочка, с прорастанием перикарда, признаками инвазии передней и задней створки трикуспидального клапана, субокклюзией выходного отдела правого желудочка; в правых отделах сердца (правый желудочек, с распространением на проксимальные отделы легочного ствола) крупный метаболический активный очаг 50 × 62 × 79 мм, SUVmax = 20,76, выпот в полости перикарда 15 мм в поперечнике. Также выявлена опухоль левой молочной железы с метастазами в подмышечные лимфоузлы: в центральных отделах и наружных квадрантах левой молочной железы метаболически активный очаг 26 × 37 × 66 мм, SUVmax = 9,73. Немногочисленные метаболически активные левые подмышечные л/узлы I–III уровней до 15 мм, SUVmax = 11,48. (рис. 3а, б).

22.09.2021 года выполнена биопсия опухоли правого желудочка, получены биоптаты миокарда с двумя фрагментами опухоли из веретеновидных клеток. Морфологически — саркома. Гистоиммунофенотип опухоли не соответствует метастазу карциномы молочной железы и лимфоме. По данным иммуногистохимического исследования — группа интимальных сарком, подгруппа недифференцированной плеоморфной саркомы, кардиальная миксофибросаркома. Проведено молекулярно-генетическое тестирование, мутации в гене EGFR не обнаружено, как и транслокации ALK и ROS-1.

Таким образом, у пациентки установлен диагноз первично-множественного синхронного рака: C38.0 Злокачественное новообразование сердца — микрофибросаркома правого желудочка с прорастанием передней стенки правого желудочка IIIB стадии — G2T3N0M0, рак левой молочной железы IIIA стадии — T3N2M0, В-клеточная крупноклеточная неходжкинская лимфома IIB стадии. Из сопутствующей патологии: гипертоническая болезнь II стадии, риск 3.

С учетом наличия двух активных злокачественных новообразований хирургическое лечение технически признано неосуществимым, принято решение о лекарственной терапии. По поводу люминального А подтипа рака молочной железы пациентка с 01.09.2021 года начала терапию тамоксифеном в стандартной терапевтической дозировке. Так как в 2010 году она выбрала кумулятивную дозу доксорубицина по поводу злокачественного новообразования правого желудочка, начата терапия в режиме гемцитабин + доцетаксел. Проведено два курса химиотерапии, зарегистрирована гематологическая токсичность IV ст. (эпизод фебрильной нейтропении), гастроинтестинальная токсичность III ст., кожная токсичность I ст. По данным контрольного обследования зарегистрирована разнонаправленная динамика: частичный ответ по опухоли в молочной железе (уменьшение на 40%) и прогрессирование по опухоли правого желудочка (увеличение размера более чем на 25%).

С учетом прогрессии по опухоли правого желудочка и зарегистрированной токсичности произведена смена режима на пазопаниб, как ингибитор тирозинкиназ с другим профилем нежелательных явлений. Пациентке проведено 6 курсов терапии пазопанибом в дозе 800 мг в сутки. По данным контрольного обследования после 3-х курсов терапии пазопанибом зарегистриро-



**Рисунок 3.** ПЭТ КТ. А — опухоль молочной железы с метастазами в подмышечные лимфоузлы. Б — опухоль правого желудочка.

## Клинические случаи

*вана стабилизация заболевания (увеличение размеров опухоли правого желудочка до 10%) и прежние размеры опухоли левой молочной железы. Нежелательные явления на фоне терапии пазопанибом — кожная токсичность I ст., эпизоды артериальной гипертензии I ст., возможно, связанные с основным заболеванием. После 6 курса терапии зарегистрирована прогрессия заболевания, и пациентка умерла на фоне прогрессирования сердечной недостаточности.*

## ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенное клиническое наблюдение следует рассматривать как случай развития первично множественных синхронных злокачественных новообразований, обусловленных ранее проведенной лучевой терапией. По данным многих исследований доказано, что частота вторичных злокачественных новообразований у излеченных после лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом пациентов более значительна, чем в общей популяции [30,31]. Кроме того, в литературе имеется мнение, что пациенты с лимфомой Ходжкина, выжившие после второй злокачественной опухоли, также могут подвергаться повышенному риску развития последующих новообразований, частота которых увеличивается в 5,4 раза. При этом кумулятивная заболеваемость повторными опухолями составляет 13,3% [31,32]. В описанном клиническом случае пациентка получила химиолучевое лечение по поводу неходжкинской лимфомы, и, соответственно, риск развития второго злокачественного новообразования превышал подобный показатель в общей популяции.

По данным некоторых авторов, вторичные злокачественные новообразования являются ятрогенными и наиболее значимыми долгосрочными последствиями применения лучевой терапии, доля которых среди поздних эффектов составляет 75–80% [31,33]. В одном из самых крупных исследований, проведенном в Нидерландах, изучены пациенты, получавшие лечение по поводу лимфопролиферативных заболеваний в 7 голландских университетах, больницах или онкологических центрах или в аффилированных больницах по месту жительства. Пациенты были младше 51 года на момент установления диагноза, и были пролечены между 1965 и 1995 годами с помощью лучевой терапии и/или химиотерапии, после чего прожили не менее 5 лет. Лечение пациенты получали в соответствии с протоколами лечения европейских сообществ по исследованию и лечению рака, лечение рецидивов не было стандартизировано [34–38]. Методы лучевой терапии также изменились с течением времени, от терапии кобальтом-60 в 1960-х до линейных ускорителей с 1970-х и далее. Пациенты обычно получали 40 Гр, от 1,5 до 2,0 Гр за фракцию, если проводилась только лучевая терапия, и от 30 Гр до 36 Гр, если они также получали химиотерапию. Облучение мантийного поля (включая медиастинальные, подмышечные и шейные узлы) было наиболее часто применяемым методом

с начала 1970-х до конца 1980-х гг. С конца 1980-х гг. все большее число пациентов получали более ограниченные поля облучения (облучение только вовлеченных зон). Исследуемая популяция включала 3122 выживших после лечения первого злокачественного заболевания. За время наблюдения у 832 пациентов развилось второе, у 126 пациентов — третье и у 16 — четвертое злокачественное новообразование, не связанное с ранее пролеченными. Медиана интервала между лечением первого новообразования и вторым злокачественным новообразованием составила 19,4 года (IQR 13,8–25,8), а медиана интервала между второй и третьей злокачественной опухолью — 4,3 года (IQR, 1,0–10,1). Пятилетняя выживаемость составила 42,6% для пациентов, у которых развилась вторая опухоль, и 42,9% после третьей опухоли. Двести девяносто больных со вторым злокачественным новообразованием (34,9% всех у которых развился второй злокачественный процесс) и 35 пациентов с третьим злокачественным процессом (27,8%) умерли в первый год после постановки диагноза. У женщин рак молочной железы был наиболее часто наблюдаемой второй ( $n = 184$ ) и третьей опухолью ( $n = 46$ ), что составило 43,9% всех вторичных и 54,8% всех третьих злокачественных новообразований [39].

Следует отметить, что у нашей пациентки синхронно развились две злокачественные опухоли, которые мы рассценили как следствие лечения В-клеточной лимфомы 10 лет назад. Обе опухоли, как рак молочной железы, так и опухоль правого желудочка, развились в области ранее проведенной лучевой терапии. Не следует забывать о лечении кардиотоксичным цитостатиком доксорубицином. Радиоиндуцированный характер опухолей установлен на основании следующих признаков:

- наличие предшествующей лучевой терапии;
- опухоли возникли в области поля облучения или рядом с ним;
- длительность латентного периода более 4 лет;
- вторичная и первичная опухоли имели различное гистологическое строение [40,41].

В приведенном клиническом наблюдении пациентка соответствует всем критериям радиоиндуцированной опухоли, обе опухоли развились в зоне ранее проведенной лучевой терапии, совершенно различное гистологическое строение, и длительность латентного периода составила более 10 лет.

К сожалению, выживаемость у пациентов с радиоиндуцированными опухолями оставляет желать лучшего. В приведенном выше исследовании показано, что в течение первого года после установления диагноза вторичной опухоли погибают до 34,9% пациентов, при третьем злокачественном новообразовании этот показатель составляет 27,8%. В описанном наблюдении пациентка имела одновременно две различные злокачественные опухоли, и саркома правого желудочка была наиболее агрессивной. На фоне проводимой терапии удалось добиться контроля за раком молочной железы, но радиоиндуцированная кардиальная миксофибросаркома продемонстрировала неблагоприятное течение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Радиоиндуцированные злокачественные опухоли развиваются в долгосрочной перспективе как последствия ранее проведенной лучевой терапии. Несомненно, успехи в лечении злокачественных новообразований с использованием продвинутых методик лучевой терапии позволяют достигать длительной выживаемости пациентов. Но это в свою очередь несет также вполне определенные риски развития радиоиндуцированных опухолей. С учетом развития технологий в лучевой терапии ожидается, что риски развития вторичных злокачественных новообразований со временем будут снижаться. Однако как пациенты, пролеченные по поводу опухолей, так и врачи должны быть хорошо осведомлены о том, что риск развития новых первичных злокачественных

новообразований остается повышенным после проведенного лечения, а особенно лучевой терапии. По этой причине опции для лечения второго злокачественного новообразования могут быть ограничены, и эти ограничения будут еще более выражены при развитии третьей опухоли.

Одним из важных факторов раннего выявления вторичных новообразований является тщательное диспансерное наблюдение за группой риска, т. е. за пациентами, ранее получившими химиолучевое лечение по поводу различных локализаций, и не ограничивающееся сроком 5 лет с момента окончания лечения. Следует отметить, что опухоли, ассоциированные с лучевой терапией, имеют различный гистогенез и клиническую картину, что затрудняет диагностику и выбор оптимального метода лечения, что и было продемонстрировано в приведенном наблюдении.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Константин В. Меньшиков**, к. м. н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-онколог отделения химиотерапии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия

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

**Шамиль И. Мусин**, к. м. н., заведующий хирургическим отделением № 4, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия

**Адель А. Измайллов**, д. м. н., главный врач, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия

**Ирина А. Меньшикова**, к. м. н., доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

**Виталий С. Чалов**, заведующий отделением радиотерапии, врач-радиотерапевт, Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технологии», Уфа, Россия

**Надежда И. Султанбаева**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ГАУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия

**Данила О. Липатов**, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-84-92

**For citation:** Menshikov K. V., Sultanbaev A. V., Musin S. I., Izmailov A. A., Menshikova I. A., Chalov V. S. et al. A case of primary multiple synchronous radiogenic cancer in clinical practice. *Malignant Tumors*, 2023 (vol. 13), # 4, p. 84–92 (In Russ.).

## A CASE OF PRIMARY MULTIPLE SYNCHRONOUS RADIOGENIC CANCER IN CLINICAL PRACTICE

K. V. Menshikov<sup>1,2</sup>, A. V. Sultanbaev<sup>1</sup>, S. I. Musin<sup>1</sup>, A. A. Izmailov<sup>1,2</sup>, I. A. Menshikova<sup>2</sup>, V. S. Chalov<sup>3</sup>, N. I. Sultanbaeva<sup>1</sup>, D. O. Lipatov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>3</sup> Center for Nuclear Medicine "PET-Technology", Ufa, Russia

## Клинические случаи

There is an increase in the number of patients with secondary malignant neoplasms. In addition, in some subgroups after radical cancer treatment, the lifetime risk of developing secondary malignant neoplasms can be as high as 33 %. Secondary malignancies remain an important cause of death in patients who have received radical cancer treatment. The presented clinical case demonstrates the risk of developing primary multiple malignant neoplasms after radiation therapy and chemotherapy. A 39-year-old patient with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma underwent definitive treatment including chemo- and radiotherapy. Ten years later, the patient developed the induced multiple malignant tumors: a malignant neoplasm of the heart — myofibrosarcoma of the right ventricle with invasion of the anterior wall of the right ventricle Stage IIIB G2T3N0M0, left breast cancer Stage IIIA T3N2M0. The choice of treatment tactics for this category of patients remains particularly difficult.

**Key words:** non-Hodgkin lymphoma, myofibrosarcoma, radiogenic neoplasms, breast cancer.

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Konstantin V. Menshikov**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy, Bashkir State Medical University, Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia

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

**Shamil I. Musin**, MD, PhD, Head of the Surgical Department No. 4, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia

**Adel A. Izmailov**, MD, PhD, DSc, Chief Physician, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia

**Irina A. Menshikova**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

**Vitaliy S. Chalov**, Head of the Radiotherapy Department, Radiotherapist, Center for Nuclear Medicine “PET-Technology”, Ufa, Russia

**Nadegda I. Sultanbaeva**, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia

**Danila O. Lipatov**, Medical Student, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lord, C. J. ; Ashworth, A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature* 2012, 481, 287–294.
2. Valerie, K. ; Povirk, L. F. Regulation and mechanisms of mammalian double-strand break repair. *Oncogene* 2003, 22, 5792–5812.
3. Jaco, I. ; Muñoz, P. ; Goytisolo, F. ; Wesoly, J. ; Bailey, S. ; Taccioli, G. ; Blasco, M. A. Role of mammalian Rad54 in telomere length maintenance. *Mol. Cell Biol.* 2003, 23, 5572–5580.
4. Salzano, A. ; Kochiashvili, N. ; Nergadze, S. G. ; Khorauli, L. ; Smirnova, A. ; Ruiz-Herrera, A. ; Mondello, C. ; Giulotto, E. Enhanced gene amplification in human cells knocked down for DNA-Kcs. *DNA Repair* 2009, 8, 19–28.
5. Ruiz-Herrera, A. ; Smirnova, A. ; Khorauli, L. ; Nergadze, S. G. ; Mondello, C. ; Giulotto, E. Gene amplification in human cells knocked down for RAD54. *Genome Integr.* 2011, 2, doi: 10.1186/2041-9414-2-5.
6. Keeney, S. ; Giroux, C. N. ; Kleckner, N. Meiosis-specific DNA double-strand breaks are catalyzed by Spo11, a member of a widely conserved protein family. *Cell* 1997, 88, 375–384.
7. Roeder, G. S. Meiotic chromosomes : It takes two to tango. *Genes Dev.* 1997, 11, 2600–2621.
8. Moens, P. B. ; Kolas, N. K. ; Tarsounas, M. ; Marcon, E. ; Cohen, P. E. ; Spyropoulos, B. The time course and chromosomal localization of recombination-related proteins at meiosis in the mouse are compatible with models that can resolve the early DNA-DNA interactions without reciprocal recombination. *J. Cell Sci.* 2002, 115, 1611–1622.
9. Baker, S. M. ; Plug, A. W. ; Prolla, T. A. ; Bronner, C. E. ; Harris, A. C. ; Yao, X. ; Christie, D. M. ; Monell, C. ; Arnheim, N. ; Bradley, A. ; et al. Involvement of mouse Mlh1 in DNA mismatch repair and meiotic crossing over. *Nat. Genet.* 1996, 13, 336–342.
10. Turner, J. M. ; Aprelikova, O. ; Xu, X. ; Wang, R. ; Kim, S. ; Chandramouli, G. V. ; Barrett, J. C. ; Burgoyne, P. S. ; Deng, C. X. BRCA1, histone H2AX phosphorylation, and male meiotic sex chromosome inactivation. *Curr. Biol.* 2004, 14, 2135–2142.

11. Wallace, W. H. ; Thomson, A. B. ; Kelsey, T. W. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum. Reprod.* 2003, 18, 117–121.
12. Wallace, W. H. ; Thomson, A. B. ; Saran, F. ; Kelsey, T. W. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005, 62, 738–744.
13. Hodgson DC : Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011, 2011 : 323–329.
14. Ng AK : Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2011, 154 (1) : 23–31.
15. Elkin EB, Klem ML, Gonzales AM, et al : Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma : a multi-institutional, matched cohort study. *J Clin Oncol* 2011, 29 (18) : 2466–2473.
16. Baker, T. G. Comparative aspects of the effects of radiation during oogenesis. *Mutat. Res.* 1971, 11, 9±22.
17. Donin N, Filson C, Drakaski A, et al. Risk of second primary malignancies among cancer survivors in the United States, 1992 through 2008. *Cancer* 2016 ; 122 : 3075–3086.
18. Saletta F, Seng M and Lau L. Advances in pediatric cancer treatment. *Transl Pediatr* 3 (2) : 156–82. 4. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014 ; 64 : 83–103.
19. Institute NC. Childhood Cancer by site incidence, survival and mortality 2019, April, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/results\\_merged/sect\\_28\\_childhood\\_cancer.pdf](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/results_merged/sect_28_childhood_cancer.pdf).
20. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer : a summary from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2328–2338.
21. Lee JS, Dubois SG, Coccia PF, et al. Increased risk of second malignant neoplasms in adolescents and young adults with cancer. *Cancer* 2016 ; 122 : 116–123.
22. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012. Bethesda, MD : National Cancer Institute ; 2015.
23. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 2002 ; 94 : 182–192.
24. Travis LB, Curtis RE, Boice JD Jr, Hankey BF, Fraumeni JF Jr. Second cancers following non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1991 ; 67 : 2002–2009.
25. Curtis RE, Freedman DM, Ron E, et al. New Malignancies Among Cancer Survivors : SEER Cancer Registries, 1973–2000. Bethesda, MD : National Cancer Institute ; 2006. NIH Pub. No. 05–5302.
26. Важенин А. В., Шаназаров Н. А., Шунько Е. А. Некоторые закономерности развития радиоиндуцированных метакронных опухолей. *Вестник рентгенологии и радиологии* № 6, 2015. С 30–35.
27. Bertin F, Deluche E, Tricard J, Piccardo A, Denes E. First case of sternum replacement with a bioceramic prosthesis after radio-induced sarcoma. *Curr Oncol.* 2018 Aug ; 25 (4) : e351-e353. doi: 10.3747/co.25.4020. Epub 2018 Aug 14. PMID : 30111981 ; PMCID : PMC6092061.
28. Majdoubi A, Serji B, Harroudi TE. Angiosarcome mammaire radio-induit : à propos d'un cas [Radiation-induced breast angiosarcoma : about a case]. *Pan Afr Med J.* 2020 May 21 ; 36 : 29. French. doi: 10.11604/pamj.2020.36.29.21599. PMID : 32774606 ; PMCID : PMC7388625.
29. Меньшиков К. В., Пушкарев А. В., Султанбаев А. В., Пушкарев В. А., Шарифгалиев И. А. Радиоиндуцированная ангиосаркома влагалища : клинический случай. *Креативная хирургия и онкология.* 2020 ; 10 (2) : 143–148. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-143-148>.
30. Dore GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease : a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol.* 2002 ; 20 : 3484–94. DOI: 10.1200/JCO.2002.09.038.
31. Огнерубов Н. А., Антипова Т. С. Радиационно-индуцированная саркома мягких тканей шеи после лучевой терапии лимфомы Ходжкина. *Клиническое наблюдение. Современная Онкология.* 2022 ; 24 (3) : 325–330. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201904.
32. van Eggermond AM, Schaapveld M, Lugtenburg PJ. Risk of multiple primary malignancies following treatment of Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2014 ; 124 (3) : 319–27. DOI: 10.1182/blood-2013-10-532184.
33. Ng AK, Mauch PM. Late effects of Hodgkin's disease and its treatment. *Cancer J.* 2009 ; 15 : 164–8. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31819e30d7.
34. Carde P, Burgers JM, Henry-Amar M, et al. Clinical stages I and II Hodgkin's disease : a specifically tailored therapy according to prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1988 ; 6 (2) : 239–252.
35. Eghbali H, Raemaekers J, Carde P ; EORTC Lymphoma Group. The EORTC strategy in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol Suppl.* 2005 ; (66) : 135–140.
36. Raemaekers J, Kluin-Nelemans H, Teodorovic I, et al ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. The achievements of the EORTC Lymphoma Group. *Eur J Cancer.* 2002 ; 38 (suppl 4) : S107-S113.

## Клинические случаи

37. Somers R, Tubiana M, Henry-Amar M. EORTC Lymphoma Cooperative Group studies in clinical stage I–II Hodgkin's disease 1963–1987. Recent Results Cancer Res. 1989 ; 117 : 175–181.
38. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials : 1964–1987. Blood. 1989 ; 73 (1) : 47–56.
39. van Eggermond AM, Schaapveld M, Lugtenburg PJ, Krol AD, de Boer JP, Zijlstra JM, Raemaekers JM, Kremer LC, Roesink JM, Louwman MW, Aleman BM, van Leeuwen FE. Risk of multiple primary malignancies following treatment of Hodgkin lymphoma. Blood. 2014 Jul 17 ; 124 (3) : 319–27 ; quiz 466. doi: 10.1182/blood-2013-10-532184. Epub 2014 Apr 16. PMID : 24740811.
40. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, et al. Sarcoma in irradiated bone. Report of eleven cases. Cancer. 1948 : 3–29. DOI: 10.1002/1097-0142(194805) 1 : 1<3 : : AID-CNCR2820010103>3.0. CO ; 2–7.
41. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers : the impact of 3D-CRT and IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 ; 56 : 83–8. DOI: 10.1016/S0360–3016 (03) 00073–7.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-93-100

**Цитирование:** Макарова М. В., Немцова М. В., Беленикин М. С., Криныцина А. А., Черневский Д. К., Баранова Е. Е. и соавт. Особенности диагностики наследственных опухолевых синдромов с нетипичным проявлением: клинические случаи. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (2) : 93–100.

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ С НЕТИПИЧНЫМ ПРОЯВЛЕНИЕМ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

М.В. Макарова<sup>1,5</sup>, М.В. Немцова<sup>1,6</sup>, М.С. Беленикин<sup>1</sup>, А.А. Криныцина<sup>1</sup>, Д.К. Черневский<sup>1</sup>, Е.Е. Баранова<sup>1,7</sup>,  
О.В. Сагайдак<sup>1</sup>, М.М. Бяхова<sup>8</sup>, Е.Н. Куликова<sup>3</sup>, А.П. Чернова<sup>4</sup>, А.А. Дорофеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Эвоген», Москва, Россия

<sup>2</sup> Департамент здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа, Салехард, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьская центральная городская больница», Ноябрьск, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», Салехард, Россия

<sup>5</sup> ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>6</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

<sup>7</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>8</sup> ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва, Россия

**Актуальность:** Герминальные патогенные варианты являются причиной развития наследственных опухолевых синдромов (НОС). Для выявления НОС применяются различные подходы, от анализа «частых» мутаций одного или нескольких генов до полного секвенирования кандидатного гена, мультигенной панели, полноэкзомного или полногеномного секвенирования. Иногда встречаются случаи с нетипичным клиническим проявлением, а семейный анамнез не позволяет своевременно заподозрить конкретный НОС у пациента и ограничиться исследованием одного или нескольких генов. Научные проекты с применением высокопроизводительного секвенирования для оценки генетических особенностей определенной выборки онкологических пациентов позволили выявить нетипичные случаи НОС.

**Цель исследования:** Представить клиническое описание и результаты молекулярно-генетической диагностики двух нетипичных клинических случаев НОС.

**Материалы и методы:** Представлены результаты молекулярной диагностики генетических причин, приводящих к развитию НОС, на примере двух клинических случаев. Полногеномное секвенирование проведено с использованием реагентов и оборудования производства MGI (Китай). Валидация клинически значимых вариантов, полученных по результатам полногеномного секвенирования, проведена секвенированием по Сэнгеру.

**Результаты:** В первом клиническом случае выявлен патогенный вариант в гене *TP53*: с. 637C > T, р. Arg213Ter, rs397516436, и подтвержден синдром Ли–Фраумени. Во втором случае у пациента выявлено носительство двух патогенных вариантов — *BRCA2*: с. 6644\_6647del, р. Tyr2215SerfsTer13, rs80359616 и *MSH2*: с. 1906G > C, р. Ala636Pro, rs63750875, ассоциированных с развитием наследственного рака молочной железы и яичника и наследственного колоректального рака (синдром Линча).

**Заключение:** Использование расширенных методов генетического тестирования, в том числе полногеномного секвенирования позволяет выявить все клинически значимые герминальные варианты, ассоциированные с НОС, у онкологических пациентов, а также проследить их сегрегацию у родственников.

**Ключевые слова:** высокопроизводительное секвенирование; полногеномное секвенирование; наследственные опухолевые синдромы; клинический случай; синдром Ли–Фраумени; синдром Линча; наследственный рак молочной железы и яичников; *TP53*; *BRCA2*; *MSH2*

## ВВЕДЕНИЕ

Патогенез злокачественных новообразований (ЗНО) характеризуется геномной нестабильностью и накоплением в опухолевой ткани соматических мутаций и хромо-

сомных перестроек, при этом приблизительно у десятой части пациентов с ЗНО выявляются герминальные мутации, которые передаются от родителей или возникают de novo на ранних стадиях эмбриогенеза и присутствуют в каждой клетке организма. Герминальные патогенные

## Клинические случаи

варианты обуславливают генетическую предрасположенность к развитию новообразований и являются характерными для наследственных опухолевых синдромов (НОС). НОС имеют ряд отличительных от спорадических случаев ЗНО клинических особенностей, среди которых — отягощенный семейный анамнез, развитие новообразований в молодом возрасте, первично-множественные опухоли, агрессивное рецидивирующее течение заболевания [1].

Описано несколько десятков отдельных НОС, характеризующихся носительством мутаций определенных генов, типичными локализациями первичных ЗНО, возрастом пациентов на момент манифестации заболевания и степенью риска развития ЗНО. К числу наиболее известных НОС относятся наследственный рак молочной железы и яичника, синдром Линча, синдром Ли–Фраумени, множественная эндокринная неоплазия и другие [2].

Для выявления генетически детерминированных случаев рака применяются различные подходы: анализ «частых» мутаций одного или нескольких генов, полное секвенирование одного кандидатного гена, анализ мультигенной панели, а также секвенирование экзона или генома [3]. Сегодня в России наиболее полно в отношении диагностики и лечения охарактеризован наследственный рак молочной железы и яичников. Для него стандартным молекулярно-генетическим методом диагностики, применяемым у большинства пациентов, является исследование панели «частых» мутаций в генах *BRCA1/2* методом полимеразной цепной реакции [4]. В некоторых случаях применяется полноразмерное исследование генов *BRCA1/2* с использованием мультигенных панелей. Для диагностики других наследственных опухолевых синдромов также используются мультигенные панели, но их состав и методология не прописана в клинических рекомендациях.

Как и при любом другом заболевании, кроме типичной картины НОС, встречаются случаи с атипичным течением, которые всегда представляют трудности для клиницистов в вопросах постановки диагноза и ведения пациента. В таких ситуациях эффективность стандартной стратегии менеджмента пациента резко падает, что значительно ухудшает прогноз исхода заболевания. Для диагностики НОС у таких пациентов необходимо прибегать к расширенным исследованиям, наиболее перспективным из которых является секвенирование всего генома [5].

Представлены два нетипичных случая НОС и результаты молекулярно-генетического исследования для выявления вероятных причин их развития.

### Цель исследования

Представить клиническое описание и результаты молекулярно-генетической диагностики двух нетипичных случаев НОС.

### Материалы и методы

Описаны клинические случаи двух пациентов с диагностированными ЗНО, которым проведено полногеномное

исследование их ДНК с целью поиска вероятных генетических причин заболевания.

Предтестовое консультирование пациентов с ЗНО и подозрением на НОС и полногеномное секвенирование ДНК проведено в рамках научно-исследовательской работы «Развитие персонализированного подхода в оказании медицинской помощи лицам с наследственными формами злокачественных новообразований в Ямало-Ненецком автономном округе» (далее — НИР). В исследование включены лица в возрасте 18 лет и старше, у которых диагностировано ЗНО, при соответствии минимум одному из нижеперечисленных критериев: возраст пациента на момент выявления ЗНО до 50 лет; первично-множественное ЗНО; наличие гистологических и иммуногистохимических особенностей ЗНО; отягощенный онкологический семейный анамнез: наличие ЗНО у кровных родственников.

Проведена валидация клинически значимых генетических вариантов, выявленных по результатам полногеномного секвенирования, таргетным методом (секвенирование по Сэнгеру). Выделение ДНК проведено из 200 мкл лейкоцитарного кольца периферической крови с использованием набора QIAamp DNA blood Mini Kit (QIAGEN, Germany) по стандартному протоколу. Качественная и количественная оценка проведена спектрофотометрически и флуориметрически. Полногеномное секвенирование проведено с использованием реагентов и оборудования производства MGI (Китай). Для приготовления библиотек фрагментов использован MGIEasy FS PCR-Free DNA Library Prep (MGI, Китай). Все этапы работы, включая парноконцевое (2x150 п. о.) секвенирование, проведено в соответствии со стандартными протоколами производителя. Средняя глубина прочтения — 30x. Поиск вариантов нуклеотидной последовательности проведена с использованием проприетарного программного обеспечения (MGI, Китай). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проекта gnomAD (Genome aggregation database). Для оценки клинической значимости выявленных вариантов использованы специализированные базы данных, включая omim.org, cancergenomeinterpreter.org, mycancergenome.org,.ncbi.nlm.nih.gov, varsome.com, acmg.net и данные научной литературы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Клинический случай № 1

*У мужчины, 64 года установлен диагноз: С97 Первично-множественный метакронный рак: 1) рак гортани; 2) рак легкого. На момент включения пациента в НИР нет данных о диагностированных ЗНО у его родственников I или II степени родства. Мать пациента, по его словам, не имела злокачественных новообразований, об отце информации нет. Табакокурение отмечает до 1999 года, когда был определен рак гортани. В 1999 году у пациента выявлен плоскоклеточный ороговевающий рак гортани, проведена ларингэктомия.*

С 16.03.1999 г. является носителем трахеостомы. В 2020 году при контрольном обследовании выявлен мультифокальный рак правого легкого (C34.8) — низкодифференцированная папиллярная аденокарцинома с участками железисто-плоскоклеточной карциномы (M8560/33) pT4N0M0, IIIA ст. Морфологическое заключение: 1) узловой рак легкого; низкодифференцированная папиллярная аденокарцинома с участками, соответствующими по строению железисто-плоскоклеточной карциномы 8560/33, инвазивный рост, внутрисосудистая инвазия, крупные очаги некроза, в краях резекции опухолевая ткань; 2) узловой рак легкого (папиллярная аденокарцинома G28560/32), инвазивный рост опухолевой ткани в паренхиме легкого с инвазией в стенки мелких бронхов, сосудистая и периневральная инвазия не определяется. Ранее проведенное молекулярно-генетическое исследование опухолевой ткани: перестройка в гене ALK не определена, мутация в EGFR не выявлена. Лечение проведено с учетом морфологического варианта опухоли, рекомендовано проведение курсов неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) по схеме пеметрексед + карбоплатин, проведено 6 курсов. В связи с повышенной токсичностью проведена редукция доз цитостатиков 20%. НАПХТ (Carboplatin (AUC4), Pemetrexed). При контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания, метастазы в лимфоузлы средостения. Учитывая прогрессирование опухолевого процесса, морфологию опухоли, отсутствие активирующих мутаций, рекомендовано проведение II линии терапии: иммунотерапия (далее — ИТ) атезолизумабом. По результатам лечения определена стабилизация опухолевого процесса, рекомендовано продолжить ИТ атезолизумабом с оценкой динамики через 2–3 месяца. На фоне лечения выявлено образования в верхнюю долю правого легкого с увеличением размеров в динамике, а также узелковое образование правого легкого в нижней доле, не накапливающее контрастное вещество (метастазы?). Проведена сегментэктомия правого легкого и удаление лимфоузлов средостения. Продолжена ИТ атезолизумабом в течение 2 месяцев. При контрольном обследовании определена стабилизация. Учитывая гистологический тип опухоли, стадию заболевания, проведенное ранее лечение, данные контрольного обследования, стабилизацию процесса, рекомендовано продолжение ИТ. В настоящее время пациенту проведено 26 курсов ИТ (атезолизумаб).

В результате проведенного в рамках НИР полногеномного секвенирования ДНК пациента выявлен ранее описанный патогенный вариант нуклеотидной последовательности гена TP53 chr17: g. 7674894G > A, (NM\_000546.6):c. 637C > T, rs397516436 в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене р. Arg213Ter [6]. Выявленный генетический вариант описан как ассоциированный с наследственным опухолевым синдромом (синдром Ли–Фраумени, OMIM 151623)

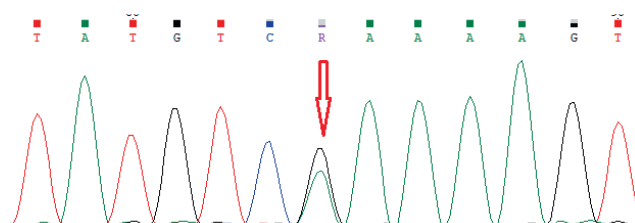
и повышенным риском развития злокачественных новообразований.

Результат подтвержден таргетным методом (секвенирование по Сэнгеру, рис. 1).

Проведенное генетическое исследование позволило поставить пациенту диагноз синдрома Ли–Фраумени, а также обследовать сына пациента (секвенирование по Сэнгеру) и исключить у него носительство патогенного герминального варианта.

## Клинический случай № 2

У мужчины 48 лет установлен диагноз: C18 Рак восходящего отдела ободочной кишки pT4bN1bM1 (IyM), IVb ст., II кл. группа. Морфологическое заключение: низкодифференцированная аденокарцинома с выраженной лимфоидной инфильтрацией. Ранее проведенное



**Рисунок 1.** Секвенограмма, подтверждающая наличие на проанализированном участке гена TP53, включающем 6 экзон, варианта с. 637C > T, соответствующего rs397516436 (chr17:7674894G > A), в гетерозиготном состоянии.

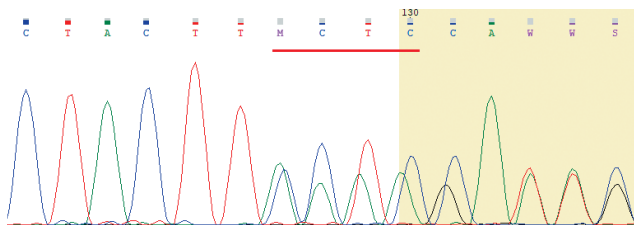
молекулярно-генетическое исследование опухолевой ткани обнаружило мутацию KRAS, микросателлитную нестабильность высокой степени (MSI-H). Данные семейного анамнеза неполные, пациент не уточняет причины смерти родителей и отрицает наличие онкологических заболеваний в семье.

Первичное ЗНО диагностировано в возрасте пациента 45 лет (2019 г.), проведена правосторонняя гемиколэктомия, далее — 2 курса ПХТ (XELOX), по окончании второго курса в связи с повышенной токсичностью ПХТ заменена на ИТ, проведено 14 курсов ИТ (ниволумаб + ипилимумаб). В сентябре 2020 г. проведено удаление опухоли ворот печени (метастаз) и холецистэктомия, далее проведено 14 курсов ИТ (ниволумаб). По результатам лечения на декабрь 2020 г., признаков метаболической активности злокачественного процесса не выявлено. Рекомендовано продолжение терапии, проведены 18 курсов ИТ (ниволумаб в дозе 480 мг в/в 1 день). На момент включения в НИР продолжена ИТ ниволумабом (480 мг), жалоб не предъявлял. На момент включения пациента в НИР нет данных о диагностированных ЗНО у родственников I или II степени родства пациента.

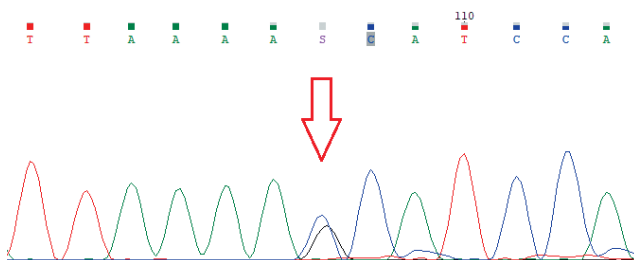
## Клинические случаи

В результате проведенного в рамках НИР полногеномного секвенирования ДНК пациента выявлено носительство двух патогенных вариантов, ассоциированных с развитием наследственных опухолевых синдромов:

1. Выявлен ранее описанный патогенный вариант нуклеотидной последовательности гена *BRCA2* chr13: g. 32340999del, (NM\_000059.4):c. 6644\_6647del, rs80359616 в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене p. Tyr2215SerfsTer13 [7]. Частота варианта в контрольной выборке gnomAD составляет 0.000004 (0.0004%). Выявленный генетический вариант описан как ассоциированный с наследственным опухолевым синдромом (наследственный рак молочной железы у мужчин, OMIM 114480) и высоким риском развития злокачественных новообразований.
2. Выявлен ранее описанный патогенный вариант нуклеотидной последовательности гена *MSH2* chr2: g. 47475171G > C, (NM\_000251.3):c. 1906G > C, rs63750875 в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене p. Ala636Pro [8]. Частота варианта в контрольной выборке gnomAD составляет 0.0000159 (0.00159%). Выявленный генетический вариант описан как ассоциированный с наследственным опухолевым синдромом (синдром Линча, OMIM 120435;



**Рисунок 2.** Секвенограмма, подтверждающая наличие на проанализированном участке гена *BRCA2*, включающем 11 экзон, наличие варианта c. 6644\_6647del, соответствующего rs80359616 (chr13:32340999\_32341002del), в гетерозиготном состоянии.



**Рисунок 3.** Секвенограмма, подтверждающая наличие на проанализированном участке гена *MSH2*, включающем 12 экзон, варианта c. 1906G > C, соответствующего rs63750875 (chr2:47475171G > C), в гетерозиготном состоянии.

синдром Мюир–Торре, OMIM 158320) и высоким риском развития колоректального рака.

Наличие обоих обнаруженных генетических вариантов подтверждено секвенированием по Сэнгеру (рис. 2, 3).

По результатам полногеномного секвенирования ДНК пациентов рекомендовано таргетное обследование на носительство отдельных генетических вариантов членов их семей I и II степени родства.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют примеры нетипичного проявления и диагностики наследственных опухолевых синдромов.

Проведенный анализ герминальных онкоассоциированных вариантов с использованием высокопроизводительного секвенирования позволил выявить патогенный вариант p. Arg213Ter гена *TP53*, связанный с развитием синдрома Ли–Фраумени. Это аутосомно-доминантное заболевание, возникающее вследствие патогенных гетерозиготных мутаций гена *TP53* [9]. Частота синдрома Ли–Фраумени составляет 1 на 5000–20000 человек [10]. У пациентов с синдромом Ли–Фраумени повышен риск развития рака молочной железы и некоторых других видов ЗНО, включая саркомы соединительной ткани и остеосаркомы, острый лимфобластный лейкоз, опухоли головного мозга (глиомы) и аденокортикальные карциномы [11].

В первом клиническом случае представлен результат высокопроизводительного секвенирования ДНК пациента 64 лет с первично-множественными ЗНО: рак легкого в возрасте 64 года и рак гортани в возрасте 41 года. По клинической картине опухолевого поражения сложно однозначно заподозрить наличие синдрома Ли–Фраумени, поскольку проявление ЗНО легкого при этом синдроме происходит достаточно редко, а сочетание ЗНО легкого и гортани вообще не описаны в научной литературе. Наличие генетической предрасположенности к развитию новообразований можно предположить по раннему проявлению опухолевого поражения (рак гортани в возрасте 41 года), но оба типа рака могут возникать вследствие долгосрочного курения. Недавние исследования показали связь патогенных гетерозиготных вариантов гена *TP53* с развитием рака легкого: среди 91 пациента с подтвержденным синдромом Ли–Фраумени у 6 пациентов диагностирован рак легкого [12].

Второй клинический случай описывает сочетанное носительство двух патогенных вариантов, ассоциированных с НОС, генов *BRCA2* и *MSH2*.

В научной литературе встречаются единичные описания случаев сочетанного носительства двух и более герминальных онкоассоциированных патогенных вариантов. Описан случай носительства двух миссенс-мутаций генов *MLH1* и *BRCA1* у женщины с колоректальным раком и раком молочной железы [13]. В другой публикации описаны случаи ЗНО у двух кровных родственников-носителей

двойных гетерозигот по мутациям генов *MSH2* и *BRCA2* [14], при этом у мужчины-носителя на момент исследования выявлен колоректальный рак, а у женщины — рак молочной железы и рак эндометрия. Kast K. и соавторы описали семью с проявлениями синдрома наследственного рака молочной железы и яичников, в которой у пробанда диагностирована карцинома эндометрия в возрасте 46 лет, а по результатам молекулярно-генетического исследования выявлена двойное гетерозиготное носительство по генам *MSH6* и *BRCA1* [15]. В публикации Pedroni M. и соавт. описано сочетанное носительство у женщины гетерозиготных мутаций *BRCA1* (с. 300T > G) и *MLH1* (с. 1480dupC). Изначально в возрасте 35 лет у женщины диагностировали односторонний рак молочной железы. Через 4 года при отсутствии жалоб во время планового обследования выявлены синхронный рак эндометрия, рак яичников и светлоклеточный рак почки. Через 7 лет (в возрасте 46 лет) пациентка умерла от прогрессирующей инфильтративной карциномы контралатеральной молочной железы [16].

Все описанные случаи двойного носительства герминальных мутаций характеризованы ранней манифестацией опухоли, как и в представленном клиническом случае. Высокий уровень микросателлитной нестабильности опухоли (MSI-H) у обследуемого в рамках НИР пациента свидетельствует о нарушении репарации неспаренных оснований (MMR), которая обусловлена патогенной мутацией гена *MSH2*. Также у пациента нарушена репарация двухпочечных разрывов, вследствие повреждения гена *BRCA2*. Нарушение репарационных систем способствует накоплению соматических мутаций, что увеличивает мутационную нагрузку в опухолевой ткани и может способствовать хорошему ответу на иммунотерапию (ниволумаб + ипилиумаб), который наблюдается у обследуемого пациента. Маркерами потенциальной эффективности иммунотерапии являются и определенные в опухолевой ткани MSI-H и мутация гена *KRAS*. Все выявленные герминальные и соматические особенности опухоли должны учитываться при прогнозировании течения заболевания, определении схемы лечения и дальнейшего медицинского наблюдения.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, выявленная в опухолевой ткани MSI-H является показанием для направления пациента к врачу-генетику для решения вопроса о проведении тестирования генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и поиска герминальных патогенных вариантов [17]. По результатам высокопроизводительного секвенирования у пациента выявлено наличие патогенного варианта в гене *MSH2*, ассоциированного с развитием наследственного неполипозного колоректального рака (синдрома Линча). Проведение только рекомендованного тестирования генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, связанных с развитием колоректального рака с высокой микросателлитной нестабильностью, не позволила бы пациенту и его родственникам узнать о носительстве клинически значимых вариантов других генов, ассоциированных с НОС, и, как следствие, рисках развития ЗНО других локализаций. Эта возможность стала доступна пациенту

благодаря его включению в научный проект по проведению полногеномных исследований, по результатам которого выявлено сочетанное носительство патогенных вариантов генов *MSH2* и *BRCA2* [19]. Патогенные гетерозиготные варианты гена *BRCA2* ассоциированы с высоким риском развития рака молочной железы и/или яичника у женщин, повышенным риском рака молочной и предстательной железы у мужчин, а также рака поджелудочной железы у мужчин и женщин [20,21]. Неполные данные о семейном онкологическом анамнезе затрудняют использование таргетных панелей определенного типа для молекулярно-генетической диагностики.

Выявление сочетанного носительства патогенных герминальных онкоассоциированных вариантов стало возможным в последние десятилетия в связи с активным внедрением в клиническую практику молекулярно-генетических исследований на основе NGS: мультигенных NGS-панелей, полноэкзомного и полногеномного секвенирования. В настоящее время происходит накопление и анализ информации о сочетанном влиянии мутаций на определенные клеточные процессы и, как следствие, особенности течения онкологического заболевания.

По результатам молекулярно-генетических исследований обоим пациентам рекомендована консультация врача-онколога и/или врача-генетика. У врачей-специалистов появилась возможность изменить или дополнить схемы лечения, назначить дополнительные мероприятия по раннему выявлению вторых солидных опухолей, риск развития которых наиболее повышен при носительстве определенных генетических вариантов. По результатам обследования пациентов рекомендовано таргетное обследование их родственников I и II степени родства, поскольку они находятся в группе повышенного риска развития ЗНО. При подтверждении носительства у родственников им показано динамическое наблюдение с целью выявления ЗНО на ранних стадиях, что повышает эффективность лечения онкологического заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение высокопроизводительного секвенирования позволяет выявлять клинически значимые герминальные генетические варианты у онкологических пациентов и проследить их сегрегацию у родственников. Полногеномное секвенирование, проведенное в рамках научного проекта, позволило не только изучить структуру онкоассоциированных герминальных вариантов в различных выборках пациентов, но и выявить нетипичные случаи наследственных опухолевых синдромов. Генетические варианты из описанных клинических случаев могут определяться и другими молекулярно-генетическими методами: полный анализ отдельных генов или NGS-панели, включающие основные онкоассоциированные гены, однако особенности личного и семейного онкологического анамнеза пациентов не позволили ранее провести исследования в рамках обязательного медицинского страхования.

Клинические случаи

Информация о финансировании

Исследование проведено в рамках научного исследования «Развитие персонализированного подхода в оказании медицинской помощи лицам с наследственными формами злокачественных новообразований в Ямало-Ненецком автономном округе» при поддержке некоммерческого

партнерства «Российский Центр освоения Арктики» и департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мария В. Макарова**, руководитель направления онкогенетики, врач-генетик, ООО «Эвоген», врач-генетик, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: makarova@evogenlab.ru

**Марина В. Немцова**, д. б. н., профессор, эксперт по онкогенетике, врач-лабораторный генетик, ООО «Эвоген», главный научный сотрудник лаборатории эпигенетики, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

**Максим С. Беленикин**, к. х. н., заведующий лабораторией, директор по научно-исследовательской работе, ООО «Эвоген», Москва, Россия

**Анастасия А. Криныцина**, к. б. н., заместитель заведующего лабораторией, ООО «Эвоген», Москва, Россия

**Денис К. Черневский**, врач-генетик, ООО «Эвоген», ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии, врач-генетик, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

**Елена Е. Баранова**, к. м. н., врач-генетик, медицинский директор, ООО «Эвоген», доцент кафедры медицинской генетики, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва, Россия

**Олеся В. Сагайдак**, к. м. н., руководитель научно-медицинского отдела, ООО «Эвоген», Москва, Россия

**Мария М. Бяхова**, д. м. н., заведующая лабораторией генетики Центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва, Россия

**Елена Н. Куликова**, врач-онколог, заведующая, ЦАОП ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьская центральная городская больница», главный внештатный специалист-онколог, Департамент здравоохранения ЯНАО, Ноябрьск, Россия

**Александра П. Чернова**, врач-онколог, заведующая ЦАОП, ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», Салехард, Россия

**Андрей А. Дорофеев**, к. м. н., заместитель директора, Департамент здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа, Салехард, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-93-100

For citation: Makarova M. V., Nemtsova M. V., Belenikin M. S., Krinitsina A. A., Chernevskiy D. K., Baranova E. E. et al. The diagnosis of hereditary cancer syndromes with atypical manifestation: clinical cases. Malignant Tumors. 2023 ; 13 (2) : 93–100 (In Russ.).

## THE DIAGNOSIS OF HEREDITARY CANCER SYNDROMES WITH ATYPICAL MANIFESTATION: CLINICAL CASES

M. V. Makarova<sup>1,5</sup>, M. V. Nemtsova<sup>1,6</sup>, M. S. Belenikin<sup>1</sup>, A. A. Krinitsina<sup>1</sup>, D. K. Chernevskiy<sup>1</sup>, E. E. Baranova<sup>1,7</sup>, O. V. Sagaydak<sup>1</sup>, M. M. Byakhova<sup>8</sup>, E. N. Kulikova<sup>3</sup>, A. P. Chernova<sup>4</sup>, A. A. Dorofeev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Evogen Limited Liability Company, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Health Department of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Salekhard, Russia

<sup>3</sup> Noyabrsk Central City Hospital, Noyabrsk, Russia

<sup>4</sup> Salekhard District Clinical Hospital, Salekhard, Russia

<sup>5</sup> Research Center of Roentgenology and Radiology, Moscow, Russia

<sup>6</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

<sup>7</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>8</sup> City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

**Background:** Germinal pathogenic variants are the cause of the development of hereditary cancer syndromes (HCS). Various genetic tests are used for HCS detect, from the «frequent» mutations of one or several genes analysis to the full-length gene sequence, next-generation sequencing (NGS) based panel, whole exome (WES) or whole genome sequencing (WGS).

There are some HCS cases with atypical clinical manifestations and the family history does not allow one to suspect a specific HCS and limit oneself to the study of only one or a few genes. Conducting research using NGS to assess the selected sample of cancer patient's genetic characteristics has revealed atypical HCS cases.

**Aim:** To present the WGS diagnosis results for two atypical hereditary tumor syndromes cases.

**Materials and methods:** DNA isolation was performed using Qiagen DNA Isolation kit.

WGS for all samples was performed at DNBSEQ-T7 (MGI) and DNBSEQ-G400 (MGI) sequencing platforms using PCR-free protocol with average sample coverage 30x. A standard bioinformatics analysis pipeline was implemented for all the samples data processing.

Potential clinically relevant variants were validated using Sanger sequencing. For all patients was received signed a written consent.

**Results:** In the first case report, a pathogenic variant in the *TP53* gene was identified: c. 637C > T, p. Arg213Ter, rs397516436, and Li – Fraumeni syndrome was confirmed. In the second case, we detected two pathogenic variants carrier — *BRCA2*: c. 6644\_6647del, p. Tyr2215SerfsTer13, rs80359616 and *MSH2*: c. 1906G > C, p. Ala636Pro, rs63750875 associated with hereditary breast and ovarian cancer and hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome).

**Conclusion:** NGS, including WGS makes it easier to identify all clinically significant germline variants associated with hereditary cancer syndromes in cancer patients, as well as to trace their segregation in relatives.

**Keywords:** next-generation sequencing; whole genome sequencing; hereditary cancer syndromes; hereditary tumor syndromes; case report; Li – Fraumeni syndrome; Lynch syndrome; hereditary breast and ovarian cancer; *TP53*; *BRCA2*; *MSH2*

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Maria V. Makarova**, Head of the Oncogenetics Department of Evogen LLC, Geneticist of the Research Center of Roentgenology and Radiology, Moscow, Russia, e-mail: makarova@evogenlab.ru

**Marina V. Nemtsova**, MD, PhD, DSc Biol, Professor, Expert in Oncogenetics, Laboratory Geneticist at Evogen LLC, Chief Researcher of the Epigenetics Laboratory of Research Centre for Medical Genetics of N. P. Bochkov, Moscow, Russia

**Maxim S. Belenikin**, MD, PhD, Head of the Laboratory of Evogen LLC, Moscow, Russia

**Anastasia A. Krinitsina**, MD, PhD Biol, Deputy Head of the Laboratory of Evogen LLC, Moscow, Russia

**Denis K. Chernevskiy**, Geneticist of Evogen LLC, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Geneticist of the Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

**Elena E. Baranova**, MD, PhD, Geneticist, Medical Director of Evogen LLC, Associate Professor of the Department of Medical Genetics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

**Olesya V. Sagaydak**, MD, PhD, Head of the Scientific and Medical Department of Evogen LLC, Moscow, Russia

**Maria M. Byakhova**, MD, PhD, DSc, Center for Pathological Anatomical Diagnostics and Molecular Genetics, City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

**Elena N. Kulikova**, Oncologist, Head of Outpatient Cancer Care Center of Central City Hospital, Chief Oncologist of the Healthcare Department of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug Noyabrsk, Russia

**Alexandra P. Chernova**, Oncologist, Head of Outpatient Cancer Care Center of Salekhard District Clinical Hospital, Salekhard, Russia

**Andrey A. Dorofeev**, MD, PhD, Deputy Director of the Healthcare Department of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Salekhard, Russia

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. American College of Obstetricians and Gynecologists et al. Hereditary cancer syndromes and risk assessment // *Obstet Gynecol.* – 2019. – Т. 134. – №. 6. – С. е143–9. doi: 10.1097/aog.0000000000003562.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists et al. Hereditary cancer syndromes and risk assessment, committee opinion, number 793. doi: 10.1097/AOG.0000000000003562. PMID : 31764758.
3. Shahi R. B. et al. Identification of candidate cancer predisposing variants by performing whole-exome sequencing on index patients from *BRCA1* and *BRCA2*-negative breast cancer families // *BMC cancer.* – 2019. – Т. 19. – №. 1. – С. 1–11. doi: 10.1186/s12885-019-5494-7.
4. Рак молочной железы. – Текст : электронный // Рубрикатор КР : [сайт]. – URL : [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4) (дата обращения : 28.10.2022).
5. Rossing M. et al. Whole genome sequencing of breast cancer // *Apmis.* – 2019. – Т. 127. – №. 5. – С. 303–315. doi: 10.1111/apm.12920. Epub 2019 Jan 28. PMID : 30689231 ; PMCID : PMC6850492.
6. VarSome. Varsome.com. <https://varsome.com/variant/hg38/rs397516436?annotation-mode=germline>. Дата обращения : 28.09.2022.
7. VarSome. Varsome.com. <https://varsome.com/variant/hg38/rs80359616?annotation-mode=germline>. Дата обращения : 28.09.2022.
8. VarSome. Varsome.com. <https://varsome.com/variant/hg38/rs63750875?annotation-mode=germline>. Дата обращения : 28.09.2022.
9. Aubrey B. J., Strasser A., Kelly G. L. Tumor-Suppressor Functions of the *TP53* Pathway. *Cold Spring Harbor Perspect Med.* – 2016. – Т. 6. – С. 16. doi: 10.1101/cshperspect.a026062. PMID : 27141080 ; PMCID : PMC4852799.
10. Brown G. R. et al. A review of inherited cancer susceptibility syndromes // *Journal of the American Academy of PAs.* – 2020. – Т. 33. – №. 12. – С. 10–16. doi: 10.1097/01.JAA.0000721648.46099.2c. PMID : 33234888.
11. Frebourg T. et al. Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes // *European Journal of Human Genetics.* – 2020. – Т. 28. – №. 10. – С. 1379–1386. doi: 10.1038/s41431-020-0638-4. Epub 2020 May 26. PMID : 32457520 ; PMCID : PMC7609280.
12. Kerrigan K, Chan J, Vagher J, Kohlmann W, Naumer A, Anson J, Low S, Schiffman J, Maese L. Lung Cancer in Li–Fraumeni Syndrome. *JCO Precis Oncol.* 2021 Mar 23 ; 5 : PO.20.00468. doi: 10.1200/PO.20.00468. PMID : 34250390 ; PMCID : PMC8232233.
13. Borg Å. et al. Germline *BRCA1* and *HMLH1* mutations in a family with male and female breast carcinoma // *International journal of cancer.* – 2000. – Т. 85. – №. 6. – С. 796–800. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(20000315)85:6<796::aid-ijc10>3.0.co;2-l. PMID : 10709098.
14. Thiffault I. et al. Germline truncating mutations in both *MSH2* and *BRCA2* in a single kindred // *British journal of cancer.* – 2004. – Т. 90. – №. 2. – С. 483–491. doi: 10.1038/sj.bjc.6601424. PMID : 14735197 ; PMCID : PMC2409581.
15. Kast K. et al. Germline truncating-mutations in *BRCA1* and *MSH6* in a patient with early onset endometrial cancer // *BMC cancer.* – 2012. – Т. 12. – №. 1. – С. 1–5. doi: 10.1186/1471-2407-12-531. PMID : 23164213 ; PMCID : PMC3537684.
16. Pedroni M. et al. Double heterozygosity for *BRCA1* and *hMLH1* gene mutations in a 46-year-old woman with five primary tumors // *Techniques in coloproctology.* – 2014. – Т. 18. – №. 3. – С. 285–289. doi: 10.1007/s10151-013-1030-y. Epub 2013 May 22. PMID : 23695190.
17. Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. – Текст : электронный // Рубрикатор КР : [сайт]. – URL : [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_1) (дата обращения : 28.10.2022).
18. Pearlman R. et al. Prevalence and spectrum of germline cancer susceptibility gene mutations among patients with early-onset colorectal cancer // *JAMA oncology.* – 2017. – Т. 3. – №. 4. – С. 464–471. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5194. PMID : 27978560 ; PMCID : PMC5564179.
19. Kertowidjojo E., Park K. J., Hodgson A. Insufficient evidence of endocervical origin in germline *BRCA1* and *MSH2*-associated tumors // *Tumori Journal.* – 2021. – Т. 107. – №. 6. – С. 578–579. doi: 10.1177/0300891621991674. Epub 2021 Feb 1. PMID : 33525990.
20. Baretta Z. et al. Effect of *BRCA* germline mutations on breast cancer prognosis : A systematic review and meta-analysis // *Medicine.* – 2016. – Т. 95. – №. 40. doi: 10.1097/MD.0000000000004975. PMID : 27749552 ; PMCID : PMC5059054.
21. Mizrahi J. D. et al. Pancreatic cancer // *The Lancet.* – 2020. – Т. 395. – №. 10242. – С. 2008–2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0. PMID: 32593337.





[malignanttumours.org](http://malignanttumours.org)