



Malignant Tumors

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 14
№ 1 • 2024

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 9 Хирургическое лечение или неoadъювантная химиотерапия при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки: ретроспективное исследование
- 21 Определение порогового значения индекса Ki-67 для прогнозирования метастатического поражения лимфатических узлов при раке желудка
- 30 Химиолучевая терапия у пациентов с плоскоклеточным раком прямой кишки: ретроспективное исследование с псевдорандомизацией

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ВОПРОСЫ ОНКОХИРУРГИИ

- 39 Профилактическая центральная шейная лимфодиссекция как этап в лечении папиллярного рака щитовидной железы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ВОПРОСЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

- 47 Влияние объема лучевой терапии и факторов прогноза на результаты лечения метастазов плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- 56 Исследование фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности биоаналога пембролизумаба RPH-075 в сравнении с препаратом Китруда® у пациентов со злокачественными новообразованиями

ОБЗОРЫ

- 67 Значение клеток воспаления опухолевого микроокружения при раке молочной железы

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 74 Существующие проблемы профилактики и лечения химиоиндуцированной периферической нейропатии: мировой опыт и собственные данные

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 83 Увеальная меланома: значение молекулярно-генетического тестирования для раннего выявления метастатической болезни. Клинический случай
- 92 Клинические случаи эффективного применения агностического подхода в терапии опухолей с мутацией BRAF V600E

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Malignant Tumors

www.malignanttumors.org

Издание Общероссийской общественной
организации «Российское общество
клинической онкологии»

Ежеквартальный
рецензируемый
научно-практический
журнал

Том 14 №1 • 2024

Журнал «Злокачественные опухоли» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал соответствует шифрам групп научных специальностей: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.9. Хирургия.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Цели издания — информировать врачей различных специальностей о достижениях в области онкологии, включающих в себя диагностику, лечение и профилактику развития злокачественных новообразований, способствовать повышению эффективности лечения пациентов со злокачественными образованиями.

Главная задача журнала «Злокачественные опухоли» — публикация оригинальных статей о проведенных клинических, клинко-экспериментальных и фундаментальных научных исследованиях, обзоров, лекций, описаний клинических случаев, а также вспомогательных материалов по лечению злокачественных новообразований.

Адрес редакции:

127051 Москва,
Трубная, 25, корп. 1, этаж 2.
+7 (499) 685-02-37
journal@russco.org
www.rosoncweb.ru

Главный редактор Д. А. Носов
Координатор А. А. Плыкина
plykina@russco.org
Редактор Н. В. Деньгина

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций ПИ № ФС 77-77419
от 10 декабря 2019 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Злокачественные
опухоли» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

Злокачественные опухоли. 2024.
Том 14. № 1. 1-???

© RUSSCO, 2024

Подписной индекс в каталоге
«Урал-Пресс» — 71159

Тираж 4500 экз.

Распространяется среди
членов Российского общества
клинической онкологии
бесплатно.

Учредитель и издатель:

Общероссийская
общественная организация
«Российское общество
клинической онкологии»

www.rosoncweb.ru



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Носов Дмитрий Александрович, д. м. н., профессор РАН, ФГБУ «Центральная Клиническая Больница с Поликлиникой» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Болотина Лариса Владимировна, д. м. н., МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Владимирова Любовь Юрьевна, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Гладков Олег Александрович, д. м. н., профессор, клиника «ЭВИМЕД» (Челябинск, Россия)

Деньгина Наталья Владимировна, к. м. н., ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Центр лучевой терапии «R-Spei» (Ульяновск, Россия)

Жигулев Антон Николаевич, к. м. н., ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер» (Пермь, Россия)

Жуков Николай Владимирович, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», (Москва, Россия)

Жукова Людмила Григорьевна, д. м. н., член-корр. РАН, ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия)

Зуков Руслан Александрович, д. м. н., профессор, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского (Красноярск, Россия)

Карабина Елена Владимировна, ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер» (Тула, Россия)

Кононец Павел Вячеславович, 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)

Моисеенко Владимир Михайлович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

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

Орлова Рашида Вахидовна, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Петровский Александр Валерьевич, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Покатаев Илья Анатольевич, д. м. н., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» ДЗ Москвы (Москва, Россия)

Раскин Григорий Александрович, д. м. н., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

Румянцев Алексей Александрович, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Семиглазова Татьяна Юрьевна, к. м. н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Трякин Алексей Александрович, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюляндина Александра Сергеевна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Федянин Михаил Юрьевич, д. м. н., ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Черных Марина Васильевна, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Барчук Антон Алексеевич, к. м. н., научный центр «Институт междисциплинарных медицинских исследований» (Санкт-Петербург, Россия)

Бесова Наталия Сергеевна, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Бредер Валерий Владимирович, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Демидова Ирина Анатольевна, к. м. н., «Городская онкологическая больница №62» ДЗМ (Москва, Россия)

Долгушин Михаил Борисович, д. м. н., профессор, ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства (Москва, Россия)

Ефанов Михаил Германович, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия)

Загайнов Владимир Евгеньевич, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижегород, Россия)

Израилов Роман Евгеньевич, д. м. н., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ» (Москва, Россия)

Кекеева Татьяна Владимировна, к. м. н., ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Кислов Николай Викторович, к. м. н., ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница» (Ярославль, Россия)

Колядина Ирина Владимировна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

Коваленко Елена Игоревна, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Королева Ирина Альбертовна, д. м. н., профессор, Медицинский университет «Реавиз» (Самара, Россия)

Малихова Ольга Александровна, д. м. н., профессор, ГК «Медскан», Институт онкологии Хадасса (Москва, Россия)

Малыгин Сергей Евгеньевич, к. м. н., Институт пластической хирургии и косметологии (Москва, Россия)

Минаков Сергей Николаевич, к. м. н., ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Митин Тимур, к. м. н., Орегонский университет здоровья и науки (Портленд, США)

Нечушкина Валентина Михайловна, д. м. н., профессор, АНО «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» ЕАФО», «Health Direct» (Москва, Россия)

Никулин Максим Петрович, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Протасова Анна Эдуардовна, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

Романов Илья Станиславович, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Рыков Иван Владимирович, к. м. н., ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН» (Санкт-Петербург, Россия)

Самойленко Игорь Вячеславович, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д. м. н., профессор, МНОЦ университетская клиника МГУ им. М. В. Ломоносова (Москва, Россия)

Стенина Марина Борисовна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Трофимова Оксана Петровна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Хохлова Светлана Викторовна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

Шишин Кирилл Вячеславович, д. м. н., профессор, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова ДЗМ» (Москва, Россия)

Верморкен Ян, профессор, Университетская больница (Эдгем, Бельгия)

Мур Анна, доктор философии, Колледж медицины человека Мичиганского государственного университета (Мичиган, США)

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ОПУХОЛИ**
Malignant Tumors

Malignant Tumors

www.malignanttumors.org

A peer-reviewed
scientific and practical
quarterly journal

The journal of the all-Russian
public organization Russian Society
of Clinical Oncology

Vol. 14 No 1 • 2024

Malignant Tumors Journal is included in the list of major peer-reviewed scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission (HAC) for publishing the main scientific findings from theses for the Candidate of Science and Doctor of Science academic degrees.

The journal has the following codes of scientific specialty groups: 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy, 3.1.9. Surgery.

The journal is included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor. Articles are indexed using a digital object identifier (DOI).

The main objective of Malignant Tumors Journal is the publication of original articles on clinical, clinical and experimental, and fundamental scientific research, reviews, lectures, case reports, as well as supplementary materials on the treatment of malignancies.

The goals of the Journal are to inform physicians of different specialties about advances in oncology, including the diagnosis, treatment and prevention of malignant tumors, and to improve the efficacy of cancer treatment.

Editorial Office:

Floor 2, 25 Trubnaya, Build 1,
Moscow 127051
+7 (499) 685-02-37
journal@russco.org

Editor-in-Chief D.A. Nosov
Coordinating Editor A.A. Plykina
plykina@russco.org
Proofreader N.V. Dengina

The journal was registered at the
Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(ПИ No. ФС 77-77419
dated 10 December 2019).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the Malignant Tumors.

The editorial board is not responsible
for advertising content.

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

Malignant Tumors. 2024.
Vol 14. No 1. 1-???

© RUSSCO, 2024

Ural-Press catalogue index: 71159.

Circulation 4500 copies.

Distributed free of charge among
members of the Russian Society of
Clinical Oncology.

Founder and Publisher:

The all-Russian
public organization
Russian Society
of Clinical Oncology
www.rusoncweb.ru



EDITOR-IN-CHIEF

Nosov, Dmitry A., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Central Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation, (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Bolotina, Larisa V., MD, PhD, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute (Moscow, Russia)

Vladimirova, Lyubov Yu., MD, PhD, Professor, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)

Gladkov, Oleg A., MD, PhD, Professor, Oncology clinic EVIMED (Chelyabinsk, Russia)

Dengina, Natalia V., MD, PhD, Ulyanovsk Regional Cancer Center, Radiation Therapy Center "ErSpey" (Ulyanovsk, Russia)

Zhigulev, Anton N., MD, PhD, Perm Regional Oncology Center (Perm, Russia)

Zhukov, Nikolay V., MD, PhD, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia)

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

Zukov, Ruslan A., MD, PhD, Professor, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovskiy (Krasnoyarsk, Russia)

Karabina, Elena V., Regional Oncology Center (Tula, Russia)

Kononets, Pavel V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Moiseyenko, Vladimir M., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (St. Petersburg, Russia)

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

Orlova, Rashida V., MD, PhD, Professor, Saint Petersburg State University, City Clinical Oncological Dispensary (St. Petersburg, Russia)

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

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

Raskin, Grigori A., MD, PhD, Saint Petersburg State University (St. Petersburg, Russia)

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

Semiglazova, Tatiana Yu., MD, PhD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia)

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

Tjulandin, Sergey A., MD, PhD, Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Tjulandina, Aleksandra S., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Fedyanin, Mikhail Yu., MD, PhD, Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center (Moscow, Russia)

Chernykh, Marina V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Allakhverdiev, Arif K., MD, PhD, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

Barchyk, Anton A., MD, PhD, Institute for Interdisciplinary Health Research (St. Petersburg, Russia)

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

Breder, Valeriy V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Demidova, Irina A., MD, PhD, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia)

Doldushin, Mikhail B., MD, PhD, Professor, Federal Center for Brain and Neurotechnology (Moscow, Russia)

Efanov, Mikhail G., MD, PhD, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

Zagainov, Vladimir E., MD, PhD, Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Izrailov, Roman E., MD, PhD, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

Kekeeva, Tatiana V., MD, PhD, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)

Kislov, Nikolay V., MD, PhD, Yaroslavl Regional Cancer Hospital (Yaroslavl, Russia)

Kolyadina, Irina V., MD, PhD, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kovalenko, Elena I., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Koroleva, Irina A., MD, PhD, Professor, Medical University "Reaviz" (Samara, Russia)

Malikhova, Olga A., MD, PhD, Professor, Medscan Group of Companies, Hadassah Medical Moscow (Moscow, Russia)

Malygin, Sergey E., MD, PhD, Institute of Plastic Surgery and Cosmetology (Moscow, Russia)

Minakov, Sergey N., MD, PhD, Research Institute of Health Care and Medical Management of the Department of Health of Moscow (Moscow, Russia)

Mitin T., MD, PhD, Oregon Health and Science University (Portland, USA)

Nechushkina, Valentina M., MD, PhD, Professor, Eurasian Federation of Oncology, Expert advice "Health Direct", Privolzhsky Research Medical University (Moscow, Russia)

Nikulin, Maksim P., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Protasova, Anna E., MD, PhD, Professor, Saint Petersburg State University (St. Petersburg, Russia)

Romanov, Ilya S., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Rykov, Ivan V., MD, PhD, Saint Petersburg Clinical Hospital (St. Petersburg, Russia)

Samoylenko, Igor V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Sinitsyn, Valentin E., MD, PhD, Professor, Moscow state University M.V. Lomonosov (Moscow, Russia)

Stenina, Marina B., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Trofimova, Oksana P., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

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

Shishin, Kirill V., MD, PhD, Professor, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

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

Moore Anna, PhD, Professor, Departments of Radiology and Physiology, Assistant Dean, College of Human Medicine Michigan State University East Lansing (Michigan, USA)

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные исследования

- 9 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИЛИ НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
С.Н. Лукмонов, Я.В. Беленькая, С.С. Гордеев, А.Ж. Садыков, З.З. Мамедли
- 21 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОРОГОВОГО ЗНАЧЕНИЯ ИНДЕКСА KI-67 ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА
Э.А. Ашимов, Д.А. Чичеватов, В.В. Радовский, Е.А. Колесникова, С.А. Климин, С.В. Гамаюнов, В.Е. Загайнов, Н.М. Киселев
- 30 ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ПСЕВДОРАНДОМИЗАЦИЕЙ
Я.В. Беленькая, С.С. Гордеев, В.С. Мышляков, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли

Оригинальные исследования. Вопросы онкохирургии

- 39 ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЦЕНТРАЛЬНАЯ ШЕЙНАЯ ЛИМФОДИССЕКЦИЯ КАК ЭТАП В ЛЕЧЕНИИ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
М.С. Тигров, Л.П. Яковлева, М.А. Кропотов, С.С. Меньшикова

Оригинальные исследования. Вопросы лучевой терапии

- 47 ВЛИЯНИЕ ОБЪЕМА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ШЕИ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА
А.В. Шейко

Оригинальные исследования. Отечественные препараты

- 56 ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ, ФАРМАКОДИНАМИКИ И БЕЗОПАСНОСТИ БИОАНАЛОГА ПЕМБРОЛИЗУМАБА RPН-075 В СРАВНЕНИИ С ПРЕПАРАТОМ КИТРУДА® У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ
И.В. Самойленко, И.А. Покатаев, Л.Г. Жукова, Д.Л. Строяковский, Р.В. Орлова, А.М. Мудунов, М.Б. Пак, Е.В. Зернова, А.В. Соболев, А.С. Мочалова, Б.Я. Алексеев, М.И. Секачева, Е.В. Ледин, А.В. Петкова, Е.К. Ханонина, А.И. Подолякина, В.А. Разживина

Обзоры

- 67 ЗНАЧЕНИЕ КЛЕТОК ВОСПАЛЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
К.С. Титов, Д.Н. Греков, Е.И. Закурдаев, З.В. Лорие, О.В. Паклина, Е.Н. Гордиенко

Обзоры и аналитика

- 74 СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХИМИОИНДУЦИРОВАННОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ: МИРОВОЙ ОПЫТ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ
Г.А. Чиж, И.В. Рыков, Д.С. Орлова, С.О. Кузин, А.Б. Эльмурзаев, А.Б. Шишкин, В.В. Богомолов

Клинические случаи

- 83 УВЕАЛЬНАЯ МЕЛАНОМА: ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
В.А. Яровая, А.В. Голанов, В.В. Назарова, А.Р. Зарецкий, И.А. Левашов, А.К. Кулагина, Т.В. Мельникова, А.Д. Матяева, А.А. Яровой
- 92 КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ЭФФЕКТИВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АГНОСТИЧЕСКОГО ПОДХОДА В ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ С МУТАЦИЕЙ BRAF V600E
Н.В. Прокудина, М.М. Крамчанинов

CONTENTS

Original Reports

- 9 PRELIMINARY RESULTS OF SURGICAL TREATMENT AND NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN UPPER RECTAL CANCER
S.N. Lukmonov, Y.V. Belenkaya, S.S. Gordeev, A.J. Sadikov, Z.Z. Mamedli
- 21 DETERMINATION OF THE KI-67 THRESHOLD VALUE FOR PREDICTING LYMPH NODES INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER
E.A. Ashimov, D.A. Chichevatov, V.V. Radovsky, E.A. Kolesnikova, S.A. Klimin, S.V. Gamayunov, V.E. Zagainov, N.M. Kiselev
- 30 CHEMORADIOOTHERAPY FOR SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE RECTUM: A RETROSPECTIVE PROPENSITY-SCORE MATCHED ANALYSIS
Y.V. Belenkaya, S.S. Gordeev, V.S. Myshlyakov, D.V. Kuzmichev, Z.Z. Mamedli

Original Reports. Issues in Oncosurgical

- 39 PREVENTIVE CENTRAL NECK LYMPH NODE DISSECTION AS A STAGE IN THE TREATMENT OF PAPILLARY THYROID CANCER
M.S. Tigrov, L.P. Yakovleva, M.A. Kropotov, S.S. Menshikova

Original Reports. Radiation therapy issues

- 47 INFLUENCE OF THE RADIOOTHERAPY TARGET VOLUME AND PROGNOSTIC FACTORS ON THE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CERVICAL LYMPH NODES METASTASES OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF UNKNOWN PRIMARY
A.V. Sheiko

Original Reports. Domestic Medicines

- 56 STUDY OF THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND SAFETY OF THE BIOSIMILAR PEMBROLIZUMAB RPH-075 COMPARED TO KEYTRUDA® IN PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS
I.V. Samoylenko, I.A. Pokataev, L.G. Zhukova, D.L. Stroyakovsky, R.V. Orlova, A.M. Mudunov, M.B. Pak, E.V. Zernova, A.V. Sobolev, A.S. Mochalova, E.V. Ledin, B.Ya. Alekseev, M.I. Sekacheva, A.V. Petkova, E.K. Khanonina, A.I. Podolyakina, V.A. Razzhivina

Reviews

- 67 IMPORTANCE OF TUMOR MICROENVIRONMENT INFLAMMATION CELLS IN BREAST CANCER
K.S. Titov, D.N. Grekov, E.I. Zakurdaev, Z.V. Lorie, O.V. Paklina, E.N. Gordienko

Reviews & Analysis

- 74 EXISTING PROBLEMS OF PREVENTION AND TREATMENT OF CHEMO-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY: WORLD EXPERIENCE AND OWN DATA
G.A. Chizh, I.V. Rykov, D.S. Orlova, S.O. Kuzin, A.B. Elmurzaev, A.B. Shishkin, V.V. Bogomolov

Clinical Cases

- 83** UVEAL MELANOMA: THE VALUE OF MOLECULAR GENETIC TESTING FOR EARLY DETECTION OF METASTATIC DISEASE. CLINICAL CASE
V.A. Yarovaya, A.V. Golanov, V.V. Nazarova, A.R. Zaretskii, I.A. Levashov, A.K. Kulagina, T.V. Melnikova, A.D. Matyaeva, A.A. Yarovoy
- 92** CASE REPORTS OF BRAF V600E-MUTATED TUMORS EFFECTIVELY TREATED USING THE AGNOSTIC APPROACH
N.V. Prokudina, M.M. Kramchaninov

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-9-20>

Хирургическое лечение или неоадъювантная химиотерапия при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки: ретроспективное исследование

С. Н. Лукмонов¹, Я. В. Беленькая^{1,2}, С. С. Гордеев^{1,3}, А. Ж. Садыков⁴, З. З. Мамедли¹¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова д. 1**Контакты:** Саидрахим Нодирович Лукмонов drrakhim46@gmail.com

Введение: В научной литературе имеется мало информации о роли неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) при верхнеампулярном раке прямой кишки (в/а РПК), в связи с чем мы провели данное исследование.

Цель нашего исследования — изучить роль НАХТ при в/а РПК.

Материалы и методы: Мы провели ретроспективное когортное многоцентровое исследование, в ходе которого проанализировали данные историй болезни больных в/а РПК из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих», ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» и ГБУЗ Онкологического центра Калининградской области с 2007 по 2020 гг. Все пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группу вошли больные, которым на 1 этапе лечения проводилась НАХТ, во 2 группу — те, кому на 1 этапе проводилось хирургическое вмешательство. Основным оцениваемым параметром была 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ). Также оценивали частоту полного патоморфологического ответа (pCR), токсичность лечения, частоту послеоперационных осложнений (Clavien–Dindo), степень регрессии опухоли, частоту рецидивов и метастазов, 3-летнюю общую выживаемость (ОВ), частоту завершения полного курса.

Результаты: В группу НАХТ включили 118 пациентов, в группу хирургии — 103 пациента. Исследуемые группы были сопоставимы по полу, статусу по шкале ASA и степени дифференцировки опухоли. Достоверно чаще поражение регионарных лимфоузлов было зафиксировано в группе НАХТ ($p = 0,002$). Медиана наблюдения составила 36,0 месяцев. При анализе 3-летней БРВ и ОВ достоверные различия не были выявлены. Частота развития рецидивов составила 3,9% в группе хирургического лечения и 0% в группе НАХТ ($p = 0,046$). Частота развития метастазов в исследуемых группах достоверно не различалась ($p = 0,293$). У 16 (13,6%) пациентов, получавших НАХТ, отмечался полный патологический ответ (pCR). Частота завершения полного курса НАХТ составила 91,5%. Гематологическая токсичность 3–4 степени наблюдалась у 4 пациентов (3,3%), негематологическая — у 4 пациентов (3,3%). Отмечена выраженная тенденция более частого развития несостоятельности анастомоза (НА) в группе хирургического лечения без проведения НАХТ ($p = 0,07$).

Выводы: НАХТ имеет приемлемый профиль токсичности, не ухудшает онкологические результаты лечения и потенциально может быть использована для раннего начала системной терапии у отобранной группы пациентов.

Ключевые слова: неоадъювантная химиотерапия, аденокарцинома, рак верхнеампулярного отдела прямой кишки

Для цитирования: Лукмонов С. Н., Беленькая Я. В., Гордеев С. С. и соавт. Хирургическое лечение или неоадъювантная химиотерапия при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки: ретроспективное исследование. Злокачественные опухоли 2024;14(1):22–47. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-9-20>

Preliminary results of surgical treatment and neoadjuvant chemotherapy in upper rectal cancer

S. N. Lukmonov¹, Y. V. Belenkaya^{1,2}, S. S. Gordeev^{1,3}, A. J. Sadikov⁴, Z. Z. Mamedli¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³ Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

⁴ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Saidrakhim Nodirovich Lukmonov drakhim46@gmail.com

Introduction: There is a lack of information on the role of neoadjuvant chemotherapy in upper rectal cancer. The aim of our research was to investigate the role of neoadjuvant chemotherapy in upper rectal cancer treatment.

Materials and methods: We conducted a retrospective cohort multicenter study to analyze the medical records of patients with upper rectal cancer from 2007 to 2020 obtained from the archive of Research Institute FSBI «N. N. Blokhin Cancer Research Center» of the Ministry of Health of Russia, A. N. Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Stavropol regional Clinical oncological Dispensary and Kaliningrad oncological Center. All patients were divided into 2 groups: group 1 included patients who underwent neoadjuvant chemotherapy with CAPOX as the first treatment step, and group 2 included patients who underwent upfront surgery. Primary endpoint was 3-year disease-free survival (DFS) rate. We also estimated the pathological complete response (pCR) rate, treatment toxicity, postoperative morbidity rate (Clavien – Dindo), degree of tumor regression, local recurrence rate, distant metastases rate, 3-year overall survival (OS) and the neoadjuvant chemotherapy completion rate.

Results: 118 patients were included in the neoadjuvant chemotherapy group and 103 patients — in the surgery group. Study groups were well balanced and comparable for gender, the ASA status and the tumor differentiation grade. More patients in the neoadjuvant chemotherapy group had clinically positive lymph nodes ($p = 0.002$). Median follow-up period was 36 months. There were no significant differences in 3-year OS and DFS. The local recurrence rate was 3.9% in the surgery group versus 0% in the neoadjuvant chemotherapy group ($p = 0.046$). There were no significant differences between study groups in the distant metastases rate ($p = 0.293$). Sixteen (13.6%) patients had a pCR after neoadjuvant chemotherapy. The neoadjuvant chemotherapy completion rate was 91.5%. The hematological toxicity grade 3–4 was observed in 3.3% (4 patients), the non-hematological toxicity grade 3–4 in 3.3% (4 patients).

Conclusion: NACT has an acceptable toxicity profile, does not impede oncological treatment results, and can be used in a selected group of patients for early systemic control.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, adenocarcinoma, upper rectal cancer

For citation: Lukmonov S.N., Belenkaya Y.V., Gordeev S.S., et al. Preliminary results of surgical treatment and neoadjuvant chemotherapy in upper rectal cancer. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2024;14(1):9–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-10-20>

ВВЕДЕНИЕ

Одной из нерешенных проблем терапии РПК продолжает оставаться выбор тактики лечения рака верхнеампулярного отдела прямой кишки (в/а РПК) в связи с тем, что этот отдел прямой кишки занимает промежуточное положение между тазовым отделом прямой кишки и сигмовидной кишкой, обычно покрыт серозной оболочкой по передней полуокружности, находится в брюшной полости, а не в полости таза, особенно у женщин. Обоснованность следования стандартам лечения РПК при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе до сих пор вызывает споры. В последнее время одной из новых опций лечения РПК является использование неoadъювантной химиотерапии (НАХТ). Проведение НАХТ может привести к достиже-

нию полного патоморфологического ответа на лечение у 10–15% пациентов [1]. Проведение НАХТ в сравнении с адъювантным режимом ХТ является более эффективным с точки зрения эрадикации микрометастазов [2], поскольку оперативное вмешательство способно усиливать активность факторов роста, что потенциально может стимулировать пролиферацию опухолевых клеток еще до начала адъювантной ХТ [3]. В исследовании FOXTROT, в котором изучалось лечение рака ободочной кишки, было показано достоверное снижение частоты прогрессирования при назначении НАХТ на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,54–0,98), а также повышение вероятности достижения резекции в объеме R0: в группе НАХТ — 94% в сравнении с 89% в хирургической группе ($p = 0,001$) при отсутствии повышения риска послеоперационных осложнений [4]. Учитывая

анатомические особенности в/а отдела прямой кишки, его близость к сигмовидной кишке, результаты данного исследования можно экстраполировать на тактику лечения в/а РПК. Использование НАХТ в ряде исследований 2 фазы также показало преимущество при РПК, однако доказательных данных для однозначной рекомендации такой тактики лечения нет [5–7]. Bondeven с соавт. отмечают 7,0% случаев развития рецидивов при в/а РПК при отсутствии проведения неоадьювантной терапии [8]. Однако вопрос о необходимости проведения предоперационного лечения при в/а РПК остается открытым. В настоящее время в литературе не описана роль НАХТ при в/а РПК, что привлекло наше внимание и стало причиной проведения этого исследования.

Цель нашего исследования — изучить роль НАХТ при в/а РПК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели ретроспективное когортное многоцентровое исследование, в ходе которого проанализировали данные историй болезни пациентов из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих», ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» и ГБУЗ Онкологического центра Калининградской области с 2007 по 2020 гг. Мы идентифицировали истории болезни больных в/а РПК. Все пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группу вошли больные, которым на 1 этапе лечения проводилась НАХТ, во 2 группу — те, кому на 1 этапе проводилось хирургическое вмешательство.

Критериями включения были: гистологически верифицированный в/а РПК, возраст пациентов от 18 до 80 лет, локализация опухоли на 10–15 см от аноректальной линии, функциональный статус пациента 0–2 балла по шкале ECOG, стадии T_{любог} N1–2M0 и T4a N0–2M0 по классификации стадирования опухолей TNM.

Критериями исключения были: наличие инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до начала лечения, метастатические или синхронные злокачественные новообразования, наличие метастазов, нестабильная стенокардия в течение 3 месяцев до начала лечения, проведенная ранее ЛТ или ХТ, клинически значимые заболевания центральной нервной системы и периферические невропатии в анамнезе, язвенный колит, беременность.

Клиническое стадирование проводилось с использованием компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза. Пациентам, получавшим предоперационное лечение, МРТ органов малого таза выполняли как до начала НАХТ, так и перед хирургическим вмешательством. Объективный ответ оценивался по максимальному диаметру опухоли на сагиттальных T2-изображениях МРТ

в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST v. 1.1) [9].

В группе НАХТ пациенты получали на предоперационном этапе 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно в 1-й день, капецитабин 2000 мг 2 раза в день перорально, на 1–14-й дни, курс — 21 день). Пациентам без прогрессирования в течение последующих 4 недель производилось оперативное вмешательство. После окончания 4 курса ХТ повторно выполняли МРТ малого таза. Все пациенты были проинформированы о рисках и преимуществах НАХТ и подписали информированное согласие на лечение. НАХТ проводилась во всех вышеперечисленных центрах.

Пациентам контрольной группы проводилось только хирургическое лечение. Использовали как открытый, так и лапароскопический доступы, выбор хирургического доступа оставался на усмотрение оперирующего хирурга. Во всех группах применяли методику аппаратного двойного прошивания для формирования колоректального анастомоза.

Послеоперационные осложнения оценивали по классификации хирургических осложнений Clavien–Dindo [10].

Показания к проведению адьювантной ХТ определялись в соответствии с действовавшими на момент лечения пациента клиническими рекомендациями. Все пациенты получали адьювантную химиотерапию по месту жительства. В процессе анкетирования задавались вопросы о количестве пройденных курсов адьювантной химиотерапии.

После операции пациенты наблюдались в соответствии с действовавшими на момент лечения клиническими рекомендациями по лечению рака прямой кишки. Минимальный объем обследования был следующим. УЗИ брюшной полости и малого таза, онкомаркер РЭА определяли каждые 3 месяца в течение первых 2 лет наблюдения, далее — каждые 6 месяцев до 5 лет наблюдения. КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ таза, колоноскопию выполняли ежегодно.

КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ И СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Основным оцениваемым параметром была 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ). Для демонстрации преимущества проведения НАХТ при в/а РПК (повышение 3-летней БРВ с 75% до 90%) с мощностью исследования 80% и достоверностью 5% потребовалось включить в каждую исследуемую группу не менее 97 пациентов.

Также оценивали частоту полного патоморфологического ответа (pCR), токсичность лечения, частоту послеоперационных осложнений, степень регрессии опухоли, частоту рецидивов и метастазов, 3-летнюю общую выживаемость (ОВ), частоту завершения полного курса НАХТ по схеме CAPOX. Регрессию опухоли оценивали по шкале Dworak [11]. Категориальные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 или точного крите-

рия Фишера. Статистические тесты были двусторонними. Показатель $p = 0,05$ считали статистически значимым. ОВ и БРВ оценивали методом Каплана–Майера, а кривые сравнивали с помощью лог-рангового теста. При анализе данных использовалось программное обеспечение SPSS v. 23 (SPSS Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование был включен 221 пациент с в/а РПК (табл. 1).

По основным клиническим параметрам пациенты были сопоставимы, не было отмечено статистически значимых

различий между исследуемыми группами по возрасту, полу, шкале ASA, степени дифференцировки опухоли, стадии cT. Достоверно чаще поражение регионарных лимфоузлов было зафиксировано в группе НАХТ ($p = 0,002$), также статистически значимо чаще в группе НАХТ встречалось наличие лимфоваскулярной инвазии ($p = 0,001$) и поражение мезоректальной фасции ($p = 0,001$). Достоверно меньшее расстояние от анального края было у больных, которым на 1 этапе проводили НАХТ.

Данные об осложнениях НАХТ представлены в таблице 2.

У 1 (0,84 %) пациента развился острый инфаркт миокарда после окончания НАХТ, который привел к летальному исходу. У 2 (1,7 %) пациентов после про-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Категория	Группа НАХТ N = 118 (100 %)		Группа хирургического лечения N = 103 (100 %)		P
	N	%	N	%	
Количество пациентов	118	100	103	100	1,00
Пол					
Женский	55	46,6	50	48,5	0,440
Мужской	63	53,4	53	51,5	
Возраст					
< 50	17	14,4	25	24,3	0,060
> 50	101	85,6	78	75,7	
Статус по шкале ASA, n (%):					
I	32	27,1	32	31,1	0,733
II	68	57,6	54	52,4	
III	18	15,3	17	16,5	
Степень гистологической дифференцировки опухоли					
высокодифференцированная	15	12,7	20	19,4	0,597
умереннодифференцированная	93	78,8	75	72,8	
низкодифференцированная	9	7,6	7	6,8	
недифференцированная	1	0,8	1	1,0	
cT					
cT1–2	8	6,8	12	11,7	0,153
cT3–4	110	93,2	91	88,3	
cN					
cN0	14	11,9	39	37,9	0,002
cN1–2	104	88,1	64	62,1	
EMVI					
EMVI –	40	33,9	67	65,0	0,001
EMVI +	78	66,1	36	35,0	
CRM					
CRM –	87	73,7	94	93,1	0,001
CRM +	31	26,3	7	6,9	
Расстояние от анального края					
10–12,5 см	84	71,2	49	47,6	0,002
12,6–15 см	34	28,8	54	52,4	

Таблица 2. Токсичность НАХТ

Table 2. Toxicity of neoadjuvant chemotherapy

Показатель	Степени токсичности (СТCAE v. 5.0), n (%)		
	I–II	III–V	Общая токсичность
Гематологическая токсичность			
Лейкопения	8 (6,7%)	0 (0%)	8 (6,7%)
Нейтропения	8 (6,7%)	3 (2,5%)	11 (9,3%)
Тромбоцитопения	8 (6,7%)	1 (0,8%)	9 (7,6%)
Повышение АСТ	10 (8,4%)	0 (0%)	10 (8,4%)
Повышение АЛТ	9 (7,6%)	0 (0%)	9 (7,6%)
Негематологическая токсичность			
Диарея	15 (12,7%)	1 (0,84%)	16 (13,5%)
Рвота	9 (7,6%)	0 (0%)	9 (7,6%)
Тошнота	37 (31,3%)	0 (0%)	37 (31,3%)
Периферическая полинейропатия	10 (8,4%)	1 (0,84%)	11 (9,3%)
Кардиотоксичность	0 (0%)	3 (2,5%)	2 (1,6%)
Бронхоспазм	0 (0%)	1 (0,84%)	1 (0,84%)

ведения 1 курса ХТ была отмечена кардиотоксичность IV степени в виде нестабильной стенокардии, в связи с чем пациенты были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии по месту жительства, а дальнейшее проведение оставшихся курсов ХТ было прекращено. Обоим была проведена операция. Наиболее распространённая гематологическая токсичность при проведении НАХТ выражалась в развитии нейтропении у 11 пациентов (9,3%).

При оценке негематологической токсичности тошнота в легкой форме наблюдалась у 1/3 пациентов (37 больных, 31,3%). Диарея и периферическая полинейропатия встречались у 16 (13,5%) и 11 пациентов (9,3%), соответственно.

Сто восемь (91,5%) пациентов завершили все 4 курса ПХТ. Помимо описанных выше 3 случаев кардиологических осложнений, причины прекращения химиотерапевтического лечения были следующие: у 1 (0,84%) пациента в процессе введения оксалиплатина на 1 курсе развился бронхоспазм, далее пациенту проводилась химиолучевая терапия (ХЛТ). У 1 (0,84%) пациента был зафиксирован ладонно-подошвенный синдром 3 степени, в связи с чем 4 курс ПХТ не проводился. У 1 (0,84%) больного в процессе прохождения 4 курса ПХТ развилась острая кишечная непроходимость, в связи с чем было выполнено формирование разгрузочной трансверзостомы, а также МРТ малого таза для оценки эффекта от проведенной НАХТ; отмечен частичный ответ, в последующем больному было проведено оперативное вмешательство. Четыре (3,3%) пациента получили только 3 курса ПХТ из-за развития токсичности III степени. После 3 курса у 1 больного (0,84%) выявлен острый тромбоз глубоких вен голени, после чего отменён 4 курс ПХТ.

Таблица 3. Результаты хирургического лечения

Table 3. Results of surgical treatment

Показатель	НАХТ N (%)	Хирургия N (%)	P
	117 (100%)	103 (100%)	
Объем операции			
ТМЭ	86 (73,5%)	50 (48,5%)	0,001
ПМЭ	31 (26,5%)	53 (51,5%)	
Осложнения			
I	12 (10,3%)	5 (4,8%)	0,830
II	3 (2,6%)	8 (4,9%)	
IIIA	5 (4,2%)	6 (5,8%)	
IIIB	2 (1,7%)	7 (6,8%)	
IV	0 (0,0)	1 (1,0%)	
Несостоятельность анастомоза (НА)			
Нет	109 (93,2%)	89 (86,4%)	0,072
Есть	8 (6,8%)	14 (13,6%)	
Частота сфинктеросохраняющих операций			
Есть	117 (100%)	101 (98,1%)	0,216
Нет	0 (0%)	2 (1,9%)	
Доступ			
Открытый	46 (39,3%)	13 (12,6%)	0,001
Лапароскопический	71 (60,7%)	90 (87,4%)	
Частота R0 резекций			
R0	116 (99,1%)	103 (100%)	0,534
R1	1 (0,85%)	1 (0,97%)	
Наличие превентивной кишечной стомы			
Есть	80 (68,4%)	62 (60,2%)	0,121
Нет	37 (31,6%)	41 (39,8%)	

ТМЭ — тотальная мезоректумэктомия

Таблица 4. Результаты патоморфологического ответа (%)

Table 4. Pathological response rate (%)

Степени регрессии опухоли по Dworak	N, %
4	16 (13,6%)
3	13 (11,0%)
2	65 (55,1%)
1	24 (20,3%)

Информация о проведенном хирургическом лечении суммирована в таблице 3.

При оценке результатов хирургического лечения было выявлено, что в группе НАХТ достоверно чаще выполнялась тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ) в сравнении с группой хирургического лечения ($p = 0,001$). Отмечена выраженная тенденция более частого развития НА в группе хирургического лечения без проведения НАХТ ($p = 0,07$). Летальность после операции не выявлена. У 1 (0,8%) пациента в группе НАХТ по данным гистологического исследования послеоперационного материала выявлен подслизистый

Таблица 5. Патоморфологическая стадия, N (%)

Table 5. Pathomorphological stage, N (%)

Стадия	НАХТ, N (%)	Хирургия, N (%)
ypT1–2N0M0	16 (13,6)	19 (18,4)
ypT3N0M0	44 (37,3)	34 (33,0)
ypT4aN0M0	3 (2,5)	2 (1,9)
ypT1–4N1–2M0	39 (33,1)	48 (46,6)

Таблица 6. Соблюдение режима адъювантной химиотерапии

Table 6. Compliance with adjuvant chemotherapy

Длительность АХТ	Хирургия	НАХТ	p
3 месяца и более	82 (80,5%)	112 (95%)	< 0,001
6 месяцев	59 (57,9%)	80 (78,3%)	0,16

Таблица 7. Отдаленные результаты лечения

Table 7. Long-term results of treatment

	НАХТ	Хирургия	p
Частота рецидивов	0 (0%)	4 (3,9%)	0,046
Частота метастазов	16 (13,6%)	9 (8,7%)	0,293

Таблица 8. Анализ клинических характеристик пациентов с развившимися рецидивами

Table 8. Analysis of clinical characteristics of patients with relapses

Показатели	1-пациент	2-й пациент	3-й пациент	4-й пациент
Возраст	56	62	54	51
Пол	Ж	М	М	М
cTNM	cT3dN2M0	cT3bN0M0	cT4aN0M0	cT3N2M0
Протяженность опухоли	50 мм	51 мм	58 мм	60 мм
CRM	–	+	–	+
EMVI	+	–	–	+
Дифференцировка опухоли	G1	G2	G2	G2
Операция	Парциальная МЭ	Тотальная МЭ	Парциальная МЭ	Парциальная МЭ
Стома	Илеостома	Колостома	Колостома	Нет
R0	R1	R0	R0	R0
pTNM	pT1N1M0	pT3N0M0	pT3N0M0	pT3N2M0
pEMVI	EMVI +	pEMVI –	pEMVI –	pEMVI +
Дистальная граница резекции (латеральный край резекции)	0 см	1 см	5 см	1 см
НА	Нет	Нет	Есть	Нет
Адъювантное лечение	6 курсов FOFOX	Нет	Нет	Нет
Осложнения ХТ	Периферическая нейропатия I ст.	–	–	–
Время рецидива п/о	12 месяцев	11 месяцев	7 месяцев	24 месяца
Локализация рецидива	В зоне анастомоза	В зоне анастомоза	В зоне анастомоза	Внекишечный рецидив
Лечение рецидива	ХТ	БПЭ с резекцией крестца на уровне S4.	БПЭ с резекцией крестца на уровне S4.	Резекция мочеоточника слева и прямой кишки

отсев в крае резекции, который был трактован как резекция в объеме R1. Основные результаты хирургического лечения представлены в таблице 3.

Мы оценили частоту развития лечебного патоморфоза в группе НАХТ (табл. 4).

При анализе результатов патоморфологического исследования выявлено, что у 16 (13,6%) пациентов, получавших НАХТ, отмечался полный патологический ответ (pCR) (4 степень по классификации Dworak). Мы изучили распределение стадий заболевания после гистологического исследования операционного материала (табл. 5).

Данные о соблюдении режима адъювантной химиотерапии представлены в таблице 6.

В нашем исследовании из 227 пациентов АХТ в полном объеме (6 месяцев FOLFOX или XELOX) была проведена 93 пациентам (41,0%).

Медиана наблюдения составила 36,0 месяцев в группе хирургического лечения и 35,7 месяцев в группе НАХТ.

Частота развития рецидивов и метастазов представлена в таблице 7.

Частота развития рецидивов была достоверно выше в группе хирургического лечения ($p = 0,046$).

У 1 пациента по данным гистологического исследования была проведена резекция в объеме R1, что, возможно, явилось вероятной причиной рецидива, у 1 больного исходно в патологический процесс была вовлечена мезоректальная фасция. Трем пациентам после выявления

Таблица 9. Влияние факторов на БРВ — однофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Table 9. Influence of factors on RFS — univariate regression analysis (Cox regression)

Факторы	p	ОР	95% ДИ
Возраст старше 50 лет	0,003	1,060	1,02–1,102
Проведение НАХТ	0,732	1,125	0,57–2,200
Женский пол	0,112	0,580	0,297–1,135
Локализация опухоли (10–12,5 см)	0,277	0,680	0,340–1,362
cT3–4	0,210	4,83	0,412–56,6
cN +	0,57	1,255	0,571–2,76
CRM –	0,61	0,78	0,30–2,04
EMVI +	0,76	1,107	0,57–2,144
G3	0,486	1,288	0,633–2,62
Наличие послеоперационных осложнений	0,018	2,327	1,15–4,69
PME	0,032	2,214	1,069–4,587
ECOG2–3	0,107	1,981	0,86–4,55
ССО	0,004	0,048	0,006–0,377
НА	0,017	2,74	1,201–6,280

рецидива было выполнено повторное хирургическое вмешательство: двое из них получали ХЛТ с добавлением консолидирующей ХТ, 1 из них был без предоперационного лечения. Судьба 1 пациента после выявления рецидива неизвестна в связи с потерей контакта с ним. Основные параметры пациентов представлены в таблице 8.

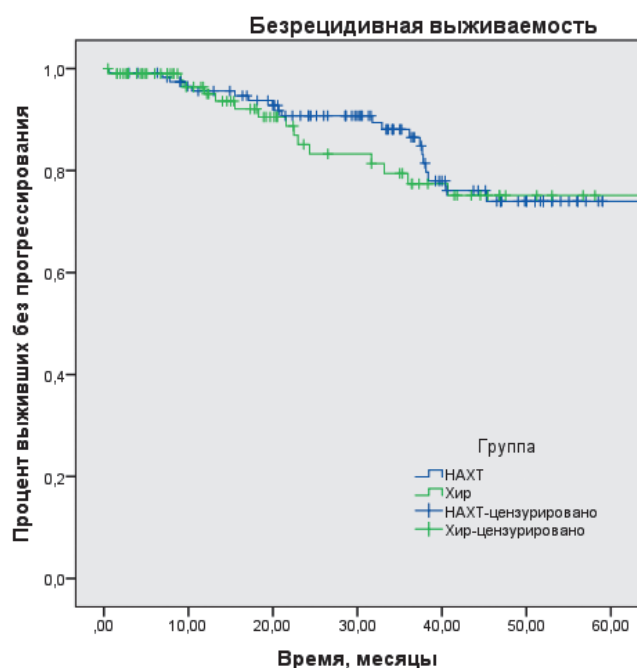
**Рисунок 1. БРВ пациентов в зависимости от тактики лечения**

Figure 1. Relapse-free survival of patients depending on treatment tactics

Частота метастазирования в исследуемых группах достоверно не различалась ($p = 0,293$).

Нами был проведен однофакторный анализ критериев, которые могли повлиять на показатели 3-летней безрецидивной выживаемости, данные представлены в таблице 9.

При проведении однофакторного анализа выявлено достоверное влияние на БРВ следующих факторов: возраст, наличие послеоперационных осложнений, проведение парциальной МЭ и сфинктеросохраняющих операций. Данные представлены в таблице 8.

При проведении многофакторного анализа на риск прогрессирования достоверное влияние сохранял только возраст (ОР 1,07; 95% ДИ 1,01–1,13; $p = 0,01$).

Графики 3-летней безрецидивной и общей выживаемости представлены на рисунках 1 и 2.

При анализе 3-летней безрецидивной и общей выживаемости достоверные различия не были выявлены. Медиана наблюдения составила 36,0 месяцев. Трехлетняя БРВ в группе НАХТ составила 90,7%, в хирургической группе — 93,6% ($p = 0,91$), а 3-летняя ОВ составила 94,5% и 98,5%, соответственно ($p = 0,698$) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование является одним из немногих, где сравнивается проведение НАХТ и хирургического лечения в/а РПК. В ходе нашего исследования установлено, что проведение НАХТ не влечет дополнительных рисков для пациента, однако проведение НАХТ на первом этапе лечения достоверно не влияет на ОВ и БРВ. Тем не менее,

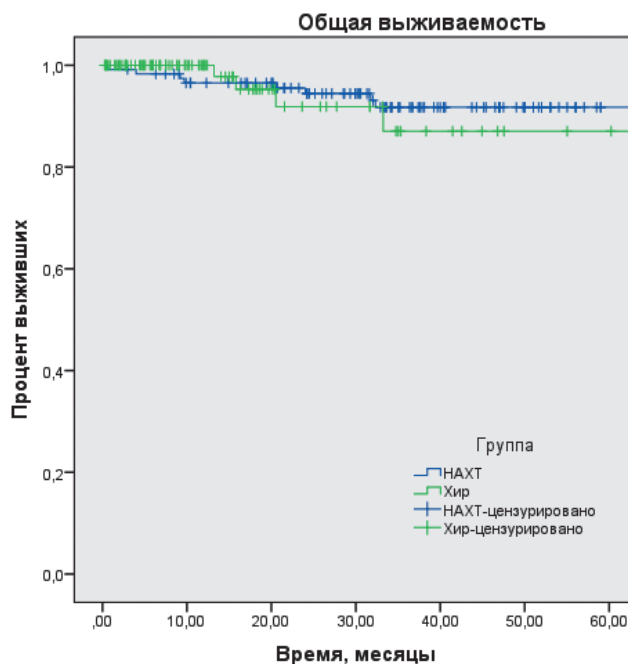
**Рисунок 2. ОВ пациентов в зависимости от тактики лечения**

Figure 2. Overall survival of patients depending on treatment

отсутствие влияния на выживаемость, вероятно, может объясняться не столько отсутствием эффекта НАХТ, сколько разнородностью наших исследуемых групп. Следует обратить внимание на ряд прогностических факторов, таких как локализация опухоли, частота поражения лимфатических узлов, которые были достоверно лучше в группе хирургического лечения, но, несмотря на это, результаты в группах НАХТ и хирургии практически не различаются. Возможно, потенциальное улучшение прогноза за счет клинических характеристик пациентов нивелировалось проведением НАХТ. Мы показали, что НАХТ улучшает локальный контроль при в/а РПК.

Таким образом, мы не достигли первичной конечной точки нашего исследования. Показатели 3-летней БРВ были идентичны в исследуемых группах и составили в группе НАХТ 90,7%, в хирургической группе — 93,6% ($p = 0,91$), что сходно с данными рандомизированного исследования FOWARC, в котором сравнивали все возможные три подхода лечения при РПК вне зависимости от локализации опухоли в определенном отделе прямой кишки. Авторы данной работы, как и мы, не получили достоверного преимущества ни одной такой тактики лечения: 3-летняя БРВ в группе пациентов, которые получали 4 или 6 курсов ХТ по схеме mFOLFOX6 составила 90,7%, а в группе пациентов, получающих ХТ по схеме mFOLFOX6 и ЛТ — 89,1% [12].

Напротив, Miwa с соавт. в своем рандомизированном исследовании 2 фазы, где сравнивались эффективность и безопасность ХТ по схеме SOX (S-1 + оксалиплатин) с mFOLFOX6 в качестве НАХТ без проведения ЛТ при локализованном РПК, показали худшие результаты 3-летней БРВ по сравнению с нашими данными: в группе SOX 3-летняя БРВ составила 69,5% в сравнении с 73,4% в группе mFOLFOX ($p = 0,5315$) [7]. Также более низкие показатели по сравнению с нашими результатами показали Ding с соавт., на основании ретроспективного исследования, в котором сравнивали схемы ХТ mFOLFOXIRI и mFOLFOX 6, при этом 3-летняя БРВ составила 75% и 66,7% соответственно ($p = 0,047$) [13]. В работе Matsuda с соавт. при изучении режима ХТ XELOXIRI при РПК 3-летняя БРВ составила 77,3% [5]. К. Toritani с соавт. в проспективном исследовании 2 фазы изучали эффективность ХТ по схеме mFOLFOX6 + панитумумаб. БРВ в данной работе составила 79,0% [14].

Напротив, в исследовании FOXTROT, где сравнивали НАХТ и хирургическое лечение при раке ободочной кишки, авторами были получены достоверно более высокие результаты 2-летней БРВ в сравнении с нашими: 2-летняя БРВ в группе НАХТ составила 83,1% в сравнении с 78,5% в хирургической группе (ОР 0,72; 95%ДИ 0,54–0,98) [4].

По данным разных исследований при хирургическом лечении данный показатель составляет от 71,5% до 94,4%. В работах, где применялась НАХТ, данный показатель составляет от 66,7% до 90,7 [4,5,7,12–14].

Однако, следует обратить внимание на то, что в нашем исследовании в группе НАХТ была достоверно ниже частота рецидивов РПК — 0% ($p = 0,046$).

В работах других авторов частота развития рецидивов составила от 0% до 13,9% [6,12,13,15–17].

В нашей работе частота развития рецидивов в хирургической группе была достоверно выше и составила 3,9% ($p = 0,046$).

Схожие данные по частоте развития рецидивов сообщают авторы крупного рандомизированного исследования MERCURY, в котором у 92% пациентов была выполнена резекция в объеме RO, а частота рецидивов составила 3,3% [18]. Также Mathis и соавт. в своем ретроспективном исследовании, включающем 655 больных РПК, в котором хирургическое вмешательство в объеме передней резекции либо брюшно-промежностной экстирпации (БПЭ) прямой кишки выполнялось без предоперационного лечения, частота рецидивов составила 4,3% при медиане наблюдения 62 месяца [17].

Несмотря на отсутствие повышения БРВ в группе НАХТ, в нашем исследовании достоверно ниже была частота развития рецидивов, что может говорить об эффективности данного подхода.

При проведении нами многофакторного анализа для определения факторов, способных влиять на БРВ, был выделен лишь 1 фактор — возраст, то есть с повышением возраста риск прогрессирования растет ($p = 0,01$). Jing с соавторами в своем популяционном исследовании, в котором идентифицировали 226430 больных колоректальным раком, пришли к выводу, что возраст старше 60 лет ассоциирован с худшими результатами 5-летней ОБ и 5-летней раковоспецифичной выживаемости ($p = 0,001$) [19]. Также Kim и соавт. в ретроспективном исследовании (79 пациентов), сравнив результаты лечения больных РПК со стадией cT2–3N0 с предоперационной ХЛТ и без предоперационного лечения, отметили пожилой возраст как неблагоприятный фактор, влияющий на 5-летнюю ОБ ($p = 0,045$) [20]. В нашей работе только возраст при проведении многофакторного анализа достоверно влиял на БРВ. Это отличается от большинства аналогичных работ [19,20]. Возможными причинами являются низкая точность МРТ-стадирования (в рамках ретроспективного исследования не было возможности выполнить пересмотр исследований и контроль качества МРТ, пациенты получали лечение в разные временные периоды, нельзя исключить различное качество диагностики в исследуемых группах), а также сравнительно небольшой размер исследуемых групп.

При анализе частоты завершения АХТ в полном объеме было выявлено, что в нашей работе почти половина пациентов в хирургической группе не нуждалась в адъювантной ХТ. В мета-анализе, в котором изучалась диагностическая точность МРТ исследования для оценки категории T, N и поражения циркулярного края резекции при раке прямой кишки, авторы отмечают низкую точность МРТ исследования критерии N, специфичность составила 71% [21]. Эти недостатки могут быть преодолены только путем проведения проспективного рандомизированного исследования с двойным контролем МРТ стадирования.

Напротив, Shiraishi с соавт. в своем ретроспективном исследовании (102 пациента) по эффективности проведения НАХТ без применения ЛТ при нижеампулярном РПК, проведя многофакторный анализ методом Cox-ре-

грессии, сообщают о других прогностических факторах, таких как степень регрессии объема опухоли ($p = 0,002$) и усEMVI (экстрамуральная сосудистая инвазия после НАХТ) ($p = 0,01$) [21]. В литературе описаны и другие прогностические факторы для БРВ, например, наличие опухолевых депозитов, патологические стадии урTNM II или III степени, критерии сТ, пол и рTmac/рTmic (степени патологического ответа) [6,12,22].

В нашем исследовании частота рCR составила 13,6%, что схоже с результатами исследования CONVERT с 663 пациентами, в котором также сравнивалась НАХТ по схеме CAPOX с пролонгированным курсом ХЛТ, при этом частота рCR в группе НАХТ составила 11,0% [24]. Shrang с соавт. в пилотном исследовании с 32 пациентами продемонстрировали многообещающие результаты с 25% частотой рCR, хорошим уровнем ответа на проведенные 6 курсов ХТ по схеме FOLFOX + бевацизумаб [15].

В исследовании CORONA I использовался режим CAPOX (4 курса) в качестве НАХТ, результаты были схожи с нашими: частота рCR составила 12%, однако снижение стадии N на фоне лечения было выявлено в 56,7% случаев [24], что выше, чем в нашей работе, в которой процент снижения стадии N (от cN + до урN0) составил 34,7% в группе НАХТ. Различный ответ на ХТ в указанных исследованиях можно объяснить проведением разных режимов ХТ (например, с добавлением таргетных препаратов) и различными временными промежутками между окончанием ХТ и операцией. Полный курс НАХТ в нашем исследовании окончили 91,5% пациентов, что сопоставимо с другими исследованиями, в которых данный показатель составил от 73% до 91% [24–27].

В нашей работе достоверно больше пациентов в хирургической группе оперировались с применением лапароскопического доступа по сравнению с открытым доступом, однако это может быть связано с тем, что мы собирали данные за достаточно длительный временной промежуток, и подходы врачей могли меняться.

При изучении нами гематологической токсичности наиболее часто встречалась нейтропения (9,3% случаев), в том числе частота нейтропении III–IV степени составляла 2,5%, что меньше, чем в исследовании UNICANCER — PRODIGE, в котором описана частота нейтропении III степени — 12% [28], возможно это было связано с лучшей переносимости режима CAPOX в нашем исследовании, в сравнении с режимом FOLFIRINOX в исследовании UNICANCER — PRODIGE.

Что касается негематологической токсичности, тошнота отмечалась у трети пациентов (31,1% случаев), среди них рвота развивалась у 7,6% пациентов, причем во всех случаях отмечалась клинически незначимая I степень рвоты. Kenichiro с соавт. в своем проспективном исследовании, включающем 50 пациентов, получавших FOLFOX6 с панитумумабом, сообщают о 4% случаев развития рвоты [14]. Однако в 1 (0,84%) случае отмечался летальный исход после ХТ от острого инфаркта миокарда. Glynn-Jones и соавт. в своем исследовании, включающем около 20 пациентов, сообщили об 1 (5%) случае развития острого инфаркта

миокарда на фоне ХТ по схеме FOLFOX + бевацизумаб [29]. Также у 1 (0,84%) пациента в процессе 4 курса ПХТ развилась острая кишечная непроходимость, после чего была сформирована разгрузочная трансверзостома. О подобного рода тяжелых осложнениях ПХТ также сообщили Uehara с соавт.: на фоне непроходимости у 1 (3,1%) пациента выявили перфорацию толстой кишки [27].

При анализе результатов хирургического лечения, по нашим данным, была выявлена тенденция к более высокой частоте НА в хирургической группе (13,6%) по сравнению с группой НАХТ с частотой 6,8%, однако достоверных различий между группами по данному параметру зафиксировано не было ($p = 0,07$). В исследовании CONVERT, упомянутом выше, в котором сравнивали НАХТ и ХЛТ, достоверных различий между группами не было получено, а частота НА в группе НАХТ составила 5,9% ($p = 0,913$) [23].

К недостаткам нашей работы следует отнести несопоставимость исследуемых групп по ряду ключевых клинических параметров, включая клинические данные о поражении регионарных лимфатических узлов, расположение опухоли от анального края и частоту выполнения ТМЭ. Эти недостатки связаны с ретроспективным дизайном работы, отсутствием единых принципов селекции больных для проведения НАХТ или только хирургического лечения в разные годы набора материала. В связи с этим данную работу можно считать лишь предварительным анализом, данные которого могут учитываться при планировании последующих проспективных исследований. Также следует отметить, что медиана наблюдения для хирургической группы составила 36,0 месяцев, а в группе НАХТ — 35,7 месяцев. Мощность исследования недостаточна для окончательного ответа на цель работы из-за того, что не все пациенты завершили 3-летний период наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАХТ имеет приемлемый профиль токсичности, не ухудшает онкологические результаты лечения и потенциально может быть альтернативой курсу ЛТ 5×5 Гр у отобранной группы пациентов. Для окончательного решения вопроса о роли данного метода лечения необходимо проведение проспективного рандомизированного исследования. Контроль качества МРТ-стадирования является принципиальным при проведении подобной работы. С учётом полученных данных мы инициировали рандомизированное клиническое исследование с двойным контролем качества МРТ-стадирования — RuCorT-01.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кочкина С.О., Гордеев С.С., Федянин М.Ю. и соавт. Результаты комбинированного лечения с применением неоадьювантной химиотерапии без лучевой терапии и короткого курса лучевой терапии у больных раком прямой кишки промежуточного риска. Клиническая и экспериментальная хирургия 2021;9(1):29–36. Kochkina S.O., Gordeev S.S., Fedyanin M.Yu., et al. Results of combined treatment with neoadjuvant chemotherapy without radiation therapy and a short-course of radiation therapy in patients with intermediate-risk rectal cancer. Clinical and Experimental Surgery. 2021;9(1):29–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-29-36>.
2. Hu Z., Ding J., Ma Z., et al. Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer. Nature Genet 2019;51(7):1113–1122. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0423-x>
3. Zeamari S., Roos E., Stewart F.A. Tumour seeding in peritoneal wound sites in relation to growth-factor expression in early granulation tissue. Eur J Cancer 2004;40(9):1431–1440. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.01.035>
4. Morton D., Seymour M., Laura Magill, et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: Mature results of an international randomized controlled trial. J Clin Oncol 2023;41(8):1541–1552. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00046>
5. Matsuda C., Kudo T., Morimotoet Y., et al. A phase II study of neoadjuvant capecitabine, oxaliplatin, and irinotecan (XELOXIRI) in patients with locally advanced rectal cancer. Ann Gastroenterol Surg 2023;7(1):81–90. <https://doi.org/10.1002/ags3.12600>
6. Tomida, A., Uehara K., Hiramatsuet K., et al. Neoadjuvant CAPOX and bevacizumab alone for locally advanced rectal cancer: long-term results from the N-SOG 03 trial. Int J Clin Oncol 2019;24(4):403–410. <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1372-6>
7. Miwa K., Oki E., Enomotoet M., et al. Randomized phase II study comparing the efficacy and safety of SOX versus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer (KSCC1301). BMC Cancer 2021;21(1):23 <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07766-5>
8. Bondeven P., Laurberg S., Hagemann-Madsen R.H., Pedersen B. Suboptimal surgery and omission of neoadjuvant therapy for upper rectal cancer is associated with a high risk of local recurrence. Colorectal Dis 2015;17 (3) 216–224. <https://doi.org/10.1111/codi.12869>
9. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E., et al. RECIST 1.1—Update and clarification: From the RECIST committee. Eur J Cancer 2016;62:132–137. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>
10. Van Rooijen S., Huisman D., Stuijvenberget M., et al. Intraoperative modifiable risk factors of colorectal anastomotic leakage: why surgeons and anesthesiologists should act together. Int J Surg 2016;36 (Pt A): 183–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.09.098>
11. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int J Colorectal Dis 1997;12(1):19–23. <https://doi.org/10.1007/s003840050072>
12. Deng Y., Chi P., Lan P., et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. J Clin Oncol 2019;37(34):3223–3233. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02309>
13. Ding M., Zhang J., Hu H., et al. mFOLFOXIRI versus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer: A Propensity Score Matching Analysis. Clin Colorectal Cancer 2022;21 (1) e12–e20. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.11.009>
14. Toritani K., Watanabe J., Suwa Y., et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy with mFOLFOX6 plus panitumumab without radiotherapy for locally advanced rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2020;35(12):2197–2204. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03693-w>
15. Schrag D., Weiser M.R., Goodman K.A., et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. J Clin Oncol 2014;32(6):513–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.7904>
16. Zhang W., Zhou H., Jiang J., et al. Neoadjuvant chemotherapy with modified FOLFOXIRI for locally advanced rectal cancer to transform effectively EMVI and MRF from positive to negative: results of a long-term single center phase 2 clinical trial. BMC Cancer 2023;23(1):592 <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11103-x>
17. Mathis K.L., Larson D.W., Dozois E.J., et al. Outcomes following surgery without radiotherapy for rectal cancer. Br J Surg 2012;99(1):137–143. <https://doi.org/10.1002/bjs.7739>
18. Taylor F.G., Quirke P., Heald R.J., et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. Ann Surg 2011;253(4):711–9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31820b8d52>
19. Li J., Wang Z., Yuan X., et al. The prognostic significance of age in operated and non-operated colorectal cancer. BMC Cancer 2015;15:83. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1071-x>

20. Kim J.G., Song K.D., Chaet D.I., et al. Indistinguishable T2/T3–N0 rectal cancer on rectal magnetic resonance imaging: comparison of surgery-first and neoadjuvant chemoradiation therapy-first strategies. *Int J Colorectal Dis* 2018;33(10):1359–1366. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3131-6>
21. Shiraishi T., Sasaki T., Ikeda K., et al. Predicting prognosis according to preoperative chemotherapy response in patients with locally advanced lower rectal cancer. *BMC Cancer* 2019;19(1):1222 <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6424-4>
22. Díaz-González J.A., Calvo F.A., Cortés J., et al. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3–4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1122–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.09.020>
23. Mei W.-J., Wang X.-Z., Li Y.-F., et al. Neoadjuvant chemotherapy with CAPOX versus Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer with Uninvolved Mesorectal Fascia (CONVERT): initial results of a phase III trial. *Ann Surg* 2023;277(4):557–564. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005780>
24. Kamiya T., Uehara K., Nakayama G., et al. Early results of multicenter phase II trial of perioperative oxaliplatin and capecitabine without radiotherapy for high-risk rectal cancer: CORONA I study. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(6):829–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.02.014>
25. Fernandez-Martos C., Estevan R., Pijaume C.P., et al. Neoadjuvant capecitabine, oxliplatin, and bevacizumab (CAPOX-B) in intermediate-risk rectal cancer (RC) patients defined by magnetic resonance (MR): GEMCAD 0801 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(15_suppl):3586–3586. https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.3586
26. Hasegawa J., Nishimura J., Mizushima T., et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) with bevacizumab for locally advanced rectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(5):1079–87. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2417-9>
27. Uehara K., Hiramatsu K., Maeda A., et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 phase II trial. *Japanese journal of clinical oncology* 2013;43(10):964–971. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyt115>
28. Conroy T., Bosset J.-F., Etienne P.-L., et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):702–715. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00079-6)
29. Glynne-Jones, R., et al. BACCHUS: A randomised non-comparative phase II study of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC). *Heliyon*, 2018.4(9):p.e00804.

Вклад авторов

С.Н. Лукмонов: написание текста статьи, сбор и обработка статистических данных;
Я.В. Беленькая: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;
А.Ж. Садыков: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;
З.З. Мамедли: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;
С.С. Гордеев: обработка статистических данных, разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи.

ORCID авторов

Лукмонов Саидрахим Нодирович
<https://orcid.org/0000-0009-7854-4829>
Беленькая Яна Владимировна
<https://orcid.org/0000-0003-2163-1752>
Садыков Акбар Жahanгирович
<https://orcid.org/0009-0001-3660-3845>
Гордеев Сергей Сергеевич
<https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>
Мамедли Заман Заурович
<https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

Authors' contribution

S. N. Lukmonov: article writing, collection and processing of statistical data;
Ya. V. Belenkaya: developing the research concept and design, article editing;
A. Zh. Sadykov: developing the research concept and design, article editing;
Z. Z. Mamedli: developing the research concept and design, article editing;
S. S. Gordeev: processing of statistical data, developing the research concept and design, article editing.

ORCID of authors

Lukmonov Saidrahim Nodirovich
<https://orcid.org/0000-0009-7854-4829>
Belenkaya Yana Vladimirovna
<https://orcid.org/0000-0003-2163-1752>
Sadikov Akbar Zhahangirovich
<https://orcid.org/0009-0001-3660-3845>
Gordeev Sergey Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>
Mamedli Zaman Zaurovich
<https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Статья поступила в редакцию 19.09.2023,
прошла рецензирование 06.12.2023,
принята в печать 06.02.2024

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-21-29>

Определение порогового значения индекса Ki-67 для прогнозирования метастатического поражения лимфатических узлов при раке желудка

Э.А. Ашимов^{1,2}, Д.А. Чичеватов³, В.В. Радовский¹, Е.А. Колесникова^{1,2}, С.А. Климин¹, С.В. Гамаюнов¹, В.Е. Загайнов^{1,2}, Н.М. Киселев^{1,2}

¹ ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603163 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

³ ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 440071 Пенза, пр. Строителей, 37А

Контакты: Ашимов Эркин Абдиманопович ashimov-erkin@mail.ru

Поиск биологических маркеров для оценки метастатического поражения лимфатических узлов при раке желудка — одно из ключевых направлений в определении тактики лечения. Роль индекса Ki-67 как маркера клеточной пролиферации при раке желудка остается актуальной. Целью нашего исследования является определение порогового значения индекса Ki-67 при локализованном раке желудка для прогнозирования метастатического поражения лимфатических узлов. Ретроспективный анализ данных 154 больных раком желудка показал независимую и статистически значимую связь глубины инвазии опухоли Т ($p = 0,002$), степени дифференцировки G ($p = 0,010$), значения индекса Ki-67 ($p < 0,0001$) с метастатическим поражением лимфатических узлов. С помощью ROC анализа выявлено, что при значении Ki-67 больше или равно 45% получен оптимальный уровень чувствительности (84,2%), специфичности (55,9%) и точности (73,4%) метода AUC 0,738 ($p < 0,043$; 95% CI 0,654–0,823). При оценке общей выживаемости пациентов с индексом пролиферативной активности в опухоли Ki-67 больше 45% медиана составила 32 месяца [HR 2,2; 95% CI 1,2–3,9; $p = 0,005$], а при значении Ki-67 меньше 45% медиана общей выживаемости на сегодняшний день не достигнута.

Значение индекса Ki-67 $\geq 45\%$ является оптимальным пороговым значением для определения вероятности метастатического поражения лимфатических узлов при локализованном раке желудка.

Ключевые слова: рак желудка, метастатическое поражение лимфатических узлов, пролиферативный индекс Ki-67, прогнозирование, предикторы лимфатического поражения

Для цитирования: Ашимов Э.А., Чичеватов Д.А., Радовский В.В. и соавт. Определение порогового значения индекса Ki-67 для прогнозирования метастатического поражения лимфатических узлов при раке желудка. Злокачественные опухоли 2024;14(1):21–29. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-21-29>

Determination of the Ki-67 threshold value for predicting lymph nodes involvement in patients with gastric cancer

E. A. Ashimov^{1,2}, D. A. Chichevatov³, V. V. Radovsky¹, E. A. Kolesnikova^{1,2}, S. A. Klimin¹, S. V. Gamayunov¹, V. E. Zagaynov^{1,2}, N. M. Kiselev^{1,2}

¹ Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya str., Nizhnii Novgorod 603163, Russia;

² Privolzhsky Research Medical University; 10/1 sq. Minina i Pozharskogo, Nizhnii Novgorod 603950, Russia;

³ Regional Oncology Clinical Dispensary; 37A ave. Stroiteley, Penza 440071, Russia

Contact: Ashimov Erkin Abdimanapovich ashimov-erkin@mail.ru

The search for biological markers to assess metastatic involvement of the lymph nodes in gastric cancer is one of the key steps in determining treatment tactics. The role of Ki-67 as a marker of cell proliferation in gastric cancer remains relevant. The aim of our study is to determine the Ki-67 threshold value for predicting the lymph nodes metastases. A retrospective analysis of 154 patients with gastric cancer showed an independent and statistically significant relationship between the depth of tumor invasion T ($p = 0.002$), the differentiation grade G ($p = 0.010$), the value of the Ki-67 index ($p < 0.0001$) and metastatic involvement of the lymph nodes. Using ROC analysis we found that Ki-67 $\geq 45\%$ correlates with the optimal level of sensitivity (55.9%), specificity (84.2%) and accuracy (73.4%) of the method AUC 0.738 ($p < 0.043$; 95% CI 0.654–0.823). When evaluating the overall survival of patients

with Ki-67 > 45 %, we found that the median OS was 32 months [HR 2.2; 95 % CI 1.2–3.9; $p = 0.005$], while it was not reached in the group with Ki-67 < 45 %.

A Ki-67 level of ≥ 45 % is the optimal threshold for determining the likelihood of lymph node metastasis in gastric cancer.

Keywords: gastric cancer, lymph node metastasis, Ki-67 proliferative index, prediction, lymph nodes predictors

For citation: Ashimov E.A., Chichevatov D.A., Radovsky V.V., et al. Determination of the Ki-67 threshold value for predicting lymph nodes involvement in patients with gastric cancer. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2024;14(1):21–29. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-21-29>

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) занимает пятое место по заболеваемости и четвертое по смертности среди всех злокачественных новообразований в мире [1]. В России показатель смертности от РЖ находится на 2-м месте, что связано с высокой агрессивностью опухолевого процесса, выявляемостью на поздних стадиях заболевания [3].

Одним из наиболее частых вариантов распространения опухолевого процесса при РЖ является лимфогенное метастазирование. Более 50% больных РЖ при первичной постановке диагноза уже имеют метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (РЛУ), что на 30% снижает показатели 5-летней выживаемости в данной группе пациентов [4–6]. Правильное стадирование опухолевого процесса является ключевым моментом в определении тактики специализированного лечения что приводит к повышению его эффективности. В современных рекомендациях американских, европейских, азиатских и российских онкологических сообществ предпочтение для оценки лимфатических узлов (ЛУ) отдают проведению мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастированием [7–10]. Критерием наличия вторично изменённых ЛУ по данным МСКТ является увеличение их размера более 10 мм в диаметре и патологическое контрастирование в артериальную и венозную фазы [11–13]. В тоже время в ряде исследований показано, что более 60% метастатически поражённых ЛУ при РЖ имеют размер менее 8 мм [13–15]. Комбинирование различных неинвазивных и инвазивных методов исследований — ПЭТ-КТ, МСКТ с контрастированием, эндо-УЗИ, биопсия сигнальных ЛУ — не увеличивают диагностическую ценность данных методик [16]. Ряд исследований показал, что молекулярные маркеры (APE1, p21ras, p53, nm23, KISS1, KAI1, BCL2) могут быть применимы для прогнозирования метастатического поражения РЛУ при РЖ, но их применение ограничено ввиду технических причин [17]. В связи с этим поиски дополнительных методов, являющихся предикторами метастатического поражения регионарных ЛУ, являются актуальными.

Индекс пролиферативной активности (ИПА) Ki-67 как маркер клеточной пролиферации впервые описан в 1983 году Йоханнесом Гердесом. Название произошло от названия города Киль в Германии, а номер 67 соответствует номеру клона в 96-луночном планшете. Ген,

кодирующий Ki-67, расположен на хромосоме 10q25-ter и состоит из 15 экзонов [18]. Это лабильный негистоновый ядерный белок, экспрессирующийся в активных фазах G1, S, G2 и M фазах клеточного цикла, который затем быстро катаболизируется в конце M фазы, поэтому его уровень снижается и не определяется в G0 и ранней G1 фазах [19]. Он исследуется посредством иммуногистохимического (ИГХ) анализа образца опухолевой ткани. Индекс Ki-67 отражает уровень пролиферативной активности опухолевых клеток и считается маркером агрессивности процесса. ИПА Ki-67 показал прогностическую значимость в диагностике распространенности опухолевого процесса в клинической практике при раке молочной железы, легкого, предстательной железы, шейки матки и центральной нервной системы [20–24]. Работы последних лет также демонстрируют связь уровня Ki-67 с плохим прогнозом у пациентов с локальной формой РЖ [25]. По причине отсутствия оптимального порогового значения Ki-67 полученные результаты ретроспективных исследований разнятся и противоречат друг другу [26–28].

Целью нашего исследования является определение порогового значения индекса Ki-67 для прогнозирования метастатического поражения РЛУ при РЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ стационарных медицинских карт 154 пациентов с диагнозом РЖ после радикального оперативного лечения в период с 2016 по 2019 гг. Медиана наблюдения 36 месяцев (в диапазоне от 1 до 82 месяцев). Критериями включения пациентов были: гистологически верифицированная аденокарцинома, перстневидно-клеточная карцинома желудка, наличие результата ИГХ исследования опухолевой ткани с определением индекса Ki-67.

Средний возраст пациентов составил $63,6 \pm 10,8$ (от 29 до 87) лет, при этом две трети пациентов 102 (66,3%) были мужского пола и старше 60 лет. По локализации опухолевого поражения желудка с одинаковой частотой встречались верхняя и нижняя трети желудка, что составило 36,4% и 32,5% соответственно. Клиническое стадирование и рестадирование онкологического процесса проводилось по классификации TNM UICC 8 издание (2017 г.). В исследуемой группе преобладали пациенты с аденокарци-

Таблица 1. Характеристики пациентов

Table 1. Patient characteristics

Характеристика пациентов n = 154	n (%)
Возраст	
≤60 лет	51 (33,1)
>60 лет	103 (66,9)
Пол	
Мужской	102 (66,3)
Женский	52 (33,7)
Гистологический тип	
Аденокарцинома	134 (87,0)
Перстневидноклеточная карцинома	20 (13,0)
Локализация	
Верхняя треть	56 (36,4)
Средняя треть	36 (23,4)
Нижняя треть	50 (32,5)
Субтотальная/тотальная	12 (7,7)
pT-статус	
T1a–b	20 (13,0)
T2	30 (19,5)
T3	48 (31,1)
T4a–b	56 (36,4)
pN-статус	
N0	59 (38,3)
N1	29 (18,8)
N2	19 (12,4)
N3a–b	47 (30,5)
pM-статус	
M0	144 (93,5)
M1	10 (6,5)
Стадия UICC 8 ed.	
IA–B	38 (24,7)
IIA–B	37 (24,0)
IIIA–C	69 (44,8)
IV	10 (6,5)
Grade	
G1	11 (7,1)
G2	32 (20,8)
G3	111 (72,1)
Her2/neu	
Позитивный	23 (15,0)
Негативный	131 (85,0)
Объем операции	
Гастрэктомия	106 (68,8)
Субтотальная резекция	48 (31,2)

номой (134; 87%), низкой степенью дифференцировки опухоли (111; 72,1%) и Her2/neu-негативным статусом (131; 85%).

Местнораспространенная форма T2 + N_{любог} M0 РЖ диагностирована у 134 (87%) пациентов. У 95 (61,7%) было выявлено метастатическое поражение регионарных лим-

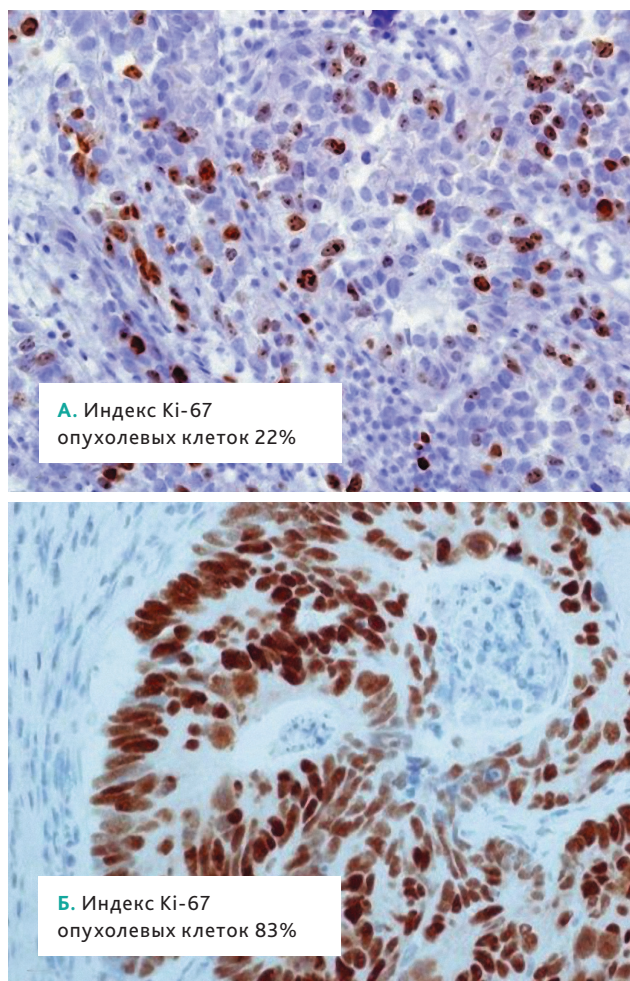


Рисунок 1. Иммунопозитивные клетки аденокарциномы желудка к Ki-67 (при 4-кратном увеличении)

Figure 1. Ki-67 immunopositive cells of gastric carcinoma (at 400 × magnification)

фатических узлов, при этом у 6 (3,9%) пациентов имело место поражение лимфатических узлов, классифицируемое как отдаленные метастазы. Предоперационное противоопухолевое лечение не проводилось. Всем пациентам выполнено радикальное оперативное лечение по стандартной методике с лимфодиссекцией в объеме D2, D2 + (8p, 12b, 13).

Средний послеоперационный койко-день составил $9,73 \pm 4,04$ (от 5 до 34 дней). Специфические осложнения в раннем послеоперационном периоде диагностированы у 7,1% пациентов, и 54 (49,1%) пациентам с послеоперационной патоморфологической стадией pT_{любог} N1–3M0, pT3–4N0M0 проведена адъювантная химиотерапия.

ИГХ-ИССЛЕДОВАНИЕ

Для изучения пролиферативной активности опухолевых клеток использовались антитела фирмы CONIFORM Anti-Ki-67 (30–9) Rabbit Monoclonal Primary Antibody. Анализированы срезы готовых парафиновых блоков опухолевой ткани. Иммуногистохимическая реакция проводилась

Таблица 2. Бинарная логистическая регрессия для определения предикторов метастатического поражения РЛУ при аденокарциноме желудка

Table 2. Binary logistic regression to determine predictors of metastatic involvement of the lymph nodes in gastric adenocarcinoma

Переменные в уравнении	В	Средне-квадратичная ошибка	Вальд	p-value*	Exp (В)	95% CI для EXP (В)	
						Нижняя	Верхняя
Т-статус	0,678	0,221	9,392	0,002	1,969	1,277	3,038
Ki-67	1,740	0,436	15,956	0,0001	5,697	2,426	13,377
Her2	0,997	0,656	2,311	0,129	2,711	0,749	9,806
G-статус	1,059	0,414	6,550	0,010	2,883	1,281	6,485
Возраст	0,014	0,021	0,439	0,508	0,986	0,947	1,027
Пол	0,122	0,467	0,069	0,794	1,130	0,453	2,822
Морфология	0,668	0,575	1,351	0,245	1,950	0,632	6,017
Локализация	0,139	0,222	0,389	0,533	1,149	0,743	1,776
Константа	-5,536	1,928	8,248	0,004	0,004		

* Статистически значимо при $p < 0,05$

на автоматизированном аппарате Roche Ventana BenchMark с применением внешних контролей. За внешний контроль для антител Ki-67 принята по стандарту небная миндалина.

Оценивались только опухолевые клетки. Положительная реакция представляла собой окрашивание ядер коричневым цветом. Выбирали поле зрения с максимальным количеством окрашенных ядер — горячая точка, на большом увеличении (объектив $\times 40$, кратность увеличения $400\times$ Zeiss AXIO SCOPE. A1), где подсчитывали общее число опухолевых клеток (не менее 100) и количество иммунопозитивных клеток к Ki-67 с последующим вычислением индекса пролиферативной активности: число иммунопозитивных клеток, деленное на общее число опухолевых клеток умноженное на 100 и выраженное в процентах (рис. 1).

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Использовано программное обеспечение IBM SPSS Statistics v. 24.0. Закон распределения признаков оценен с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Применена бинарная логистическая регрессия для анализа связи между переменными, которые рассматривались в качестве предиктора (пол, возраст, локализация опухоли, гистологический тип опухоли, степень дифференцировки (G), степень инвазии (T), Her2-статус, индекс Ki-67). Оценка достоверности различий между двумя независимыми переменными проводилась при помощи критерия χ^2 , U-теста Манна–Уитни, точных критериев Фишера. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. При помощи ROC-анализа выполнен расчёт чувствительности, специфичности и точности значений ИПА Ki-67 в качестве предиктора метастатического поражения РЛУ и определен оптимальный пороговый индекс Ki-67. Значимость теста оценивалась

показателем площади под кривой AUC. Прогностическая ценность порогового индекса Ki-67 для общей выживаемости пациентов оценивалась по методу Каплана–Майера и Log-rank теста.

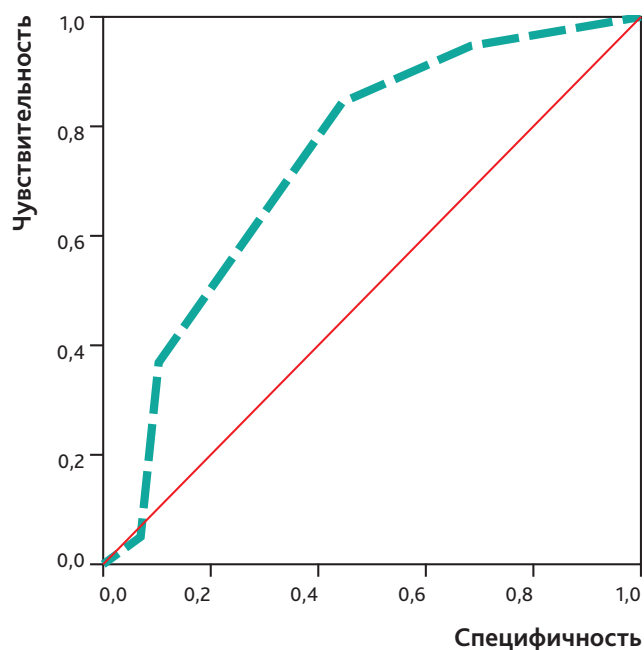
РЕЗУЛЬТАТЫ

С помощью применения бинарной логистической регрессии было выявлено, что глубина инвазии опухоли Т ($p = 0,002$), степень дифференцировки G ($p = 0,010$) и ИПА Ki-67 ($p < 0,0001$) являются независимыми и статистически значимыми факторами наличия метастатических ЛУ (табл. 2).

Среднее значение ИПА Ki-67 в общей группе пациентов составило $54,6 \pm 15,2\%$ (от 19% до 80%). Медианы индекса Ki-67 в группах с наличием и отсутствием метастатических ЛУ значимо отличались и составили 60% и 40% соответственно ($p < 0,0001$).

С помощью ROC анализа проведено ранжирование показателя ИПА Ki-67 в интервалах от 25% до 75%. Проведен ROC анализ с определением чувствительности и специфичности для каждого из значений индекса Ki-67 в качестве предиктора метастатического поражения РЛУ. В ходе анализа было выявлено, что при индексе Ki-67 $\geq 45\%$ получен оптимальный уровень чувствительности (84,2%), специфичности (55,9%) и точности (73,4%) метода. AUC для построенной ROC кривой составила 0,738 ($p < 0,043$; 95% CI 0,654–0,823) (рис. 2).

Методом Каплана–Майера построена кривая общей выживаемости всех пациентов РЖ, медиана составила 46 месяцев [95% CI 29–62 месяца]. При значении ИПА Ki-67 $> 45\%$ медиана общей выживаемости больных составила 32 месяца [HR 2,2; 95% CI 1,2–3,9; $p = 0,005$], а при значении Ki-67 $< 45\%$ медиана не достигнута (рис. 3).



КООРДИНАТЫ КРИВОЙ

Больше или равно	Чувствительность	Специфичность
25,0	1,000	0,017
35,0	0,947	0,322
45,0	0,842	0,559
55,0	0,758	0,610
65,0	0,368	0,898
75,0	0,053	0,932

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРЫ

Точность	Чувствительность	Специфичность	AUC
0,734	0,842	0,559	0,738

The cut-off value is set to 0.45.

Рисунок 2. Координаты кривой ROC. Чувствительность и специфичность значений индекса Ki-67

Figure 2. ROC curve coordinates. Sensitivity and specificity of Ki-67 values

ОБСУЖДЕНИЕ

Индекс Ki-67 показал свою прогностическую значимость при раке молочной железы, меланоме, нейроэндокринных опухолях, а также при раке желудка как диагностический маркер опухолевой распространенности [30]. В нашей группе пациентов с РЖ значение индекса Ki-67 продемонстрировало достоверную связь с метастатическим поражением РЛУ вне зависимости от степени дифференцировки и глубины инвазии опухоли. В мета-анализе ретроспективных исследований авторами Рую J.-S. и Kim N.Y. было получено косвенное подтверждение связи индекса Ki-67 с частотой метастатического поражения РЛУ. Ввиду гетерогенности групп результаты показали малую силу корреляции, и статистическая достоверность не была

достигнута [27]. В анализе 29 исследований, включающих 5600 пациентов, авторами из Китая была показана связь показателей индекса Ki-67 (10 и более) с классификацией Lauren и размером опухоли, но при этом высокая экспрессия Ki-67 не была связана с наличием метастазов в ЛУ (OR = 1,37; $p = 0,138$; 95% CI 0,90–2,08) [28]. В то же время в мета-анализе и систематическом обзоре 53 исследований, включающих 7078 пациентов РЖ, определена достоверная связь между Ki-67, стадией заболевания (TNM) и дифференцировкой опухоли. При анализе подгрупп с целью определения значимости связи индекса Ki-67 с метастатическими РЛУ авторы столкнулись с отсутствием единого порогового значения индекса Ki-67 (от 1% до 65%), гетерогенностью метода определения экспрессии Ki-67 (TMA или WTS) и количества подсчитываемых кле-

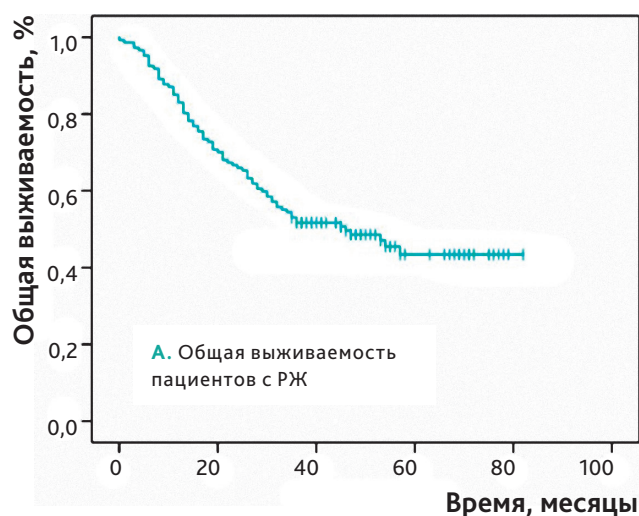
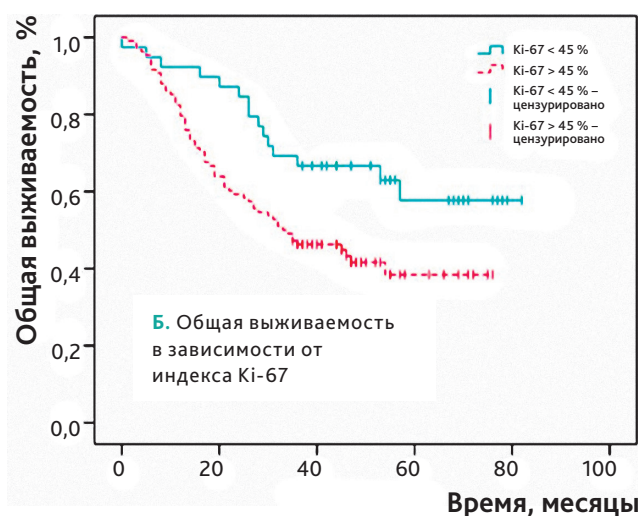


Рисунок 3. Кривая Каплана–Майера

Figure 3. Kaplan–Meier curve



ток (1000 или 500). В результате механического фильтрации исследований (включено 25 из 53 ретроспективных работ) авторам удалось получить значимую связь индекса Ki-67 с метастатическим поражением ЛУ (OR = 1,67; 95% CI = 1,23–2,25; $p = 0,001$; $I^2 = 68,3$; $p < 0,0001$), но при этом ими не был определен пороговый уровень Ki-67 [26].

В поисках оптимального значения индекса Ki-67 для прогнозирования наличия метастатического поражения ЛУ при РЖ методом ROC анализа, нами была определена чувствительность и специфичность для различных значений индекса Ki-67 в интервале от 25 до 75%. При значении индекса Ki-67 в 45% получен самый высокий уровень чувствительности 84,2%, специфичности 55,9% и точности 73,4% (AUC 0,738; $p < 0,043$; 95% CI 0,654–0,823) метода [31]. Полученное пороговое значение индекса Ki-67 позволит систематизировать и упростить интерпретацию полученных результатов в качестве предиктора наличия метастазов в РЛУ и внедрить в клиническую практику. Однако для внедрения в клиническую практику полученные данные требуют валидации.

Общая выживаемость пациентов всей группы составила 46 месяцев [95% CI 29–62 месяца], что соотносится с мировыми данными [32]. В исследуемой группе пациентов с индексом Ki-67 > 45% общая выживаемость составила 32 месяца [HR 2,2; 95% CI 1,2–3,9; $p = 0,005$], тогда как в группе Ki-67 < 45% медиана не была достигнута. Полученные нами результаты не совпадают с выводами исследования Seo S. и соавт. [38], где в ретроспективном анализе результатов лечения 251 пациента авторы приходят к заключению, что высокий уровень Ki-67 ассоциирован с хорошим прогнозом у пациентов РЖ. При анализе данной работы мы пришли к выводу, что полученные результаты, возможно, были связаны с низким выбором порогового значения

индекса Ki-67, который составил > 25%, а также гетерогенностью групп исследования. Следует отметить, что авторы ссылаются в данном исследовании на корреляцию индекса Ki-67 < 25% со степенью инвазии Т3–4, низкой дифференцировкой опухоли, диффузным типом по Lauren, лимфоваскулярной и периневральной инвазией, которые в свою очередь являются факторами неблагоприятного прогноза [25,33–36]. В тоже время в работе других исследователей продемонстрирована высокая связь гиперэкспрессии Ki-67 с ухудшением общей выживаемости пациентов с РЖ (HR = 1,51; 95% CI 1,31–1,72) [37].

На сегодняшний день следует отметить необходимость стандартизации методики определения ИПА Ki-67 и возможность внедрения искусственного интеллекта в процесс интерпретации полученных результатов [39]. Работы в области применения искусственного интеллекта при определении Ki-67 у больных раком молочной железы показали положительные стороны автоматического расчета, который полностью исключает субъективизм — опыт патологоанатома и точность человеческого зрения [40]. Данное направление является важным и позволит оптимизировать применение ИПА Ki-67 в клинической практике.

ВЫВОДЫ

Значение уровня индекса Ki-67 $\geq 45\%$ является пороговым значением для определения вероятности метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке желудка.

Данное пороговое значение статистически значимо коррелирует с показателями выживаемости в исследуемых группах с Ki-67 менее и более 45%.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L. 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. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.131–133. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2022.131–133. (In Russ.)
3. Ashimov E., Kiselev N., Torgomyan H., et al. Total gastrosplenectomy with distal pancreatectomy for local advanced gastric adenocarcinoma. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2021;25. <https://doi.org/10.14701/ahbps.EP-177>
4. de Jong M.H. S., Gisbertz S.S., Henegouwen M.I. B., et al. Prevalence of nodal metastases in the individual lymph node stations for different T-stages in gastric cancer: a systematic review. *Updates Surg* 2023;75(2):281–290. <https://doi.org/10.1007/s13304-022-01347-w>
5. Vos E.L., Nakauchi M., Gönenet M., et al. Risk of Lymph Node Metastasis in T1b Gastric Cancer: An International Comprehensive Analysis from the Global Gastric Group (G3) Alliance. *Ann Surg* 2023;277(2):e339–e345. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005332>
6. Kit O.I., Kutilin D.S., Tatimovet M.Z., et al. Predictive diagnostics of lymph nodes metastatic lesion in patients with gastric adenocarcinoma. *Medical Herald of the South of Russia* 2018;9(1):51–62. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-1-51-62>

7. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentremet D.J., et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(2):167–192. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0008>.
8. Lordick F., Carneiro F., Cascinuet S., et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(10):1005–1020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>
9. Health Commission of the PRC N. National guidelines for diagnosis and treatment of gastric cancer 2022 in China (English version). *Chin J Cancer Res* 2022;34(3):207–237. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2022.03.04>
10. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer* 2023;26(1):1–25. <https://doi.org/10.1007/s10120-022-01331-8>
11. Dai C.-L., Yang Z.-G., Xue L.-P., et al. Application value of multi-slice spiral computed tomography for imaging determination of metastatic lymph nodes of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013;19(34):5732–5737. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5732>
12. Zhong J., Zhao W., Ren F., et al. Lymph node metastasis in patients with gastric cancer: a multi-modality, morphologic and functional imaging study. *Am J Transl Res* 2016;8(12):5601–5609.
13. Wei J. Zhang Y., Wang Z., et al. Identification of lymph node metastasis by computed tomography in early gastric cancer. *Chin J Cancer Res* 2021;33(6):671–681. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2021.06.04>
14. Fukuya T., Honda H., Hayashiet T., et al. Lymph-node metastases: efficacy for detection with helical CT in patients with gastric cancer. *Radiology* 1995;197(3):705–711. <https://doi.org/10.1148/radiology.197.3.7480743>
15. Xu S.H., Feng L.L., Chen Y.M., et al. [Study on the sensitivity of multi-slice spiral CT in diagnosis of lymph node metastasis in different lymph node stations of gastric cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2019;22(10):984–989. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.10.015>
16. Li Y., Xie F., Xiong Q., et al. Machine learning for lymph node metastasis prediction of in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.946038>
17. Huang K.-H., Lan Y.-T., Fang W.-L., et al. The Correlation between miRNA and Lymph Node Metastasis in Gastric Cancer. *Biomed Res Int* 2015;2015:1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/543163>
18. Duchrow M., Schlüter C., Wohlenberg C., et al. Molecular characterization of the gene locus of the human cell proliferation-associated nuclear protein defined by monoclonal antibody Ki-67. *Cell Prolif* 1996;29(1):1–12
19. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;182(3):311–322. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(200003\)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9)
20. Çalik M., Demirci E., Altunet E., et al. Clinicopathological importance of Ki-67, p27, and p53 expression in gastric cancer. *Turk J Med Sci* 2015;45(1):118–28. <https://doi.org/10.3906/sag-1311-107>
21. Røge R., Nielsen S., Riber-Hansen R., et al. Ki-67 Proliferation Index in Breast Cancer as a Function of Assessment Method: A NordiQC Experience. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2021;29(2):99–104. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000846>.
22. Xu J., Liu P., Daet J., et al. Prognostic value of Ki-67 in stage I non-small-cell lung cancer: A meta-analysis involving 1931 patients. *Pathol Res Pract* 2019;215(5):855–860. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.02.020>
23. Qiu D., Cai W., Zhanget Z., et al. High Ki-67 expression is significantly associated with poor prognosis of ovarian cancer patients: evidence from a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299(5):1415–1427. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05082-3>
24. Zeng M., Zhou J., Wen L., et al. The relationship between the expression of Ki-67 and the prognosis of osteosarcoma. *BMC Cancer* 2021;21(1):210. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07880-y>.
25. Ko G.H., Go S.-I., Lee W.S., et al. Prognostic impact of Ki-67 in patients with gastric cancer—the importance of depth of invasion and histologic differentiation. *Medicine* 2017;96(25):e7181. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007181>
26. Xiong D.-D., Zeng C.-M., Jiang L., et al. Ki-67/MKI67 as a Predictive Biomarker for Clinical Outcome in Gastric Cancer Patients: an Updated Meta-analysis and Systematic Review involving 53 Studies and 7078 Patients. *J Cancer* 2019;10(22):5339–5354. <https://doi.org/10.7150/jca.30074>
27. Pyo J.-S., Kim N.Y. Meta-Analysis of Prognostic Role of Ki-67 Labeling Index in Gastric Carcinoma. *Int J Biol Markers* 2017;32(4):447–453. <https://doi.org/10.5301/ijbm.5000277>.
28. Luo G., Hu Y., Zhanget Z., et al. Clinicopathologic significance and prognostic value of Ki-67 expression in patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(30):50273–50283. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17305>
29. Li N., Deng W., Ma J., et al. Prognostic evaluation of Nanog, Oct4, Sox2, PCNA, Ki-67 and E-cadherin expression in gastric cancer. *Med Oncol* 2015;32(1):433. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0433-6>
30. Udovicic-Gagula D., Ahmovic A., Bilalovic N., Doric M. Expression of Ki-67 and Estrogen Receptor Beta in Primary Cutaneous Melanoma as a Potential Indicator of Regional Lymph Node Positivity. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2019;27(1):27–32. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000530>
31. Киселев Н.М., Чичеватов Д.А., Ашимов Э.А. и соавт. Способ выбора тактики лечения пациентов с регионарной лимфаденопатией неясного генеза при аденокарциноме желудка. Патент РФ на изобретение № RU2740145C1 11.01.2021

32. Mantziari S., Amour P.S., Abboretti F., et al. A Comprehensive Review of Prognostic Factors in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2023;15(5):1628. <https://doi.org/10.3390/cancers15051628>
33. Seo S.H., Kim K.H., Oh S.H., et al. Ki-67 labeling index as a prognostic marker in advanced stomach cancer. *Ann Surg Treat Res* 2019;96(1):27–33. <https://doi.org/10.4174/ast.2019.96.1.27>
34. Deng S., Zhang W., Zhanget B., et al. Correlation between the Uptake of 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) and the Expression of Proliferation-Associated Antigen Ki-67 in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(6):e0129028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129028>
35. Zibo A., Liu Y., Ma G., Suet J., et al. A Nomogram Model for Evaluating the Risk of Lymph Node Metastasis in cT2-cT4N0M0 Gastric Cancer Population. *Med Sci Monit* 2022;28:e935696-1–e935696-9. <https://doi.org/10.12659/MSM.935696>
36. Almabrouk N.M., El-Maraghy M.N.-E., Badr Eldin A.M., et al. Prognostic utility of Ki-67 in gastric carcinoma. *Immunopathol Persa.* 2022;8(1):e14. <https://doi.org/10.34172/ipp.2022.14>
37. Liu G., Xiong D., Zeng J., et al. Clinicopathological and prognostic significance of Ki-67 immunohistochemical expression in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017;1(10):4321–4328. <https://doi.org/10.2147/OTT.S143089>
38. Vesterinen T., Säilä J., Blom S., et al. Automated assessment of Ki-67 proliferation index in neuroendocrine tumors by deep learning. *APMIS* 2022;130(1):11–20. <https://doi.org/10.1111/apm.13190>
39. Xie N., Zhou H., Yu L., et al. Artificial intelligence scale-invariant feature transform algorithm-based system to improve the calculation accuracy of Ki-67 index in invasive breast cancer: a multicenter retrospective study. *Ann Transl Med* 2022;10(19):1067. <https://doi.org/10.21037/atm-22-4254>
40. Li L., Han D., Yu Y., et al. Artificial intelligence-assisted interpretation of Ki-67 expression and repeatability in breast cancer. *Diagn Pathol* 2022;17(1):20. <https://doi.org/10.1186/s13000-022-01196-6>

Вклад авторов

Э.А. Ашимов: сбор данных и доказательств, анализ и интерпретация полученных данных, участие в научном дизайне, формулировка или развитие ключевых целей и задач, написание статьи;

Д.А. Чичеватов: применение статистических, математических, вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования, анализ и интерпретация полученных данных;

В.В. Радовский: проведение и интерпретация полученных данных гистологического и иммуногистохимического исследования;

Е.А. Колесникова: проведение и интерпретация полученных данных гистологического и иммуногистохимического исследования;

С.А. Климин: подготовка, создание визуализации и отображения данных, интерпретация полученных данных;

С.В. Гамаюнов: критический пересмотр с внесением ценного замечания в содержание, участие в научном дизайне;

В.Е. Загайнов: принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант, участие в научном дизайне;

Н.М. Киселев: формирование идеи, формулировка или развитие ключевых целей и задач, участие в научном дизайне, анализ и интерпретация полученных данных.

ORCID авторов

Ашимов Эркин Абдиманопович
<https://doi.org/0000-0003-3313-0285>
Чичеватов Дмитрий Андреевич
<https://doi.org/0000-0001-6436-3386>

Authors' contribution

E. A. Ashimov: collection of data and evidence, analysis and interpretation of data obtained, participation in scientific design, formulation and development of key goals and objectives, writing the article;

D. A. Chichevatov: application of statistical, mathematical, computational methods for analysis and synthesis of research data, analysis and interpretation of the data obtained;

V. V. Radovsky: conducting and interpreting the obtained data from histological and immunohistochemical studies;

E. A. Kolesnikova: conducting and interpreting the obtained data from histological and immunohistochemical studies;

S. A. Klimin: preparation, creation of data visualization and display, interpretation of the received data;

S. V. Gamayunov: critical revision with valuable comments on the content, participation in scientific design;

V. E. Zagainov: accepting responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version, participation in scientific design;

N. M. Kiselev: idea generation, formulation or development of key goals and objectives, participation in scientific design, analysis and interpretation of data obtained.

ORCID of authors

Ashimov Erkin Abdimanapovich
<https://doi.org/0000-0003-3313-0285>
Chichevatov Dmitry Andreevich
<https://doi.org/0000-0001-6436-3386>

Радовский Вячеслав Валерьевич
<https://doi.org/0009-0000-3184-1601>
Колесникова Елена Александровна
<https://doi.org/0000-0002-0859-4339>
Климин Сергей Андреевич
<https://doi.org/0009-0009-7832-7728>
Гамаюнов Сергей Викторович
<https://doi.org/0000-0002-0223-0753>
Загайнов Владимир Евгеньевич
<https://doi.org/0000-0002-5769-0378>
Киселев Николай Михайлович
<https://doi.org/0002-9202-1321>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 23.04.2023,
прошла рецензирование 05.07.2023,
принята в печать 25.08.2023

Radovsky Vyacheslav Valerievich
<https://doi.org/0009-0000-3184-1601>
Kolesnikova Elena Aleksandrovna
<https://doi.org/0000-0002-0859-4339>
Klimin Sergey Andreevich
<https://doi.org/0009-0009-7832-7728>
Gamayunov Sergey Viktorovich
<https://doi.org/0000-0002-0223-0753>
Zagainov Vladimir Evgenevich
<https://doi.org/0000-0002-5769-0378>
Kiselev Nikolay Mikhailovich
<https://doi.org/0002-9202-1321>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-30-38>

Химиолучевая терапия у пациентов с плоскоклеточным раком прямой кишки: ретроспективное исследование с псевдорандомизацией

Я. В. Беленькая^{1,2}, С. С. Гордеев^{1,3}, В. С. Мышляков^{1,4}, Д. В. Кузьмичев¹, З. З. Мамедли¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Контакты: Яна Владимировна Беленькая yana-belenkaya@bk.ru

Дефицит доказательных данных в литературе относительно эффективности проведения химиолучевой терапии (ХЛТ) у больных с плоскоклеточным раком прямой кишки (ПРПК) делает актуальным дальнейшее изучение этой темы.

Цель исследования: Оценка эффективности применения ХЛТ у пациентов с ПРПК в сравнении с пациентами с аденокарциномой прямой кишки и с плоскоклеточным раком анального канала (ПРАК).

Материалы и методы: Наша работа основана на анализе базы данных медицинских записей пациентов с кодом МКБ-Х С20 и МКБ-О 8070/3, 8070/3.1, 80703 за 2010–2022 гг., полученных из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. В исследуемую группу включили пациентов с ПРПК, которым проводили ХЛТ на 1 этапе. Методом псевдорандомизации 1:2 с учетом пола, возраста, cN, степени дифференцировки и размера опухоли были подобраны группы пациентов с аденокарциномой прямой кишки и ПРАК.

Оцениваемыми параметрами были 3-летняя общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость, частота полного клинического ответа и частота полного клинического или морфологического ответа через 6 месяцев, частота развития рецидивов, возникновения метастазов, проведения операции.

Результаты: В группу ПРПК включили 15 пациентов, в группы аденокарциномы прямой кишки и ПРАК — по 30 пациентов. Между группами не было достоверных различий по параметрам, которые могли повлиять на течение заболевания. Полный клинический ответ достигнут у 7 (46,7%) пациентов с ПРПК по сравнению с 3 (10,0%) пациентами с аденокарциномой ($p = 0,005$) и с 24 (80,0%) пациентами с ПРАК ($p = 0,005$). Частота выполнения операций при ПРПК составила 26,6% (4 пациента), при ПРАК — 6,67% (2 пациента), при аденокарциноме — 90% (27 пациентов) ($p < 0,001$). Частота развития рецидивов составила 26,7% (4 пациента) при ПРПК по сравнению с 10,0% (3 пациента) — при аденокарциноме ($p = 0,146$) и с 6,7% (2 пациента) — при ПРАК ($p = 0,063$). Частота возникновения метастазов при ПРПК составила 26,7% (4 пациента), при аденокарциноме — 26,7% (8 пациентов) ($p > 0,99$). В группе ПРАК метастазы диагностированы у 1 (3,3%) больного, что достоверно различается от показателей в группе ПРПК ($p = 0,019$). Медиана наблюдения составила 44 месяца. Трехлетняя ОВ при ПРПК составила 78,8% по сравнению с аденокарциномой — 91,0% ($p = 0,675$) и с ПРАК — 86,3% ($p = 0,953$). Трехлетняя ОВ при аденокарциноме и ПРАК также не имела достоверных различий ($p = 0,996$). Трехлетняя БРВ составила 34,7% при ПРПК по сравнению с 55,6% — при аденокарциноме ($p = 0,504$) и 82,9% — при ПРАК ($p = 0,031$). Различия 3-летней БРВ при аденокарциноме и ПРАК были достоверны ($p = 0,041$).

Выводы: Нами были получены важные данные о сравнительной эффективности ХЛТ у больных ПРПК, ПРАК и аденокарциномой прямой кишки. Высокая частота достижения полного клинического ответа при ПРПК позволяет рассматривать применение ХЛТ в качестве основного метода лечения пациентов с данным заболеванием. Результаты нашего исследования могут быть использованы для планирования тактики лечения пациентов с ПРПК.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, химиолучевая терапия, аденокарцинома, неoadъювантная терапия

Для цитирования: Беленькая Я. В., Гордеев С. С., Мышляков В. С. и соавт. Химиолучевая терапия у пациентов с плоскоклеточным раком прямой кишки: ретроспективное исследование с псевдорандомизацией. Злокачественные опухоли 2024;14(1):30–38. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-30-38>

Chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the rectum: a retrospective propensity-score matched analysis

Y. V. Belenkaya^{1,2}, S. S. Gordeev^{1,3}, V. S. Myshlyakov^{1,4}, D. V. Kuzmichev¹, Z. Z. Mamedli¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³ Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

⁴ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Contacts: Yana Vladimirovna Belenkaya yana-belenkaya@bk.ru

A lack of evidence-based data on the chemoradiotherapy (CRT) efficacy in patients with squamous cell carcinoma of the rectum (SCCR) makes further study of this topic extremely important.

Aim: The aim of our research was to estimate the efficacy of CRT in patients with SCCR compared to the rectal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the anal canal (SCCAC).

Materials and methods: Our study was based on analysis of medical records of patients with ICD-X code C20 and ICD-O 8070 / 3, 8070 / 3.1, 80703 in a database from 2007 to 2020 obtained from the archive of Research Institute FSBI “N. N. Blokhin Cancer Research Center” of the Ministry of Health of Russia. We included patients with SCCR who received CRT as initial treatment into the experimental group. Groups with rectal adenocarcinoma and SCCAC were created using propensity-score matching 1:2 taking into account sex, age, the cN clinical stage, histological grade and tumor size. The main study endpoints were 3-year overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) rates, complete clinical response rate and complete clinical or pathological response rate at 6 months after CRT, local recurrence and distant metastases rates, surgery rate.

Results: We included 15 patients in SCCR group and 30 patients in rectal adenocarcinoma group and SCCAC group each. There were no significant differences in parameters that could affect the prognosis. The complete clinical response was achieved in 7 (46.7%) patients with SCCR versus 3 (10.0%) patients with adenocarcinoma ($p = 0.005$) and 24 (80.0%) patients with SCCAC ($p = 0.005$). The surgery rate was 26.6% (4 patients) in SCCR group, 6.67% (2 patients) in SCCAC group, 90% (27 patients) in adenocarcinoma group ($p < 0.001$). The recurrence rate was 26.7% (4 patients) in SCCR group versus 10.0% (3 patients) in adenocarcinoma group ($p = 0.146$) and 6.7% (2 patients) in SCCAC group ($p = 0.063$). The metastases rate was 26.7% (4 patients) in SCCR group, 26.7% (8 patients) in adenocarcinoma group ($p > 0.99$). In SCCAC group metastases were detected in 1 (3.3%) patient, which was significantly different compared to the SCCR group ($p = 0.019$).

Median follow up was 44 months. The 3-year OS was 78.8% in SCCR group versus 91.0% in adenocarcinoma group ($p = 0.675$), and 86.3% in SCCAC group ($p = 0.953$). The 3-year OS in adenocarcinoma and SCCAC groups did not differ ($p = 0.996$). The 3-year DFS was 34.7% in SCCR group versus 55.6% in adenocarcinoma group ($p = 0.504$) and 82.9% in SCCAC group ($p = 0.031$). The 3-year DFS differences in adenocarcinoma and SCCAC groups were significant ($p = 0.041$).

Conclusions: We have obtained important data on the CRT comparative efficacy in patients with SCCR, SCCAC and rectal adenocarcinoma. The high complete clinical response rate in SCCR group makes it possible to consider the use of CRT as the main treatment method. Results of our research can be used to plan the treatment of patients with SCCR.

Keywords: squamous cell carcinoma, chemoradiotherapy, adenocarcinoma, neoadjuvant therapy

For citation: Belenkaya Y.V., Gordeev S.S., Myshlyakov V.S. et al. Chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the rectum: a retrospective propensity-score matched analysis. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2024;14(1):30–38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-30-38>

ВСТУПЛЕНИЕ

Плоскоклеточный рак прямой кишки (пРПК) — редкий гистологический подтип рака прямой кишки, встречающийся в 0,1–0,25 на 1000 случаев ЗНО прямой кишки [1]. Первый случай пРПК был описан Raiford в 1933 г. [2].

Клиническая картина при данном гистологическом подтипе опухоли аналогична аденокарциноме прямой кишки, но лечение и прогноз не так хорошо известны. В норме в прямой кишке нет плоского эпителия, поэтому все случаи плоскоклеточного рака данной локализации рассматриваются как эктопические [3]. Лечение пРПК

проводится в соответствии с принципами, описанными в клинических рекомендациях по лечению плоскоклеточного рака анального канала (пРАК), который всегда развивается из плоского эпителия [4–6]. Основным методом лечения рака при данном гистологическом подтипе является химиолучевая терапия [7,8]. При аденокарциноме прямой кишки также используется ХЛТ, однако только в рамках предоперационного лечения в связи с более низкой вероятностью достижения полного клинического ответа [9–12]. Частота достижения полного клинического ответа при рРПК до конца не изучена, данные ограничены небольшими сериями клинических наблюдений [13–15].

Дефицит доказательных данных в научной литературе делает актуальным дальнейшее изучение данного заболевания.

Цель нашего исследования — сравнение эффективности проведения ХЛТ при рРПК, аденокарциноме прямой кишки и пРАК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наша работа основана на анализе базы данных медицинских записей пациентов с кодом МКБ-Х С20 и МКБ-О 8070/3, 8070/3.1, 80703 за 2010–2022 гг., полученных из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Мы провели ретроспективный анализ медицинских записей и включили в исследуемую группу всех пациентов с гистологически верифицированным рРПК, проведенной химиолучевой терапией (ХЛТ) на первом этапе. Из исследования исключали пациентов с наличием первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗНО) и отдаленных метастазов (M1). Из исследуемой группы рРПК также исключали пациентов с локализацией опухоли в пределах 5 см от ануктанной линии, чтобы не допустить ошибочного включения пРАК.

Методом псевдорандомизации 1:2 из проспективно поддерживаемой базы данных мы выбрали группы сравнения пациентов с метастатической аденокарциномой прямой кишки, получавших предоперационную ХЛТ, и с пРАК, которым на первом этапе проводилась ХЛТ. Пациентов подбирали с помощью многофакторного анализа с использованием логистической регрессии с включением в модель таких характеристик, как пол, возраст, степень дифференцировки опухоли, максимальный размер опухоли, наличие пораженных регионарных лимфатических узлов. Допускалась погрешность значений отношения рисков (ОР) в 5% для сопоставления.

Для исключения метастатического поражения всем пациентам выполняли КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, для локорегионарного стадирования — МРТ малого таза. Всем пациентам с рРПК и пРАК проводилась 3D-конформная лучевая терапия (3D-CRT) с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 52–58 Гр (в зависимости от стадии по критерию T) или модулированная по интен-

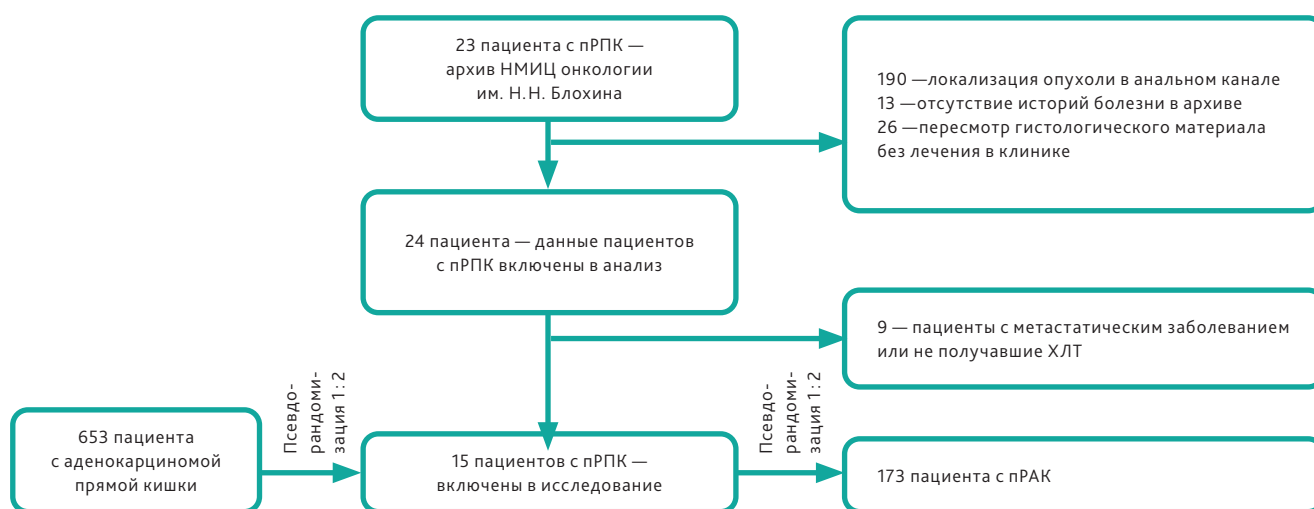
сивности лучевая терапия (IMRT). На фоне лучевой терапии проводили химиотерапию фторпиримидинами — капецитабином 825 мг/м² 2 раза в сутки внутрь в дни лучевой терапии с возможным добавлением митомицина в 1 день 12 мг/м² внутривенно. В группе аденокарциномы проводили аналогичный курс ХЛТ, но до СОД 50–52 Гр и без использования митомицина. В группе пРАК операцию проводили только при наличии остаточной опухоли через 6 месяцев после ХЛТ или при рецидиве заболевания. В группе аденокарциномы операцию проводили через 8–14 недель после ХЛТ. В группе рРПК решение о проведении операции принималось индивидуально и не было стандартизовано. При хирургическом вмешательстве соблюдались принципы тотальной мезоректумэктомии, лимфоузлы удаляли от основания нижней брыжеечной артерии, тазовая лимфодиссекция не проводилась. Выполнение сфинктеросохраняющих операций оставалось на усмотрение хирурга.

Основными оцениваемыми параметрами были 3-летняя общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость, частота полного клинического ответа через 6 месяцев и частота полного клинического или морфологического ответа. Также мы оценивали частоту развития рецидивов, возникновения метастазов, проведения операции в разных группах.

Статистический анализ материала проводили с помощью программы SPSS (IBM SPSS Statistics 23). Качественные критерии сравнивали с помощью χ -square-test. ОВ и БРВ оценивали методом Kaplan-Meier от даты начала лечения пациента. ОВ рассчитывали от даты начала лечения до даты смерти или даты последнего наблюдения пациента, БРВ — от даты начала лечения до даты прогрессирования, даты смерти или даты последнего наблюдения пациента. Различия в выживаемости оценивали методом log-rank-test. Медиану наблюдения оценивали обратным методом Kaplan-Meier.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В архиве по нашему запросу было идентифицировано 253 медицинские записи пациентов с рРПК. Из них были исключены 190 записей в связи с локализацией опухоли в анальном канале, 13 историй болезни отсутствовали в архиве, 26 были исключены, так как являлись записями по поводу пересмотра гистологических препаратов из других учреждений. Еще 9 записей мы исключили в связи с выявлением метастатического поражения или отсутствием проведения ХЛТ. В анализ были включены данные 15 пациентов с рРПК. В проспективно поддерживаемой базе данных пациентов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период с 2010 по 2018 гг. мы идентифицировали 653 медицинские записи пациентов с аденокарциномой прямой кишки, получавших ХЛТ, из которых в результате псевдорандомизации исключили 623 пациента. Также за период с 2013 по 2020 гг. в проспективно поддерживаемой базе данных было идентифицировано 173 пациентов пРАК, из которых 143 были исключены после псевдорандо-



Пол, возраст, степень дифференцировки опухоли, максимальный размер лимфоузла, наличие лимфоузлов в мезоректуме, наличие тазовых метастазов

Рисунок 1. Блок-схема отбора медицинских записей пациентов для исследования.

Figure 1. Flowchart for selecting patient medical records for the study

мизации. Процесс набора пациентов в группы схематично представлен на рисунке 1.

Мы включили в исследуемую группу 15 пациентов с пРПК. Методом псевдорандомизации 1:2 были отобраны группы сравнения пациентов с аденокарциномой прямой кишки и пРАК (табл. 1).

Как следует из таблицы 1, благодаря использованию псевдорандомизации, удалось подобрать сопоставимые

исследуемые группы, достоверных различий по основным клиническим характеристикам не отмечено.

Были зафиксированы достоверные различия в частоте достижения полного клинического ответа между группами. Он был достигнут у 7 (46,7%) пациентов в группе пРПК по сравнению с 3 (10,0%) — в группе аденокарциномы прямой кишки ($p = 0,005$) и с 24 (80,0%) — в группе пРАК ($p = 0,005$). Полный клинический или морфологи-

Таблица 1. Сравнение основных клинических параметров пациентов.

Table 1. Comparison of basic clinical parameters of patients

Категория	Группа пРПК N = 15 (100%)		Группа аденокарциномы прямой кишки N = 30 (100%)		Группа пРАК N = 30 (100%)		P
	N	%	N	%	N	%	
Количество пациентов	15	100	30	100	30	100	1,00
Пол							
женский	14	93,3	25	83,3	26	86,7	0,649
мужской	1	6,7	5	16,7	4	13,3	
Возраст							
< 50 лет	1	6,7	3	10,0	2	6,7	0,873
> 50 лет	14	93,3	27	90,0	28	93,3	
Размеры опухоли							
3–5 см	10	66,7	18	60,0	20	66,7	0,533
5–7 см	4	26,7	9	30,0	10	33,3	
7–10 см	1	6,7	3	10,0	0	0	
Степень гистологической дифференцировки опухоли							
низкодифференцированная	7	46,7	12	40,0	13	43,3	0,909
умереннодифференцированная	8	53,3	18	60,0	17	56,7	
Стадия N							
cN0	7	46,7	15	50,0	13	43,3	0,875
cN1, cN2	8	53,3	15	50,0	17	56,7	

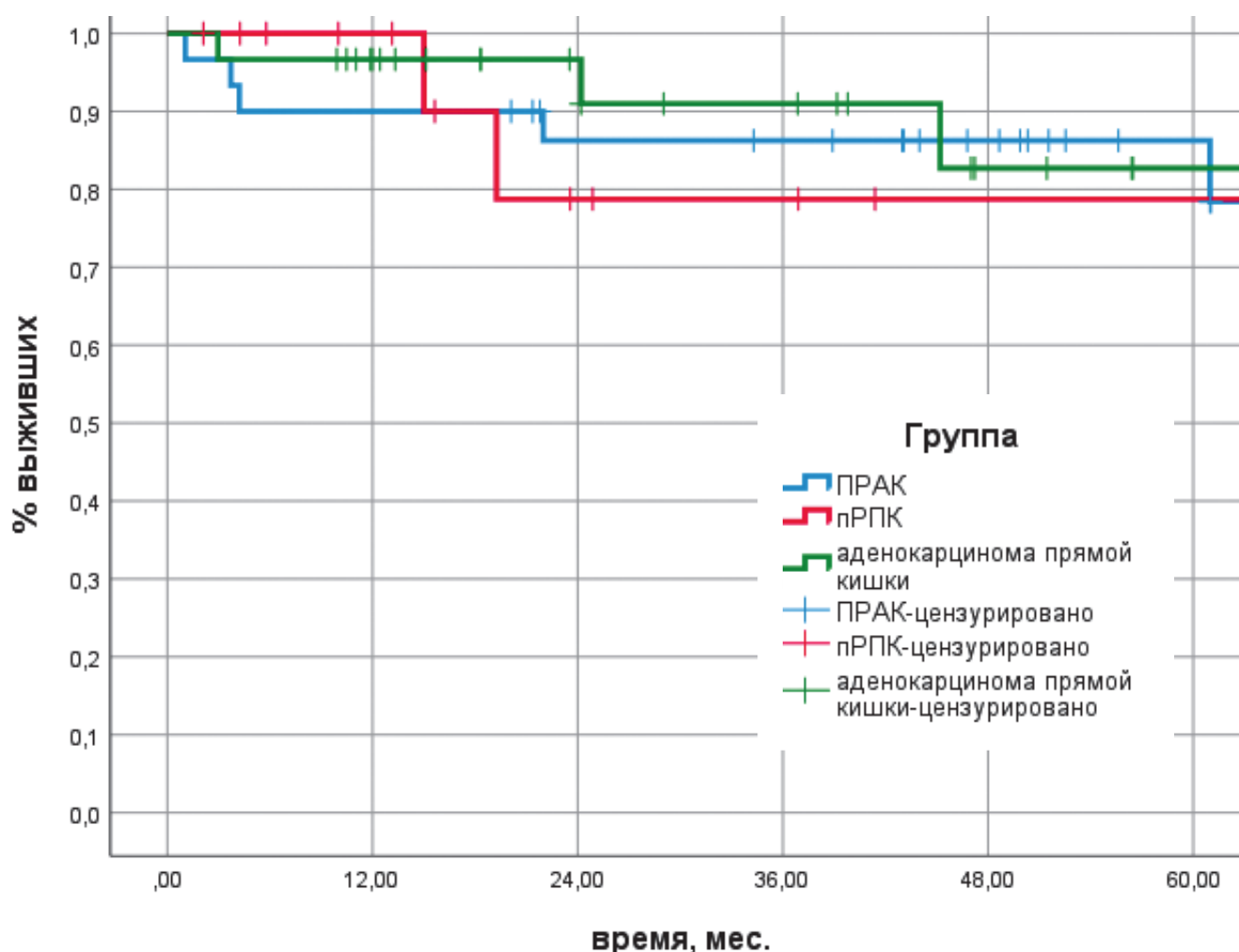


Рисунок 2. Кривые общей выживаемости (ОВ) Каплана–Майера. Синей линией обозначена группа ПРАК, зеленой — группа аденокарциномы прямой кишки, красной — РРПК.

Figure 2. Kaplan-Meier overall survival (OS) curves. The blue line indicates the aSCC group, the green line indicates the rectal adenocarcinoma group, and the red line indicates rSCC

ческий ответ на лечение достигнут у 7 (46,7%) в группе РРПК, 7 (23,7%) в группе аденокарциномы прямой кишки и 24 (80,0%) в группе ПРАК ($p < 0,001$). Частота выполнения операций в группе аденокарциномы прямой кишки составила 90% (27 пациентов), при этом сфинктеросохраняющие операции были выполнены у 13 (48,2%) пациентов. В группе ПРАК хирургические вмешательства проводились у 2 (6,7%) больных, все операции в этой группе пациентов представляли собой брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки. При РРПК только у 4 (26,6%) пациентов выполнялись операции, из которых сфинктеросохраняющими были 2. У прооперированных пациентов оценивали частоту достижения полного морфологического ответа. В группе аденокарциномы он был достигнут в 4 (14,8%) случаях. В группе РРПК лечебный патоморфоз 4 степени по шкале Dworak был зарегистрирован у 1 (25,0%) из 4 прооперированных пациентов.

Рецидив развился у 4 (26,7%) пациентов с РРПК по сравнению с 2 (6,7%) пациентами с ПРАК ($p = 0,063$)

и с 3 (10,0%) пациентами с аденокарциномой прямой кишки ($p = 0,146$). Между группами ПРАК и аденокарциномы также не было зарегистрировано достоверных различий по показателю рецидивирования ($p = 0,640$).

Частота возникновения метастазов при РРПК составила 26,7% (4 пациента), при аденокарциноме — 26,7% (8 пациентов) ($p > 0,99$). В группе ПРАК отдаленные метастазы развились у 3,3% (1 пациент), что достоверно отличается от показателей в группе РРПК ($p = 0,019$). Кроме того, были зафиксированы достоверные различия между группами ПРАК и аденокарциномы по показателю метастазирования ($p = 0,011$).

Медиана наблюдения составила 44 месяца. Трехлетняя ОВ в группе РРПК составила 78,8% по сравнению с группой аденокарциномы — 91% ($p = 0,675$) и с группой ПРАК — 86,3% ($p = 0,953$). Трехлетняя ОВ в группах аденокарциномы прямой кишки и ПРАК также не имела достоверных различий ($p = 0,996$). Данные представлены на рисунке 2. Трехлетняя БРВ составила 34,7% при РРПК

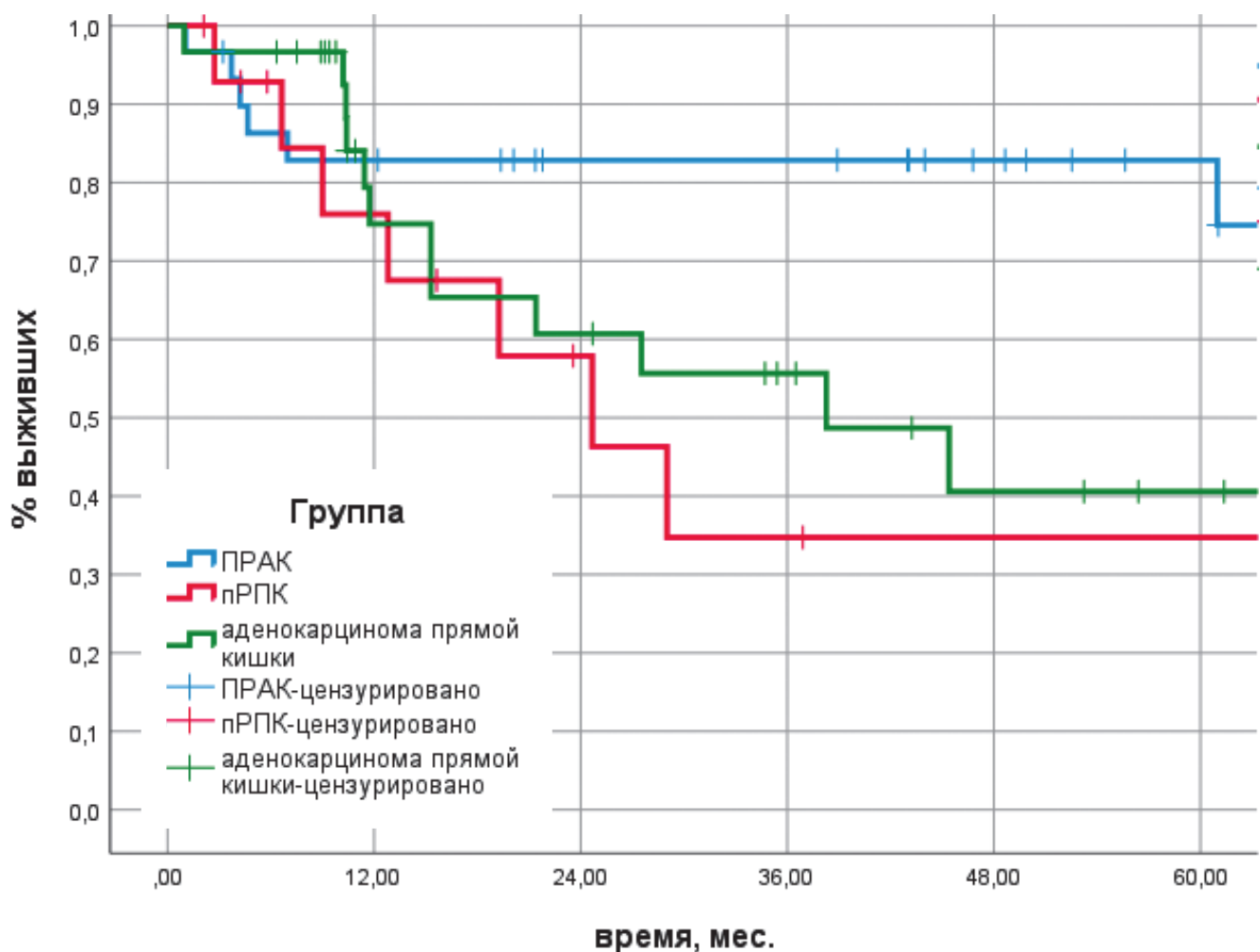


Рисунок 3. Кривые безрецидивной выживаемости (БРВ) Каплана–Майера. Синей линией обозначена группа ПРАК, зеленой — группа аденокарциномы прямой кишки, красной — группа пРПК

Figure 3. Kaplan-Meier disease-free survival (RFS) curves. The blue line indicates the aSCC group, the green line the rectal adenocarcinoma group, and the red line the rSCC group

по сравнению с 55,6% при аденокарциноме ($p = 0,504$) и 82,9% — при ПРАК ($p = 0,031$). Различия в группах ПРАК и аденокарциномы по показателю трехлетней БРВ были достоверны ($p = 0,041$). Оценка БРВ представлена на рисунке 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании нами проводился анализ эффективности проведения ХЛТ при таком редком онкологическом заболевании, как пРПК, в сравнении с аденокарциномой прямой кишки и ПРАК. Не считая исследования Loganadane G. с соавт. 2016 года [16], в которое было включено 23 пациента, наша работа — наиболее крупное одноцентровое исследование пациентов пРПК, получавших ХЛТ.

Попарно сравнив показатели пациентов из разных групп, мы не получили достоверных различий 3-лет-

ней ОВ ($p = 0,675$; $p = 0,953$; $p = 0,996$). Однако различия 3-летней БРВ в группах пРПК и ПРАК были достоверны ($p = 0,031$): при ПРАК 3-летняя БРВ достигалась в 82,9% случаев в сравнении с 34,7% при пРПК. Отличные данные были получены в исследованиях других авторов: 3-летняя БРВ при пРПК варьировала от 72% до 100% [6,17,18]. Отмеченные различия могут объясняться тем, что другие авторы не исключали в своих исследованиях пациентов пРПК с локализацией в пределах 5 см от анаокутанной линии. Возможно, более высокая локализация пРПК связана с более низкой вероятностью полного клинического ответа и, соответственно, более высокой частотой прогрессирования. Другим возможным объяснением является то, что ряд авторов не рассматривали хирургическое лечение после ХЛТ как событие для БРВ [16,17]. Мы, напротив, все случаи наличия остаточной опухоли в срок более 6 месяцев после ХЛТ рассценивали как рецидив, по аналогии с принципами оценки эффекта при ПРАК.

В нашем исследовании прогнозируемая 5-летняя ОВ при пРПК составила 78,8%, без достоверных различий с другими группами. У других авторов показатели 5-летней ОВ у пациентов с пРПК после проведения ХЛТ варьировали от 81,0% до 100% [6,16,17]. Схожее с нашим исследование было проведено N. Malakhov с соавт. Автор на основании данных 21587 пациентов с аденокарциномой и 640 пациентов с пРПК из популяционного регистра показал, что 5-летняя ОВ при аденокарциноме прямой кишки и при пРПК составила 61,6% и 56,1%, соответственно ($p < 0,001$) [18]. В нашем исследовании тенденция к более низким показателям ОВ и БРВ в группе пРПК по сравнению с аденокарциномой не достигла статистически достоверных значений, возможно, в связи со значительно меньшей численностью исследуемых групп.

Мы продемонстрировали, что значительно чаще полный клинический ответ через 6 месяцев наблюдался при пРАК (в 80% случаев), реже — при пРПК (в 46,7%), и только в 10,0% — при аденокарциноме ($p = 0,005$). В этой связи можно предположить, что рутинное ожидание не менее 6 месяцев после завершения ХЛТ при пРПК может быть нецелесообразным из-за более низкой вероятности достижения полного клинического ответа в сравнении с пРАК. У больных пРПК следует более осторожно подходить к использованию активной выжидательной тактики. Наши результаты подтверждаются другими сообщениями в мировой литературе: в работе Erin J. Song et al. показано, что частота достижения полного клинического ответа после ХЛТ при пРПК достигает 40,0%, что сопоставимо с полученными нами данными [19]. О более частом достижении полного клинического ответа сообщается в работах G. Loganadane et al и Péron J et al.: частота полного ответа после ХЛТ у пациентов с пРПК составила 83% и 63,6%, соответственно [16,20]. Согласно крупнейшему систематическому обзору G. Guerra et al., в котором было проанализировано 63 статьи по данной теме, 79 пациентов получали радикальные курсы ХЛТ, при этом полный клинический ответ наблюдался только у 48 (60,8%) пациентов. Данный показатель не имел тенденции к улучшению среди тех, кто получал лечение в более поздний временной промежуток (после 2015 года): у этих пациентов полный клинический ответ достигался у 14 (63,63%) из 22 пациентов с пРПК. Среди остальных 8 пациентов, которым была проведена операция, у 5 (62,5%) больных был зафиксирован полный морфологический ответ [4], что отличается от полученных нами данных: в проанализированной нами подгруппе прооперированных пациентов с пРПК частота достижения полного морфологического ответа составила 25% (1 пациент). Такие различия в результатах могут быть связаны с тем, что в нашем исследовании хирургическое вмешательство проводилось всего у 4 пациентов с пРПК, и анализ такого малого числа больных может быть непонятным.

По данным, полученным в нашей работе, местный рецидив развился только у 4 (26,7%) пациентов с пРПК. Однако в исследовании Erin J. Song et al., где 5 больных с пРПК получали ХЛТ, у 3 (60,0%) из них развился локальный рецидив [19]. Согласно обзору G. Guerra et al., частота

местных рецидивов и отдаленных метастазов составила 25% [4]. У нас этот показатель составил 40,0% (6 пациентов).

В нашем исследовании частота выполнения операций в группе пациентов с пРПК составила 26,6% (4 пациента). Аналогичные результаты были получены в работе S. Rasheed et al., в которой при анализе группы из 6 больных пРПК было показано, что хирургическое вмешательство проводилось только двоим (33,3%) [13]. В исследовании J. Clark et al. операцию проводили только в 1 случае (14,3%) из 7, что сопоставимо с нашими результатами [14]. Это свидетельствует о лучшем ответе пРПК на ХЛТ в сравнении с аденокарциномой прямой кишки, при которой, по данным нашего исследования, операция проводилась в 90% случаев, при этом стоит отметить, что хирургическое вмешательство было органосохраняющим только у 48,15% больных с аденокарциномой. Однако стоит отметить, что в нашей работе частота выполнения оперативных вмешательств при пРАК составила всего 6,7%, что позволяет предположить лучший ответ на ХЛТ в группе пРАК в сравнении с пРПК.

Преимуществом нашего исследования является то, что, несмотря на редкость пРПК, нам удалось провести оценку отдаленных результатов лечения в сравнении с более часто встречающимися заболеваниями — аденокарциномой прямой кишки и пРАК. Наша статья — первая, в которой представлено сравнение клинического течения близких по происхождению заболеваний. Полученные результаты могут быть использованы для создания оптимальной тактики лечения пРПК.

Наша работа имеет и некоторые недостатки. С учётом редкости заболевания, потребовался поиск в архиве глубиной в 20 лет. Стоит обратить внимание на то, что пациенты, получавшие лечение в более ранние годы, могли иметь худший прогноз в сравнении с больными, лечившимися в последние годы, в связи с постоянным совершенствованием технического оборудования и методик ЛТ.

ВЫВОДЫ

В исследовании нам удалось получить клинически значимые выводы о сравнительной эффективности проведения ХЛТ у пациентов с пРПК, пРАК и аденокарциномой прямой кишки. Высокая частота достижения полного клинического ответа предполагает, что следует рассмотреть применение ХЛТ в качестве основного метода лечения пациентов с данным заболеванием. Однако значительно более низкая частота достижения полных клинических ответов по сравнению с пРАК говорит о необходимости тщательного мониторинга пациентов, у которых планируется активное динамическое наблюдение после ХЛТ. Представленные нами данные могут быть использованы при создании стандартов лечения пациентов с пРПК. Однако дальнейшее изучение оценки эффективности ХЛТ при пРПК в более крупных сериях наблюдений является необходимым условием для улучшения результатов лечения пациентов с пРПК.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dyson T., Draganov P.V. Squamous cell cancer of the rectum. *World J Gastroenterol* 2009;15(35):4380–6. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4380>
2. Raiford T. Epitheliomata of the lower rectum and anus. *Surg Gynecol Obstet* 1933;57:21-35
3. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Орел Н.Ф. и соавт. Успешное лечение больной плоскоклеточным раком прямой кишки. Клиническое наблюдение. Тазовая хирургия и онкология 2015;5(1):54–58
Barsukov Y.A., Tkachev S.I., Orel N.F. et al. Successful treatment of squamous-cell rectal cancer: a case report. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2015;5(1):54–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2015-1-54-58>
4. Guerra G.R., Kong C.H., Warriar S.K. et al. Primary squamous cell carcinoma of the rectum: An update and implications for treatment. *World J Gastrointest Surg* 2016;8(3):252–65. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v8.i3.252>
5. Vyas N., Ahmad S., Bhuiyan K. et al. Primary squamous cell carcinoma of the rectum: a case report and literature review. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2016;6(3):31708. <https://doi.org/10.3402/jchimp.v6.31708>
6. Sturgeon J.D., Crane C.H., Krishnan S. et al. Definitive Chemoradiation for Squamous Cell Carcinoma of the Rectum. *Am J Clin Oncol* 2017;40(2):163–166. <https://doi.org/10.1097/COC.000000000000126>
7. Гордеев С. С., Бесова Н. С., Глебовская В.В. и соавт. Практические рекомендации по лечению рака анального канала и кожи перианальной области. Злокачественные опухоли 2021;11(3s2):24
Gordeev S.S., Besova N.S., Glebovskaya V.V. et al. Practical recommendations for the treatment of cancer of the anal canal and skin of the perianal area. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2021;11(3s2):24. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-24>
8. Pessia B., Romano L., Giuliani A., et al. Squamous cell anal cancer: Management and therapeutic options. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;55:36-46. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.04.016>
9. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M. et al. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(10):1139–1167. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0051>
10. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29 (Suppl 4.): iv263. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy161>
11. Абдужаппаров А.С., Ткачев С.И., Алиев В.А. и соавт. Результаты неoadъювантной химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком прямой кишки. Сравнительная эффективность режимов гипофракционирования и классического фракционирования. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(2):19–27
Abdujapparov A.S., Tkachev S.I., Aliev V.A. et al. Results of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. Comparative efficiency of hypofractionation and classical fractionation schedules. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2020;10(2):19–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2020-10-2-19-27>
12. Дудаев З.А., Худоев Дж.Х., Мамедли З.З. и соавт. Тактика “watch and wait” (активное динамическое наблюдение) в лечении больных раком прямой кишки с клиническим полным ответом. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(1):35–40
Dudaev Z.A., Khudoerov Dzh.Kh., Mamedli Z.Z. et al. “Watch and wait” strategy (active dynamic follow-up) in the management of rectal cancer patients with a complete clinical response. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2022;12(1):35–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-1-35-40>
13. Rasheed S., Yap T., Zia A. et al. Chemo-radiotherapy: an alternative to surgery for squamous cell carcinoma of the rectum--report of six patients and literature review. *Colorectal Dis* 2009;11(2):191–7. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01560.x>
14. Clark J., Cleator S., Goldin R. et al. Treatment of primary rectal squamous cell carcinoma by primary chemoradiotherapy: should surgery still be considered a standard of care? *Eur J Cancer* 2008;44(16):2340–3. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.07.004>
15. Brammer R.D., Taniere P., Radley S. Metachronous squamous-cell carcinoma of the colon and treatment of rectal squamous carcinoma with chemoradiotherapy. *Colorectal Dis* 2009;11(2):219–20. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01577.x>
16. Loganadane G., Servagi-Vernat S., Schernberg A. et al. Chemoradiation in rectal squamous cell carcinoma: Bi-institutional case series. *Eur J Cancer* 2016;58:83-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.005>
17. Nahas C.S., Shia J., Joseph R. et al. Squamous-cell carcinoma of the rectum: a rare but curable tumor. *Dis Colon Rectum* 2007;50(9):1393–400. <https://doi.org/10.1007/s10350-007-0256-z>
18. Malakhov N., Kim J.K., Adedoyin P. et al. Patterns of Care and Outcomes of Low-Lying Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Rectum. *J Gastrointest Cancer* 2022;53(1):105–112. <https://doi.org/10.1007/s12029-020-00552-3>
19. Song E.J., Jacobs C. D., Palta M. et al. Evaluating treatment protocols for rectal squamous cell carcinomas: the Duke experience and literature. *J Gastrointest Oncol* 2020;11(2):242–249. <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.11.02>

20. Peron J., Bylicki O., Laude C. et al. Nonoperative management of squamous-cell carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2015;58(1):60–4. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000218>

Вклад авторов

Я.В. Беленькая: сбор данных, статистический анализ, написание текста статьи, поиск литературы;
С.С. Гордеев: разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация результатов, написание текста статьи;
В.С. Мышляков: сбор данных;
Д.В. Кузьмичев: сбор данных, разработка концепции и дизайна исследования;
З.З. Мамедли: разработка концепции и дизайна исследования.

ORCID авторов

Яна Владимировна Беленькая
<https://orcid.org/0000-0003-2163-1752>
Сергей Сергеевич Гордеев
<https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>
Вадим Сергеевич Мышляков
<https://orcid.org/0000-0003-3378-1088>
Заман Заурович Мамедли
<https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 22.10.2023,
прошла рецензирование 23.11.2023,
принята в печать 30.12.2023

Authors' contribution

Ya. V. Belenkaya: data collection, statistical analysis, article writing, literature search;
S. S. Gordeev: developing the research concept and design, interpretation of research results, article writing;
V. S. Myshlyakov: data collection;
D. V. Kuzmichev: data collection, developing the research concept and design;
Z. Z. Mamedli: developing the research concept and design

ORCID of authors

Yana Vladimirovna Belenkaya
<https://orcid.org/0000-0003-2163-1752>
Sergey Sergeevich Gordeev
<https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>
Vadim Sergeevich Myshlyakov
<https://orcid.org/0000-0003-3378-1088>
Zaman Zaurovich Mamedli
<https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-39-46>

Профилактическая центральная шейная лимфодиссекция как этап в лечении папиллярного рака щитовидной железы

М.С. Тигров¹, Л.П. Яковлева¹, М.А. Кропотов², С.С. Меньшикова¹¹ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23Контакты: Тигров Михаил Сергеевич tigrov.92@mail.ru

Актуальность: Вопрос о необходимости выполнения профилактической центральной шейной лимфодиссекции в лечении локализованных форм высокодифференцированного рака щитовидной железы остается открытым, так как дооперационное обследование не всегда позволяет достоверно определить наличие поражения регионарного лимфоколлектора VI группы.

Цель: Оценка частоты поражения центрального лимфатического коллектора шеи при клиническом N0–Nx по результатам морфологического исследования после выполнения превентивной центральной шейной лимфодиссекции.

Материалы и методы: Пациенты оперированы в период с 2016–2022 гг. по поводу папиллярного рака щитовидной железы — cT1–2N0–x. Соотношение мужчин и женщин — 11,5% (n = 34) и 88,5% (n = 261) соответственно. Из них в возрасте менее 55 лет — 40,7% (n = 120), более 55 лет — 59,3% (n = 175). Всем пациентам выполнено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии или гемитиреоидэктомии с центральной шейной лимфодиссекцией.

Результаты: В исследование включено 295 пациентов: cT1–247 (83,7%) и cT2–48 (16,3%). По результатам морфологического исследования у части пациентов отмечено изменение стадии опухолевого процесса: стадия pT1 установлена в 80,3% (n = 237), pT2 — в 9,2% (n = 27), pT3 — в 10,5% (n = 31). У 77 (26,1%) из 295 больных выявлены метастазы в лимфатических узлах центральной клетчатки шеи. Отмечена корреляция частоты метастазирования с размером первичной опухоли, соответствующей pT1 в 22,8% случаев (n = 54), pT2 — в 33,3% (n = 9), pT3 — 45,2% (n = 14). Транзиторная гипокальциемия была выявлена у 32% пациентов при pT1, 69% — при pT2 и у 84% — при pT3. У двух пациентов был отмечен односторонний транзиторный парез гортани.

Выводы: Проведенный анализ позволяет сказать, что выполнение профилактической центральной шейной лимфодиссекции при высокодифференцированном раке щитовидной железы является необходимым компонентом хирургического лечения, позволяющим повысить радикальность лечения с последующим снижением риска прогрессирования основного заболевания вследствие уточненного стадирования заболевания. В ходе исследования у 77 (26,1%) из 295 пациентов выявлены метастазы в лимфатических узлах центральной клетчатки шеи. Отмечена корреляция частоты метастазирования с размером первичной опухоли, а также зависимость количества пораженных лимфатических узлов от распространенности первичной опухоли. Частота послеоперационных осложнений, влияющих на качество жизни пациентов, приемлема. В период лечения отмечено 0,67% парезов гортани и 39% гипокальциемий легкой степени тяжести.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреоидэктомия, лимфодиссекция, папиллярный рак, высокодифференцированный рак щитовидной железы, гипопаратиреоз, возвратный гортанный нерв

Для цитирования: Тигров М. С., Яковлева Л. П., Кропотов М. А., Меньшикова С. С. Профилактическая центральная шейная лимфодиссекция как этап в лечении папиллярного рака щитовидной железы. Злокачественные опухоли 2024;14(1):39–46. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-39-46>

Preventive central neck lymph node dissection as a stage in the treatment of papillary thyroid cancer

M. S. Tigrov¹, L. P. Yakovleva¹, M. A. Kropotov², S. S. Menshikova¹¹ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

Relevance: The need of prophylactic cervical lymph node dissection for the detection of low grade thyroid cancer remains debatable since preoperative examination does not always allow determining the involvement of a group VI regional lymph collector.

Objective: to evaluate the frequency of group VI nodes involvement with clinical N0–Nx based on the results of a morphological examination after performing a preventive central neck lymph node dissection.

Materials and methods: the study included 295 patients who underwent surgery from 2016 to 2022 for papillary thyroid cancer with cT1–T2, N0–Nx. There were 11.5% of men included (n = 34) and 88.5% of women (n = 261). Of these, 40.7% (n = 120) were less than 55 years old. All patients underwent surgical treatment which included thyroidectomy or hemithyroidectomy with cervical lymph node dissection.

Results: The study included 295 patients with cT1 — 247 (83.7%) and cT2 — 48 (16.3%). Pathomorphological examination changed the T index in some patients: pT1 was found in 80.3% of cases (n = 237); pT2 — in 9.2% (n = 27); pT3 — in 10.5% (n = 31). Central neck lymph nodes involvement was detected in 77 (26.1%) out of 295 patients. There was a correlation between the frequency of metastases detection and the size of the primary tumor: 22.8% (n = 54) of metastases with pT1, 33.3% (n = 9) with pT2, and 45.2% (n = 14) with pT3. Transient hypocalcemia was found in 32% of patients with pT1, 69% with pT2, and 84% with pT3. Two patients had unilateral transient paresis of the larynx.

Conclusions: Our analysis demonstrates that the preventive central neck lymph node dissection in patients with low grade thyroid cancer is an important component of surgical treatment, which allows to improve the treatment results with a possible subsequent reduction in the risk of distant progression. In this study 77 (26.1%) of 295 patients had metastases in the lymph nodes of the central neck. The number of postoperative complications affecting the quality of life of patients was acceptable with 0.67% of paresis of the larynx and 39% of mild hypocalcemia.

Keywords: Thyroid gland, thyroidectomy, lymph node dissection, papillary cancer, highly differentiated thyroid cancer, hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve

For citation: Tigrov M.S., Yakovleva L.P., Kropotov M.A., Menshikova S.S. Preventive central neck lymph node dissection as a stage in the treatment of papillary thyroid cancer. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(1):39–46. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-39-46>

Папиллярная аденокарцинома — самая распространенная форма рака щитовидной железы, медленно прогрессирующая, хорошо поддающаяся лечению, особенно при выявлении на ранних стадиях. Данный вид опухоли чаще встречается у женщин и течет более благоприятно — медленно развивается, длительно не дает регионарных и отдаленных метастазов. У мужчин, напротив, заболевание имеет более агрессивное течение [1,2].

Стандартом в лечении высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) является хирургическое лечение. Объем оперативного вмешательства зависит от многих факторов, таких как пол пациента, возраст, распространенность опухолевого процесса [3–5]. Наличие регионарных метастазов, их количество и размер значимо влияют на выживаемость, что и определяет необходимость контроля за состоянием регионарного лимфоколлектора. Большое значение имеет предоперационное инструментальное обследование: при помощи УЗИ щитовидной железы определяется размер опухолевого узла, отношение его к капсуле, что в совокупности определяет объем операции. Немаловажной остается оценка состояния регионарной клетчатки VI уровня и для определения необходимости выполнения центральной шейной лимфодиссекции (ЦШЛД). Согласно данным клинических рекомендаций Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 2020 года по лечению дифференцированного рака щитовидной железы, при распространенности первичной опухоли от T3 и более удаление централь-

ной клетчатки является обязательным этапом операции [6]. Для более ранних стадий вопрос выполнения ЦШЛД не является обязательным и, по мнению многих авторов, является вопросом выбора хирурга. В то же время, трудность дооперационного выявления метастазов обусловлена недостаточной диагностической эффективностью предоперационных исследований. Основным методом определения наличия пара- и претрахеальных метастазов является ультразвуковая диагностика, однако данный метод демонстрирует большое количество ложно отрицательных результатов [7,8]. Вторым методом является компьютерная томография (КТ). Характеристики обоих методов для выявления метастазов в лимфатические узлы центральной клетчатки шеи были подробно проанализированы Seo Ki Kim в 2017 г. В его исследовании КТ показала значительно более высокую чувствительность (39% против 28%) и точность (66% против 63%), чем УЗИ. Кроме того, комбинированное применение УЗИ и КТ имело более высокую чувствительность (48% против 28%) и точность (69% против 63%), чем только УЗИ. Тем не менее, эти показатели эффективности не всегда являются достаточными для принятия решения об объеме операции [9].

Hengqiang Zhao с соавторами (2019 г.) представили мета-анализ по определению чувствительности ультразвуковой диагностики в отношении определения метастазов в центральной клетчатке шеи. На большом клиническом материале, который представлен практически 3 тысячами пациентов, в 48% случаев после патоморфологического

исследования операционного материала были обнаружены метастазы папиллярного рака, что являлось подтверждением низкой эффективности УЗИ в отношении выявления метастазов VI–VII групп на дооперационном этапе обследования [10].

Учитывая тот факт, что дооперационная диагностика является далеко не всегда точной, то выполнение профилактической центральной шейной лимфодиссекции (ПЦШЛД) может повлиять на стадирование процесса и определение дальнейшей тактики ведения пациента. Наличие метастазов в клетчатке шеи является одним из важных факторов риска прогрессирования заболевания, что приводит к переходу пациента в группы высокого и промежуточного риска развития рецидива согласно рекомендациям Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association, ATA) 2015 г., что ведет за собой необходимость проведения радиоiodтерапии в послеоперационном периоде. Безусловно, для определения стратификации риска прогрессирования необходимо иметь представление о количественном и качественном поражении л/узлов. Но в данной ситуации низкая эффективность дооперационной диагностики детерминирует необходимость интраоперационного подтверждения факторов прогноза заболевания. В связи с этим мы считаем, что обсуждение вопроса о профилактической центральной шейной лимфодиссекции является актуальным.

Van Velsen с соавторами говорят о том, что у 14% пациентов, имеющих низкий риск прогрессирования после первичного лечения, в среднем через 47 месяцев реализуется рецидив в регионарном лимфоколлекторе [11]. При стратификации риска как промежуточный или высокий частота рецидивов достигает 35% в более ранние сроки — 22 месяца. При высококодифференцированном раке щитовидной железы эти показатели можно считать достаточно значимыми, тем более, что основным методом радикального лечения данного вида опухоли — хирургический, а повторные операции на шее всегда связаны с повышенным риском хирургических осложнений. Это также является аргументом для принятия решения о выполнении профилактической ЦШЛД, как метода, который позволяет детально стадировать заболевание и стратифицировать факторы риска.

Jong-Lyer Roh с соавторами на анализе 184 пациентов, оперированных по поводу высококодифференцированного рака щитовидной железы с размером опухоли ≥ 1 см и наличием экстращитовидного распространения, выявили наличие регионарных метастазов в центральной клетчатке шеи с ипсилатеральной стороны в 42,9%. В то же время ипсилатеральное метастазирование является предиктором контралатеральных метастазов (9,8%). На основании проведенного исследования авторы говорят о необходимости более широкого выполнения профилактической центральной шейной лимфодиссекции при высококодифференцированном раке щитовидной железы [12].

Yang Jie Wu с соавторами отмечают, что ипсилатеральные метастазы в центральной клетчатке шеи выявляются у 34,2% пациентов и при этом напрямую коррелируют с размером опухоли (≥ 1 см), экстращитовидным распро-

странением и молодым возрастом пациентов (молже 45 лет) [13]. На основании своих исследований авторы также говорят о том, что выполнение профилактической центральной шейной лимфодиссекции у данной категории пациентов может быть эффективным методом лечения.

Bon Seok Koo с соавторами приводят данные об анализе 111 пациентов, которым была выполнена тиреоидэктомия с ЦШЛД при клинически негативных л/узлах клетчатки шеи. В данном исследовании была выявлена прямая корреляция между наличием ипсилатеральных метастазов и размером опухоли ≥ 1 см, присутствием лимфоваскулярной инвазии и мужским полом. При этом авторы отмечают, что наличие билатеральных метастазов в центральной клетчатке шеи было выявлено в 50% наблюдений, а ипсилатеральное поражение выявлено у 43,3%. Факт ипсилатерального поражения является независимым предиктором двустороннего поражения лимфоколлектора центральной клетчатки шеи. На основании этих данных авторы также высказывают мнение о возможной эффективности выполнения профилактической ипсилатеральной центральной шейной лимфодиссекции при унилатеральном расположении узла в щитовидной железе размером равном или более 1 см. При наличии ипсилатерального поражения необходимо выполнение билатеральной ЦШЛД [14].

Zhi Li и соавторы из медицинского колледжа Tongji провели анализ лечения 457 пациентов с ВДРЩЖ, которым была выполнена профилактическая центральная шейная лимфодиссекция с тиреоидэктомией. По результатам гистологического исследования в 59,1% было обнаружено метастазирование в лимфатические узлы VI уровня клетчатки шеи с ипсилатеральной стороны, а из них в 42,2% выявлено двустороннее метастазирование. Примечательно, что частота метастазирования коррелирует с размером опухоли: при узле менее 1 см метастазирование в центральную клетчатку шеи наблюдалось в 23,4%, а равном или более 1 см увеличивалось до 39,2% [15].

Brian M Sadowski с соавторами отмечают, что отказ от выполнения превентивной центральной шейной лимфодиссекции может быть причиной реализации метастатического роста в узлах центральной клетчатки шеи с необходимостью хирургического лечения, что, как известно, сопряжено с техническими трудностями и высоким риском травматизации возвратных нервов; в группу сравнения вошло 326 пациентов. При анализе 310 пациентов авторы выявили наличие метастазирования в ЦКШ у 46,7%. При этом авторы отмечают, что выполнение профилактической ЦШЛД, как с одной стороны, так и с двух не повышают частоту повреждения возвратных нервов. В то же время при анализе реализации рецидива в центральной клетчатке шеи (636 пациентов) выявлено, что это произошло у 10 пациентов, из которых у 6 ЦШЛД не выполнялась [16].

Ряд специалистов говорят о том, что ЦШЛД может быть причиной повреждения возвратного гортанного нерва и послеоперационной гипопаратиреоза, без улучшения локорегионарного контроля над заболеванием, что исключает необходимость выполнения ЦШЛД в рутинной практике [17,18].

Повреждение возвратного гортанного нерва возможно при выделении клетчатки шеи VI и VII уровней в связи с его топографо-анатомическим расположением. Большой риск травматизации возникает в случае билатерального удаления центральной клетчатки шеи. Также если рассматривать возможные послеоперационные осложнения, то немаловажным является вопрос развития послеоперационной гипокальциемии. Механизма развития данного осложнения два: ишемизация паращитовидных желез либо удаление их вместе с центральной клетчаткой.

В этой связи интересным, на наш взгляд, является исследование, проведенное Raul Alvarado с соавторами, в котором анализируются хирургические результаты выполнения профилактической ЦШЛД при первичной операции и отсроченное выполнение ЦШЛД как с профилактической, так и с лечебной целью. В задачи авторов входило изучение частоты метастазирования и количество хирургических осложнений. При сравнении первичной ЦШЛД и отсроченной ЦШЛД поражение центрального лимфоколлектора шеи было выявлено в 64% и 61% наблюдений соответственно. Временная гипокальциемия зафиксирована в 12% и 9% случаев соответственно, стойкий гипопаратиреоз выявлен в 1,8% и 0% наблюдений, парез возвратного нерва — в 3% и 4% соответственно, а паралич возвратного нерва — в 0,6% и 0%. Количество инфекционных осложнений было несколько выше при отсроченных операциях — 0,6% и 4,3%. В целом, авторы говорят о том, что центральная шейная лимфодиссекция может быть выполнена как при первичной хирургической интервенции, так и отсроченно при наличии морфологических неблагоприятных факторов после выполнения тиреоидэктомии без увеличения количества хирургических осложнений [19].

Аналогичное исследование было проведено Wen T Shen с соавторами, в котором исследователи приводят данные о том, что транзиторная осиплость выявлена в 4,8% и 4,7% при первичной и отсроченной ЦШЛД, перманентная осиплость (паралич возвратного нерва) состоялась у 2,6% и 1,9% пациентов, стойкий гипопаратиреоз — у 0,5% и 0,9% пациентов соответственно [20,21]. Как видно из полученных данных, частота стойкого гипопаратиреоза и дисфункции возвратных нервов не высока.

В то же время, вопрос о превалировании рисков послеоперационных осложнений над рисками нерадикальности хирургического лечения в своем исследовании ставит Carolina Nylen и соавторы (2020 г.), являясь представителями медицинских университетов Австралии и Швеции. Ученые рассмотрели 426 случаев папиллярного рака T1–T2 с выполненной тиреоидэктомией с профилактической центральной шейной лимфодиссекцией. В 23% случаев были гистологически подтверждены регионарные метастазы. При исследовании течения послеоперационного периода в 1,5% случаев развилась постоянная форма гипокальциемии. Опираясь на полученные данные, ученые рекомендуют тщательно продумывать необходимость профилактической шейной лимфодиссекции при распространённости опухоли менее 4 см [22].

Похожее исследование, в которое было включено 337 пациентов, провел Ariel Shuchleib-Cung, в котором проанализировал развитие послеоперационного гипопаратиреоза (ПГПТ). Основными факторами в развитии ПГПТ являлось интраоперационное повреждение паращитовидных желез, необходимость в оставлении дренажей и длительность операции более 2,5 часов (12,7%). Однако при многофакторном анализе только документально подтвержденное повреждение паращитовидной железы оставалось значимо связанным с развитием послеоперационной гипокальциемии [23].

Суммируя вышесказанное, хотелось бы обратиться к исследованию, которое было проведено в виде системного обзора медицинской периодики по данному вопросу с использованием критериев, основанных на фактических данных. Исследователи сформулировали следующие пять рекомендаций: 1) некоторые данные свидетельствуют о преимуществах добавления профилактической ЦШЛД к тиреоидэктомии с точки зрения обеспечения контроля над заболеванием и четкого стадирования болезни; 2) применение ЦШЛД может уменьшить количество локальных рецидивов при высокодифференцированном раке щитовидной железы и улучшить выживаемость при конкретном заболевании; 3) добавление ЦШЛД к тиреоидэктомии может значительно снизить уровень сывороточного тиреоглобулина; 4) при выполнении ЦШЛД с тиреоидэктомией может наблюдаться более высокая частота постоянного гипопаратиреоза и непреднамеренного необратимого повреждения возвратных нервов, чем при одной только тиреоидэктомии; 5) повторная операция в центральном отделе шеи при рецидивирующем раке щитовидной железы может увеличить риск гипопаратиреоза и непреднамеренного повреждения нервов по сравнению с выполнением тиреоидэктомии с ЦШЛД или без нее. В конечном итоге, эти рекомендации поддерживают применение профилактической ЦШЛД при первичной операции по поводу папиллярного рака щитовидной железы в руках высококвалифицированных хирургов [24].

Исходя из этого, можно думать о том, что риск послеоперационных осложнений неоправданно завышен при должной квалификации хирурга, а развитие высоких технологий, направленных на предотвращение развития описанных выше осложнений, позволяет минимизировать риск их развития. Например, для профилактики повреждения околощитовидных желез и оценки их жизнеспособности разработано применение раствора индоцианина зеленого (ICG) [25] и применение инфракрасной флуоресцентной камеры (NIRF), которые действительно имеют право на существование. Эффективность данных методов сравнили ученые из Христианского медицинского колледжа Индии. Суть первого метода заключается в введении ICG внутривенно с последующей оценкой ангиограммы, второго — в визуальной оценке интенсивной флуоресценции паращитовидных желез. Среди 50 прооперированных пациентов в объеме тиреоидэктомии, в 73% случаев при помощи описанных выше методов были визуализированы околощитовидные железы [26].

Другим немаловажным аргументом за профилактическую лимфодиссекцию выступает высокий риск повреждения возвратных гортанных нервов при повторном оперативном вмешательстве в данной анатомической области. Макарыгин В. А. и соавторы (2016 г.) в своем обзоре литературы по поводу интраоперационного нейромониторинга гортанных нервов, приводят данные, что при первичных оперативных вмешательствах на щитовидной и околощитовидных железах приходится от 0,5% до 23% повреждения гортанных нервов, в то время как при повторном хирургическом лечении риск повреждения достигает 62% [27].

Учитывая данные о возможном увеличении количества послеоперационных осложнений, односторонняя центральная шейная лимфодиссекция представляется альтернативным подходом, исключающим выполнение двусторонней диссекции без должных на то оснований [28].

Отсутствие единства клиницистов в лечении высокодифференцированных форм рака и получаемые специалистами результаты приводят к выводу, что клиническое течение ПРЩЖ сопряжено с высоким риском метастазирования в центральную клетчатку шеи, и это обуславливает необходимость дальнейшего изучения целесообразности выполнения ПЦШЛД с оценкой непосредственных хирургических и онкологических результатов.

Исходя из вышеописанного, мы решили предоставить свой клинический опыт в лечении ВДРЩЖ с оценкой частоты поражения центрального лимфатического коллектора шеи при клиническом N0–Nx по результатам морфологического исследования после выполнения превентивной центральной шейной лимфодиссекции пациентам cT1–2.

Наше исследование включает 295 пациентов, оперированных в 2016–2022 гг. по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Из них опухоли, соответствовавшие cT1, выявлены у 247 пациентов (83,7%), cT2 — у 48 (16,3%). Всем пациентам на дооперационном этапе было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы

с оценкой её структуры, размера, наличия новообразований с классификацией последних по системе TI-RADS. Пациенты, включенные в исследование, имели клинические предикторы распространения опухоли за пределы щитовидной железы: опухоли располагались подкапсульно (рис. 1), примыкали к трахее (рис. 2) либо располагались по ходу возвратного гортанного нерва. Подозрительные узлы были пунктированы, и полученный материал стадирован по системе Bethesda.

В исследование включались пациенты, у которых узловые образования щитовидной железы по классификации Bethesda подходили под V и VI категории. Соотношение мужчин и женщин составило 11,5% (n = 34) и 88,5% (n = 261) соответственно. Из них в возрасте менее 55 лет пролечено 40,7% пациентов (n = 120), более 55 лет — 59,3% (n = 175).

Всем пациентам, участвовавшим в исследовании, выполнялось хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии с паратрахеальной шейной лимфодиссекцией со стороны поражения. Этот вид лимфодиссекции можно отнести к центральной лимфодиссекции. В ходе выполнения оперативного вмешательства удаляется жировая клетчатка с лимфатическими узлами, относящимися к VI группе, которая расположена латерально от трахеи, позади пораженной доли щитовидной железы до медиального контура общей сонной артерии. Нижним контуром является рукоятка грудины, верхним — линия, проведенная горизонтально в проекции перстневидного хряща. В ходе удаления клетчатки, важным аспектом является визуализация и сохранение анатомических структур, к которым относятся возвратный гортанный нерв и околощитовидные железы (рис. 3).

В послеоперационном периоде по данным морфологического исследования у части пациентов произошло изменение клинической стадии с T1–2 на T3. Таким образом, pT1 имели 80,3% больных (n = 237); pT2 — 9,2% (n = 27); pT3 — 10,5% (n = 31). У 77 (26,1%) из 295 пациентов выявлены метастазы в лимфатических узлах центральной клетчатки шеи, при pT1 частота поражения лимфати-

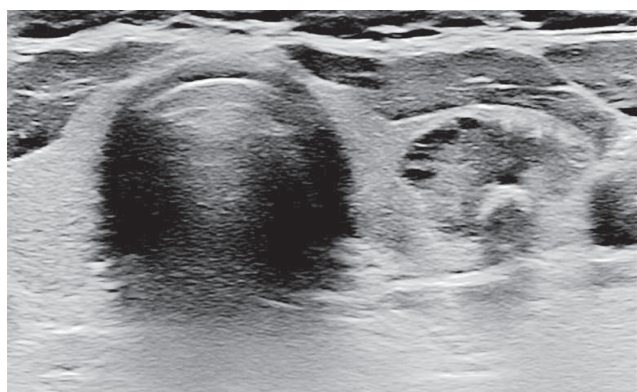


Рисунок 1. Ультразвуковая картина узлового образования щитовидной железы TI-RADS V, подкапсульное расположение

Figure 1. Ultrasound picture of a thyroid nodule TI-RADS V, subcapsular location

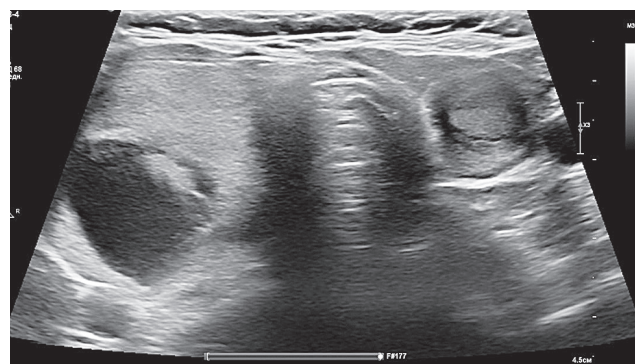


Рисунок 2. Ультразвуковая картина много узлового зоба (правая доля TI-RADS II, левая доля TI-RADS V); прилегание опухоли к трахее

Figure 2. Ultrasound picture of a multinodular goiter (right lobe TI-RADS II, left lobe TI-RADS V); attachment of the tumor to the trachea

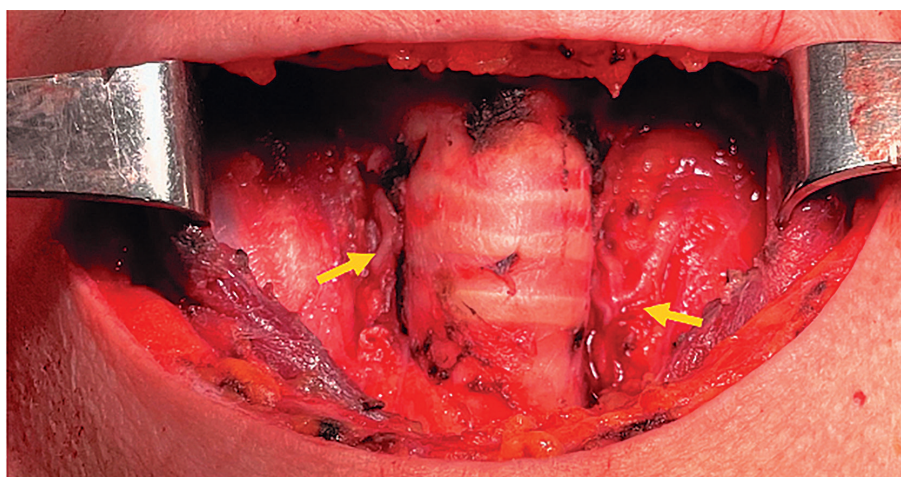


Рисунок 3. Вид операционной раны после выполненной тиреоидэктомии и ипсилатеральной паратрахеальной шейной лимфодиссекции (стрелками указаны возвратные гортанные нервы с обеих сторон)

Figure 3. View of the surgical wound after thyroidectomy and ipsilateral paratracheal cervical lymph node dissection (arrows indicate recurrent laryngeal nerves on both sides)

ческих узлов составила 22,8% ($n = 54$); при pT2 — 33,3% ($n = 9$); а при pT3 этот показатель возрастает до 45,2% ($n = 14$). При анализе количества пораженных лимфатических узлов было отмечено, что в случае опухоли T1 в удаленной паратрахеальной клетчатке определялось от 1 до 2 измененных лимфатических узлов, при T2 — от 1 до 7 и при T3 — от 2 до 12. На основании этого можно судить о зависимости количества метастазов в лимфатических узлах паратрахеальной клетчатки и распространенности первичной опухоли (рис. 4).

При проведении в раннем послеоперационном периоде лабораторных и инструментальных исследований, направленных на оценку функции околощитовидных желез и возвратных гортанных нервов у 116 (39%) пациентов, была выявлена гипокальциемия легкой степени тяжести, купирующаяся препаратами кальция в комбинации с препаратами витамина D. Функция околощитовидных желез была полностью восстановлена у всех пациентов в течение четырех месяцев после операции. При проведении послеоперационной ларингоскопии у 2 пациентов обнаружен односторонний парез гортани, что составило 0,67% среди общей группы (табл. 1).

Все пациенты после проведенного хирургического лечения получают заместительную гормональную терапию. Пациенты с диагностированными метастазами в лимфатические узлы прошли терапию с применением радиоактивного йода. При динамическом наблюдении в течение 24 месяцев, признаков рецидива заболевания либо продолженного роста не было выявлено ни у одного пациента.

Проведенный анализ позволяет сказать, что выполнение профилактической центральной шейной лимфодиссекции при высокодифференцированном раке щитовидной железы является необходимым компонентом хирургического лечения, позволяющим повысить радикальность лечения с последующим снижением риска прогрессии основного заболевания вследствие уточненного стади-

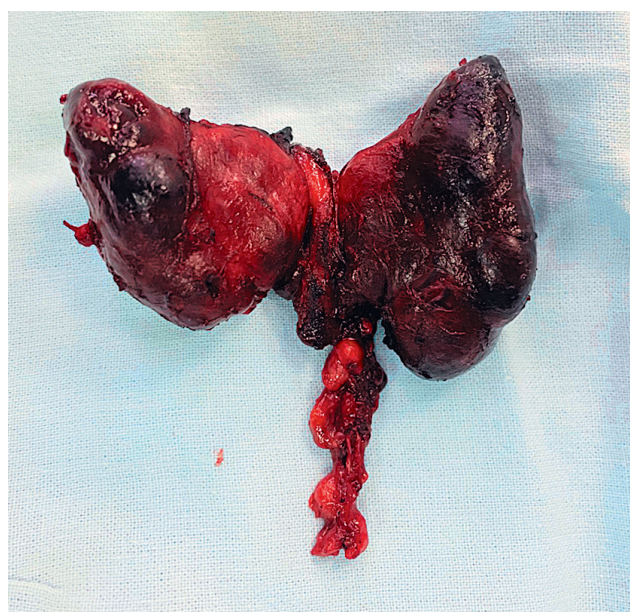


Рисунок 4. Макропрепарат. Щитовидная железа и центральная клетчатка шеи слева с метастатическими лимфоузлами

Figure 4. Macropreparation. Thyroid gland and central tissue of the neck on the left with metastatic lymph nodes

Таблица 1. Послеоперационные осложнения после тиреоидэктомии, ипсилатеральной паратрахеальной шейной лимфодиссекции

Table 1. Postoperative complications after thyroidectomy, ipsilateral paratracheal cervical lymph node dissection

	pT1 (244)	pT2 (26)	pT3 (25)
Транзиторная гипокальциемия	77 (32%)	18 (69%)	21 (84%)

рования заболевания. В ходе исследования у 77 (26,1%) из 295 пациентов выявлены метастазы в лимфатических узлах центральной клетчатки шеи. Отмечена корреляция частоты метастазирования с размером первичной опухоли, а также зависимость количества пораженных лимфатиче-

ских узлов от распространенности первичной опухоли. Количество послеоперационных осложнений, влияющих на качество жизни пациентов, приемлемо. В период лечения отмечено 0,67% парезов гортани и 39% гипокальциемий легкой степени тяжести.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Seib C.D., Sosa J.A. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48(1):23–35. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.002>
2. Filetti S., Durante C., Hartl D., et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856–1883. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400>
3. Wrenn S.M., Wang T.S., Toumi A., et al. Practice patterns for surgical management of low-risk papillary thyroid cancer from 2014 to 2019: A CESQIP analysis. *Am J Surg* 2021;221(2):448–454. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.07.032>
4. Giuffrida D., Giuffrida R., Puliafito I., et al. Thyroidectomy as Treatment of Choice for Differentiated Thyroid Cancer. *Int J Surg Oncol* 2019;2019:2715260. <https://doi.org/10.1155/2019/2715260>
5. Pacini F., Elisei R., Capezzone M., et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 2001;11(9):877–81. <https://doi.org/10.1089/105072501316973145>
6. Клинические рекомендации. Дифференцированный рак щитовидной железы, 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/329_1. Clinical Guidelines. Differentiated thyroid cancer, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/329_1. (In Russ.).
7. Haymart M.R., Banerjee M., Reyes-Gastelum D., et al. Thyroid Ultrasound and the Increase in Diagnosis of Low-Risk Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(3):785–792. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01933>
8. Azizi G., Faust K., Ogden L., et al. 3-D Ultrasound and Thyroid Cancer Diagnosis: A Prospective Study. *Ultrasound Med Biol* 2021;47(5):1299–1309. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.01.010>
9. Kim S.K., Woo J.W., Park I., et al. Computed Tomography-Detected Central Lymph Node Metastasis in Ultrasonography Node-Negative Papillary Thyroid Carcinoma: Is It Really Significant? *Ann Surg Oncol* 2017;24(2):442–449. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5552-1>
10. Zhao H., Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *Eur J Radiol* 2019;112:14–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.01.006>
11. van Velsen E.F. S., Stegenga M.T., van Kemenade F.J., et al. Evaluating the 2015 American Thyroid Association Risk Stratification System in High-Risk Papillary and Follicular Thyroid Cancer Patients. *Thyroid* 2019;29(8):1073–1079. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0053>
12. Roh J.-L., Kim J.-M., Park C.I. Central lymph node metastasis of unilateral papillary thyroid carcinoma: patterns and factors predictive of nodal metastasis, morbidity, and recurrence. *Ann Surg Oncol* 2011;18(8):2245–50. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1600-z>
13. Wu Y., Gu J., Shang J., et al. Central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma. *J BUON* 2013;18(3):733–8. PMID: 24065492
14. Koo B.S., Choi E.C., Yoon Y.-H., et al. Predictive factors for ipsilateral or contralateral central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2009;249(5):840–4. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181a40919>
15. Li Z., Qu X.-C., Cheng B. The characteristics of papillary thyroid cancer lymph node metastasis and the clinical significance of central region cervical lymph node dissection. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2008;46(18):1407–9. PMID: 19094514
16. Sadowski B.M., Snyder S.K., Lairmore T.C. Routine bilateral central lymph node clearance for papillary thyroid cancer. *Surgery* 2009;146(4):696–703. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.06.046>
17. Dobrinja C., Troian M., Cipolat Mis T., et al. Rationality in prophylactic central neck dissection in clinically node-negative (cN0) papillary thyroid carcinoma: Is there anything more to say? A decade experience in a single-center. *Int J Surg* 2017;41 Suppl 1: S40–S47. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.01.113>
18. Kim S.K., Woo J.-W., Lee J.H., et al. Prophylactic Central Neck Dissection Might Not Be Necessary in Papillary Thyroid Carcinoma: Analysis of 11,569 Cases from a Single Institution. *J Am Coll Surg* 2016;222(5):853–64. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.001>
19. Alvarado R., Sywak M.S., Delbridge L., Sidhu S.B. Central lymph node dissection as a secondary procedure for papillary thyroid cancer: Is there added morbidity? *Surgery* 2009;145(5):514–8. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.01.013>
20. Shen W.T., Ogawa L., Ruan D., et al. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: comparison of complication and recurrence rates in 295 initial dissections and reoperation. *Arch Surg* 2010;145(3):272–275. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.9>

21. Hall C.M., LaSeur D.C., Snyder S.K., Lairmore T. Reoperative central lymph node dissection for incidental papillary thyroid cancer can be performed safely: A retrospective review. *Int J Surg* 2018;56:102–107. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.06.015>
22. Nylén C., Eriksson F.B., Yang A., et al. Prophylactic central lymph node dissection informs the decision of radioactive iodine ablation in papillary thyroid cancer. *Am J Surg* 2021;221(5):886–892. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.08.012>
23. Shuchleib-Cung A., Garcia-Gordillo J.A., Ferreira-Hermosillo A., Mercado M. Risk factors for hypocalcemia after total thyroidectomy. *Cir Cir* 2022;90(6):765–769. <https://doi.org/10.24875/CIRU.21000579>
24. White M.L., Doherty G.M. Level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer. *Minerva Chir* 2007;62(5):383–93. PMID: 17947949
25. Spartalis E., Ntokos G., Georgiou K., et al. Intraoperative Indocyanine Green (ICG) Angiography for the Identification of the Parathyroid Glands: Current Evidence and Future Perspectives. *In Vivo* 2020;34(1):23–32. <https://doi.org/10.21873/invivo.11741>
26. Priyanka S., Sam S.T., Rebekah G., et al. The utility of indocyanine green (ICG) for the identification and assessment of viability of the parathyroid glands during thyroidectomy. *Updates Surg* 2022;74(1):97–105. <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01202-4>
27. Макарынь В.А., Успенская А.А., Алексеев М.А. и соавт. Интраоперационный нейромониторинг при оперативных вмешательствах на щитовидной и околощитовидных железах: показания к проведению, методика выполнения. *Эндокринная хирургия*. 2016;10(2):5–17.
Makarin V.A., Uspenskaya A.A., Alekseev M.A., et al. Intraoperative neuromonitoring in thyroid and parathyroid surgery: indications and method. *Endocrine Surgery*. 2016;10(2):5–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/serg201625-17>
28. De Crea C., Raffaelli M., Sessa L., et al. Surgical approach to level VI in papillary thyroid carcinoma: an overview. *Updates Surg* 2017;69(2):205–209. <https://doi.org/10.1007/s13304-017-0468-2>

ORCID авторов**Тигров Михаил Сергеевич**<https://orcid.org/0000-0002-0855-6527>**Яковлева Лилия Павловна**<https://orcid.org/0000-0002-7956-8321>**Кропотов Михаил Алексеевич**<https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>**Меньшикова Светлана Сергеевна**<https://orcid.org/0000-0002-4706-0276>**ORCID of authors****Tigrov Mikhail Sergeevich**<https://orcid.org/0000-0002-0855-6527>**Yakovleva Liliya Pavlovna**<https://orcid.org/0000-0002-7956-8321>**Kropotov Mikhail Alekseevich**<https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>**Menshikova Svetlana Sergeevna**<https://orcid.org/0000-0002-4706-0276>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Статья поступила в редакцию 02.04.2023,
прошла рецензирование 19.07.2023,
принята в печать 11.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-47-55>

Влияние объема лучевой терапии и факторов прогноза на результаты лечения метастазов плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага

А. В. Шейко

ГБУЗ ВО «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 600020 Владимир, ул. Каманина, 21

Контакты: Андрей Владимирович Шейко andreysheyko87@gmail.com

Обоснование: Вопросы объема облучения пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага (ВПО), остаются нерешенными ввиду дефицита клинических исследований. Эскалация или деэскалация лечения может иметь прямую зависимость от факторов прогноза.

Цель исследования: Сравнительная оценка результатов лечения при использовании ипсилатеральной (только пораженная сторона шеи) или тотальной (шея билатерально и слизистая глотки) лучевой терапии (ЛТ). Анализ влияния клинических факторов на общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Методы: Проведено ретроспективное нерандомизированное клиническое исследование. Двухлетние ОВ и ВБП были оценены у 26 больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО, которым было проведено комбинированное лечение, включающее лучевую терапию. Неоперабельным пациентам проводилась самостоятельная ЛТ (3,85%) или последовательная химиолучевая терапия (ХЛТ, 11,5%) или одновременная ХЛТ (3,85%). Оперативным пациентам проводилась неоадъювантная ЛТ с последующей лимфодиссекцией (34,6%) или лимфодиссекция с последующей адъювантной ЛТ (11,5%) или адъювантной последовательной ХЛТ (7,7%) или адъювантной одновременной ХЛТ (27%). У 50% пациентов доза от ЛТ превысила 60 Гр, в 50% — составила менее 60 Гр. У 54% пациентов в объем облучения были включены только ипсилатеральные шейные лимфатические узлы; 46% больных получили ЛТ на слизистую глотки и лимфатические узлы шеи билатерально (группа тотальной лучевой терапии).

Результаты: Медиана наблюдения составила 17 месяцев. Двухлетняя ОВ составила 71,5% (95% ДИ 49,3–85,3%), двухлетняя ВБП составила 72,1% (95% ДИ 44,5–87,6%). Значимых различий в двухлетней ОВ между группами ипсилатеральной и тотальной лучевой терапии выявлено не было ($HR = 1,08$ [0,29–4,06], $p = 0,904$). Статистически значимое влияние на ОВ оказал только такой фактор, как экстракапсулярное распространение (ЭКР) метастатической опухоли ($HR = 6,05$ [1,45–25,19], $p = 0,0134$).

Заключение: Статистически значимой разницы в двухлетней ОВ и ВБП между группами ипсилатеральной и тотальной ЛТ не выявлено. Фактор негативного прогноза — ЭКР метастатической опухоли. Необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: метастазы без выявленного первичного очага, шейные лимфатические узлы, лучевая терапия

Для цитирования: Шейко А. В. Влияние объема лучевой терапии и факторов прогноза на результаты лечения метастазов плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага. Злокачественные опухоли 2024;14(1):47–55. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-47-55>

Influence of the radiotherapy target volume and prognostic factors on the results of treatment of patients with cervical lymph nodes metastases of squamous cell carcinoma of unknown primary

A. V. Sheiko

Regional Clinical Oncology Center; 21 Kamanina St., Vladimir 600020, Russia

Contacts: Andrei Vladimirovich Sheiko andreysheyko87@gmail.com

Introduction: The issues of the radiotherapy target volumes in cases of cervical lymph nodes metastases of squamous cell carcinoma of unknown primary (SCCUP) remain unresolved due to the lack of clinical studies. Escalation or de-escalation of treatment may be directly related to prognostic factors.

Purpose of this study was to evaluate the results of treatment using ipsilateral (only involved side of the neck) or total (bilaterally neck and pharyngeal mucosa) radiation therapy (RT) and to analyze the influence of clinical factors on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Methods: A retrospective non-randomized clinical trial was conducted. Two-year OS and PFS were assessed in 26 SCCUP patients, who underwent combined treatment, including radiation therapy. Inoperable patients received either definitive RT (3.85%) or sequential chemoradiation therapy (CRT, 11.5%), or concurrent CRT (3.85%). Operable patients underwent neoadjuvant RT with lymph node dissection (34.6%) or lymph node dissection with adjuvant RT (11.5%) or adjuvant sequential CRT (7.7%) or adjuvant concurrent CRT (27%); 50% of patients received RT in a dose of more than 60 Gy, in 50% it was less than 60 Gy. In 54% of patients, only the ipsilateral cervical lymph nodes were included in the irradiation volume while 46% of patients received RT to the pharyngeal mucosa and lymph nodes of the neck bilaterally (total radiation therapy group).

Results: The median follow-up was 17 months. The 2-year OS was 71.5% (95% CI 49.3–85.3%), the 2-year PFS was 72.1% (95% CI 44.5–87.6%). There were no significant differences in 2-year OS between the ipsilateral and total radiotherapy groups (HR = 1.08 [0.29–4.06], $p = 0.904$). Only a factor of extranodal extension (ENE) had a statistically significant impact on OS (HR = 6.05 [1.45–25.19], $p = 0.0134$).

Conclusion: There was no statistically significant difference in 2-year OS and PFS between the ipsilateral and total radiation therapy groups. A negative prognostic factor is the extranodal extension (ENE) of a metastatic tumor. Prospective randomized trials are needed.

Keywords: metastases of unknown primary, cervical lymph nodes, radiation therapy

For citation: A. V. Sheiko. Influence of the radiotherapy target volume and prognostic factors on the results of treatment of patients with cervical lymph nodes metastases of squamous cell carcinoma of unknown primary. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(1):47–55. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-47-55>

ВВЕДЕНИЕ

Метастазы рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага (ВПО) составляют 3–9% в структуре онкологической заболеваемости. При этом гистологическая принадлежность метастаза к плоскоклеточному раку встречается в 53–77% всех случаев метастатического поражения лимфатических узлов шеи без ВПО. Основной контингент больных — мужчины в возрасте 55–65 лет с табакокурением и алкогольной аддикцией в анамнезе. Такой прогностически благоприятный фактор, как ассоциация метастатической опухоли с вирусом папилломы человека (ВПЧ), встречается по разным литературным данным в 22–91% случаев. В 30–50% случаев наблюдается поражение II уровня лимфатических узлов шеи. Частота последующей манифестации первичного очага на слизистой органов головы и шеи колеблется от 4% до 21%. Примечательно, что средний срок от первичного обнаружения метастатического поражения шейных лимфатических узлов до постановки окончательного диагноза «метастазы плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО» по данным мировой статистики составляет не менее 2–5 месяцев, что, в первую очередь, обусловлено длительным этапным диагностическим поиском первичного очага. При этом до 90% всех клинических случаев с первичной интерпретацией в качестве «метастазов в лимфатических узлах шеи без ВПО» заканчиваются верификацией первичного очага в области миндалин или корня языка. [1,2].

В современную эпоху прецизионной онкологии существует две равноправные гипотезы биологии метастазов

рака без ВПО. Согласно классической гипотезе, основанной на модели параллельной прогрессии, первичный опухолевый очаг совершенно точно присутствует, но остается нераспознанным ввиду своего малого размера. Диссеминация первичной опухоли при этом является ранним событием, а последующая клональная эволюция метастазов существенно отличается от эволюции первичной опухоли. Согласно второй гипотезе, гипотезе так называемого «истинного рака без первичного очага», отсутствие первичного очага является достоверным фактом и будет сохраняться в течение всего хода болезни, скорее всего, из-за ранней и длительно сохраняющейся регрессии или покоя («сна») первичного очага. Независимая клональная эволюция под дифференциальным давлением отбора может объяснить раннюю регрессию первичного очага (которая также может быть иммуноопосредованной) наряду с прогрессирующими метастатическими поражениями. Предполагаемый канцерогенез «истинного рака без первичного очага» основывается на сочетании таких факторов, как интенция опухоли к ранней диссеминации, параллельная прогрессия и ранняя хромосомная нестабильность в метастатических клонах, обладающих биологической устойчивостью, на фоне «спящего» или частично редуцированного первичного очага [3,4].

Метастазы плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи относятся к группе благоприятного прогноза метастатических опухолей без ВПО, имеют медиану общей выживаемости (ОВ) порядка 36 месяцев и гипотетически должны быть пролечены по принципам метастатических опухолей, схожих гистологических и иммуногистохимиче-

ских характеристик. От 30% до 60% пациентов при этом достигают длительной выживаемости без прогрессирования [4,5].

Наиболее полный комплекс диагностических и лечебных мероприятий в отношении метастазов плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО в настоящее время описаны в клинических рекомендациях Американского общества клинической онкологии (ASCO), опубликованных в 2020 году [6], и в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), опубликованных в 2022 году [7]. Диагностика включает в себя сбор анамнеза, полный физикальный осмотр, панэндоскопию (в т. ч. в режиме узкого спектра), тонкоигольную аспирационную биопсию или трепан-биопсию, исследование ВПЧ-статуса при поражении лимфатических узлов шеи II и III уровней (или прочих уровней при высоком риске ВПЧ-инфицирования), исследование наличия вируса Эпштейн-Барр (ВЭБ) при ВПЧ-негативном статусе, компьютерную томографию (КТ) органов шеи с внутривенным контрастированием, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), а также полную оперативную оценку участков слизистой оболочки высокого риска (полость рта, носоглотка, ротоглотка, гортаноглотка и гортань) с прицельной биопсией любых подозрительных участков (в т. ч. с использованием эндоскопии в режиме узкого спектра). Роль ПЭТ в обнаружении первичного очага при этом остается сомнительной. У метастазов плоскоклеточного рака — наименьшая частота обнаружения первичного очага (всего 10%) при высокой частоте ложноположительных результатов (до 39%) [8,9]. Поэтому ПЭТ целесообразна лишь для исключения генерализованного метастатического поражения при планировании радикальных методов локального лечения. В случае неудачи в обнаружении первичного очага ASCO рекомендует выполнять второй этап диагностики — хирургический. При одностороннем метастатическом поражении лимфатических узлов шеи рекомендуется выполнять ипсилатеральную небную тонзилэктомию. При отсутствии первичного очага в небной миндалине — ипсилатеральную язычную тонзилэктомию. При двустороннем метастатическом поражении лимфатических узлов шеи рекомендуется выполнять язычную тонзилэктомию со стороны наиболее массивного метастатического поражения. При отсутствии первичного очага в язычной миндалине — контралатеральную язычную тонзилэктомию. При повторном неуспехе в обнаружении первичного очага — небную тонзилэктомию со стороны наиболее массивного метастатического поражения. Роль тонзилэктомий в обнаружении первичного очага особенно значительна у ВПЧ-положительных пациентов (59% тонзилэктомий при ВПЧ-положительных метастазах заканчиваются верификацией первичного очага) [10]. В целом значение трансоральной хирургии в обнаружении первичного очага крайне высоко. В крупном мета-анализе Al-Lami с соавт. [11] частота выявления первичного очага с применением методов трансоральной хирургии (язычная и небная тонзилэктомия, трансоральная роботизированная хирургия, трансоральная лазерная микрохирургия, транс-

оральная эндоскопическая электрокоагуляция) составила 82% у ВПЧ-положительных больных и 12% у ВПЧ-негативных.

В качестве первого этапа лечения метастазов плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО в условиях отсутствия отдаленного метастазирования и небольшого объема поражения шеи ASCO и ESMO [6,7] рекомендуют либо хирургическое лечение в объеме лимфодиссекции с последующей адъювантной лучевой терапией (ЛТ) (при подтвержденном множественном поражении лимфатических узлов) или химиолучевой терапией (ХЛТ, при выявленном экстракапсулярном распространении (ЭКР), либо ЛТ в монорежиме с облучением или уровней пораженных лимфатических узлов, ипсилатерального ложа миндалины, ипсилатеральной стороны мягкого неба и слизистой всего основания языка (в случае статуса N1-N2b), или уровней пораженных лимфатических узлов и всей слизистой ротоглотки билатерально (в случае статуса N2c). При двустороннем массивном метастатическом поражении или в случае ЭКР рекомендуется проведение ХЛТ (облучение уровней пораженных лимфатических узлов билатерально, суспициозных регионов слизистой глотки билатерально на фоне химиотерапии цисплатином при отсутствии противопоказаний).

При проведении адъювантной ЛТ или ХЛТ рекомендуемая суммарная очаговая доза (СОД) составляет 60 Гр на уровне резецированных метастатических лимфатических узлов (60–66 Гр при ЭКР) и 50 Гр на электроактивные уровни. При проведении ЛТ или ХЛТ в самостоятельном варианте рекомендуемая СОД составляет 70 Гр на ложе резецированных метастатических лимфатических узлов, 50 Гр на слизистую глотки высокого риска наличия первичного очага и 40–50 Гр на электроактивные уровни. При обоснованном подозрении на первичный очаг в носоглотке (при отрицательном ВПЧ, но положительном ВЭБ) ЛТ может проводиться на всю слизистую носоглотки, II–V уровни лимфатических узлов и ретрофарингеальные лимфатические узлы билатерально. При множественном одностороннем поражении (даже без ЭКР) облучение рекомендовано проводить билатерально. При солитарном одностороннем поражении без ЭКР и без подозрения на поражение носоглотки возможно рассмотреть только ипсилатеральную ЛТ. При статусе N3 и/или двустороннем поражении и/или выявленном ЭКР ЛТ проводится билатерально.

Несмотря на весьма категоричные рекомендации ASCO, отношение к этапной диагностике, СОД и объемам облучения у данной категории больных остается предметом непрекращающейся десятилетиями дискуссии. Насколько травматична и избыточна этапная тонзилэктомия в качестве априорного диагностического метода, насколько достаточен или избыточен объем облучения при том или ином статусе N, насколько туморцидна СОД в 50 Гр на зоны слизистых оболочек так называемого высокого риска, где находится сомнительная граница ипсилатеральной стороны слизистых оболочек глотки, насколько все эти факторы значимы в достижении приемлемых показателей ОВ и ВБП — вот лишь некоторые вопросы, убедительных ответов на которые нет. Примечательно, что 25% экс-

пертов, опрошенных после выхода рекомендаций ASCO, отнеслись к ним негативно [6]. В условиях непреодолимого дефицита рандомизированных проспективных исследований подход к диагностике и лечению пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО остается достаточно условным (почти 85% рекомендаций ASCO для данной категории больных имеют среднее качество доказательств).

Целью представленного исследования является оценка результатов, достигнутых с применением различных подходов к лечению пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО. Соответственно, основная цель фокусируется на влиянии характеристик лечения на онкологический исход, продемонстрированный двухлетней ОВ и двухлетней выживаемостью без прогрессирования (ВБП). Вторичные цели включали, среди прочего, оценку влияния N-статуса, ЭКР, курения и СОД от ЛТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включено 26 пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО, которым проведено комбинированное лечение, включающее ЛТ, на базе ГБУЗ ВО «Областной клинический онкологический диспансер» г. Владимира в 2015–2021 гг. Критериями включения в исследование являлись: гистологически и/или иммуногистохимически подтвержденная принадлежность метастазов в лимфатических узлах шеи к плоскоклеточному раку, отсутствие отдаленных метастатических очагов, функциональный статус 0–2 по шкале ECOG, наличие в плане лечения ЛТ, отсутствие манифестации первичного очага во время лечения, проведенный на догоспитальном этапе мультидисциплинарный онкологический консилиум. Пациенты с гистологическим типом метастатической опухоли, отличным от плоскоклеточного рака, и пациенты с обнаруженным и верифицированным в ходе обследования первичным очагом исключены из исследования. Диагноз метастазов плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО поставлен всем пациентам на основании цитологического, гистологического и/или иммуногистохимического исследования материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии, трепан-биопсии или удалении суспициозного лимфатического узла. Для поиска первичного очага и исключения отдаленного метастазирования применялись панэндоскопия с биопсией всех суспициозных участков слизистой, КТ органов шеи и грудной клетки с внутривенным контрастированием, УЗИ или КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Рутинного применения диагностической тонзилэктомии со стороны максимального объема поражения не было. ПЭТ-диагностика была использована лишь у семерых пациентов. Исследование ВПЧ-статуса выполнено шестью больными, ВЭБ-статуса — четверым. Неоперабельным пациентам проводилась самостоятель-

ная ЛТ или последовательная ХЛТ (3 курса полихимиотерапии (ПХТ) с последующей ЛТ до СОД = 60–70 Гр) или одновременная ХЛТ до СОД = 60–70 Гр. Операбельным пациентам проводилась неoadъювантная ЛТ в СОД = 40 Гр с последующей лимфодиссекцией или лимфодиссекция с последующей адъювантной ЛТ или ХЛТ (последовательной или одновременной). Химиотерапевтический компонент одновременной ХЛТ включал в себя препараты платины: цисплатин 100 мг/м² внутривенно один раз в 21 день или карбоплатин AUC2,0 внутривенно 1 раз в семь дней.

Конечные точки и методики оценки

Конечные точки исследования: двухлетняя ОВ и двухлетняя ВБП. Формулирования статистической гипотезы не проводилось. Оценка ОВ и ВБП выполнена методом Каплана–Мейера. Для анализа влияния клинических факторов на ОВ и ВБП использована модель пропорциональных рисков Кокса. Статистическая обработка результатов выполнена в программах EasyMedStat (версия 3.21.5) и GraphPad Prism 9.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 61,6 лет (ст. откл. 12,6 лет). Подавляющее количество больных — мужчины (80,8%) с высоким индексом курения (более 10 пачка/лет). У 38,4% пациентов при ретроспективном анализе выявлен N3b-статус (в соответствии с классификацией UICC TNM 8). Низкая дифференцировка метастатической опухоли отмечена в 65,4% случаев. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Характеристика лечения

ЛТ в самостоятельном варианте получил только один пациент. Еще один больной пролечен методом одновременной ХЛТ (оХЛТ) без лимфодиссекции (ЛД). Последовательная самостоятельная ХЛТ (пХЛТ — 3 курса ПХТ с последующей ЛТ) выполнена троим пациентам (11,5%). Еще троим проведена ЛД с последующей адъювантной ЛТ (ЛД + ЛТ). Двое больных (7,7%) получили ЛД с последующей пХЛТ (ЛД + пХЛТ). Неoadъювантная ЛТ в СОД = 40 Гр с последующей ЛД (неоДЛТ + ЛД) выполнена девяти больным (34,6%). При этом у четверых пациентов при патоморфологическом исследовании после ЛД выявлен лечебный патоморфоз IV степени. ЛД с последующей оХЛТ проведена в семи случаях (27%). В 50% случаев СОД от ЛТ превысила 60 Гр, в 50% — составила менее 60 Гр. У 54% пациентов в объем облучения были включены только ipsilaterальные шейные лимфатические узлы; 46% больных получили ЛТ на слизистую глотки и лимфатические узлы

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patients' characteristics

Критерий	Все пациенты (n = 26)
Пол (n, %)	
Мужчины	21/26 (80,8%)
Женщины	5/26 (19,2%)
Возраст средний $\pm$ ст. откл. (мин-макс)	61,6 $\pm$ 12,659 (37–85)
Состояние по ECOG (n, %)	
ECOG 0–1	23/26 (88%)
ECOG 2	3/26 (12%)
N-статус (n, %)	
N1	2/26 (7,7%)
N2a	4/26 (15,4%)
N2b	4/26 (15,4%)
N2c	2/26 (7,7%)
N3a	4/26 (15,4%)
N3b	10/26 (38,4%)
Индекс курения (n, %)	
Некурящие или < 10 пачка/лет	9/26 (35%)
> 10 пачка/лет	17/26 (65%)
Дифференцировка метастатической опухоли (n, %)	
G1–G2	4/26 (15,4%)
G3–G4	17/26 (65,4%)
Неизвестна	5/26 (19,2%)

шеи билатерально. Подробнее характеристика методов лечения представлена в таблице 2.

Онкологические результаты

Медиана наблюдения составила 17 месяцев. Двухлетняя ОБ составила 71,5% (95%ДИ = 49,3–85,3%) (рис. 1).

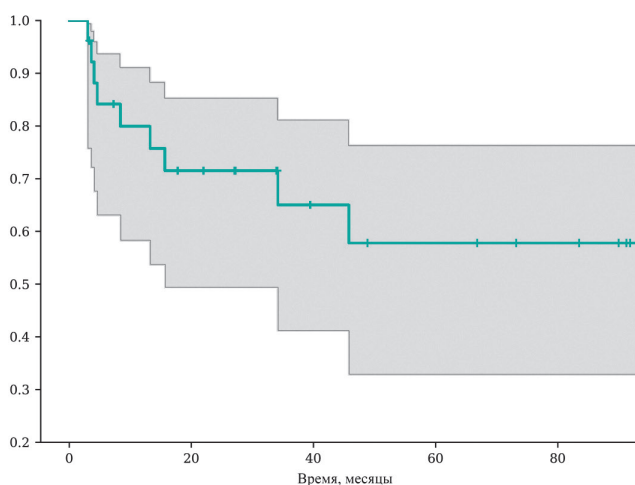


Рисунок 1. Кривая Каплана–Мейера для двухлетней общей выживаемости

Figure 1. Kaplan–Meier curve for 2-year overall survival

Таблица 2. Характеристика лечения

Table 2. Treatment characteristics

Метод	Все пациенты (n = 26)
Самостоятельная ЛТ (n, %)	1/26 (3,85%)
Последовательная ХЛТ (n, %)	3/26 (11,5%)
Самостоятельная оХЛТ (n, %)	1/26 (3,85%)
Неоадъювантная ЛТ с последующей ЛД (n, %)	9/26 (34,6%)
ЛД с последующей ЛТ (n, %)	3/26 (11,5%)
ЛД с последующей пХЛТ (n, %)	2/26 (7,7%)
ЛД с последующей оХЛТ (n, %)	7/26 (27%)
Средняя СОД $\pm$ ст. откл. (Гр)	51 $\pm$ 13,6128
СОД < 60 Гр (n, %)	13/26 (50%)
СОД $\geq$ 60 Гр (n, %)	13/26 (50%)
Объем облучения (n, %)	
Ипсилатеральные лимфоузлы шеи	14/26 (54%)
Тотально (вся слизистая глотки + лимфоузлы шеи билатерально)	12/26 (46%)

Двухлетняя ВБП составила 72,1% (95%ДИ = 44,5–87,6%) (рис. 2).

Манифестация первичного очага была выявлена в ходе наблюдения лишь у троих пациентов (11,5%): плоскоклеточный рак легкого у двоих больных и рак ротоглотки у одного пациента. Статистически значимой разницы в двухлетней ОБ и ВБП между группами ипсилатеральной и тотальной ЛТ не получено ($p = 0,9$ и $0,184$ соответственно). Однофакторный регрессионный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса продемонстрировал статистически значимое влияние на ОБ только такого клинического параметра, как ЭКР метастатической опухоли ($p = 0,00562$). Тот же параметр оказался статистически значимым для ОБ и при многофакторном анализе: риск смерти пациентов с ЭКР оказался в 6,05 раз выше, чем у больных без роста опухоли

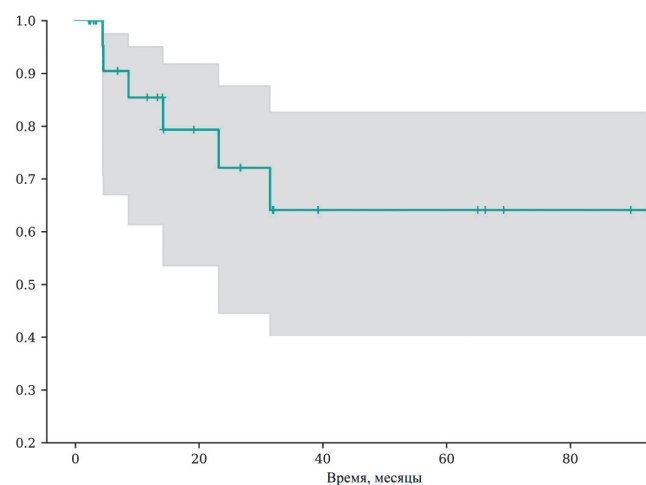


Рисунок 2. Кривая Каплана–Мейера для двухлетней выживаемости без прогрессирования

Figure 2. Kaplan–Meier curve for 2-year progression-free survival

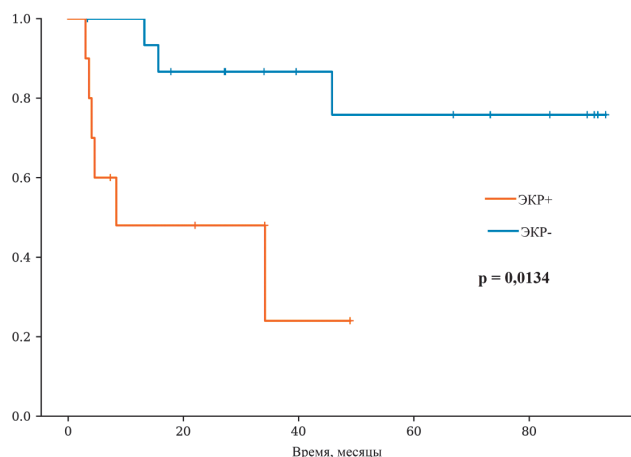


Рисунок 3. Зависимость общей выживаемости от ЭКР-статуса

Figure 3. Overall survival according to extracapsular extension status

за капсулу лимфатического узла (HR = 6,05 [1,45–25,19], $p = 0,0134$). На рисунке 3 представлены кривые Каплана–Мейера для ОБ в зависимости от наличия ЭКР.

Индекс курения, подходы к комбинации лечебных опций, СОД от ЛТ также не оказались статистически значимыми предикторами ОБ и ВБП. Однако тенденция к увеличению ОБ и ВБП отчетливо прослеживается у некурящих

пациентов или с индексом курения менее 10 лет, а также у больных, получивших после ЛД оХЛТ с СОД не менее 60 Гр. Подробные результаты оценки выживаемости методом Каплана–Мейера и влияния клинических факторов на ОБ и ВБП с использованием модели пропорциональных рисков Кокса представлены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы деэскалации или, наоборот, эскалации объема и интенсивности лечения пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО остаются нерешенными ввиду отсутствия крупных проспективных рандомизированных исследований. В ретроспективных исследованиях Strojan et al. (2016) и Berzenji et al. (2021), статистически достоверной разницы в ОБ между группами пациентов, получивших ипсилатеральную ЛТ после ЛД, и получивших тотальную ЛТ (билатеральную шейную ЛТ с захватом всей слизистой носо- и ротоглотки) после ЛД, не выявлено ($p > 0,05$). При этом в группах тотальной ЛТ в обоих исследованиях статистически значим оказался рост ранних и поздних лучевых повреждений ($p < 0,05$) [12,13]. В исследовании Platek et al. (2020) выполнение билатеральной ЛТ на основе ПЭТ-данных также не привело к статистически значимому преимуществу в ОБ и ВБП ($p = 0,5025$ и $0,6259$ соот-

Таблица 3. Результаты оценки выживаемости методом Каплана–Мейера и влияния клинических факторов на ОБ и ВБП с использованием модели пропорциональных рисков Кокса

Table 3. Kaplan – Meier survival estimates and the influence of clinical factors on overall survival and progression-free survival using the Cox proportional hazards model

	Метод Каплана–Мейера				Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ОБ	
	п	2-летняя ОБ (%)	р	2-летняя ВБП (%)	р	HR [95%ДИ]
Объем облучения			0,9		0,184	1,08 [0,29–4,06]
Ипсилатерально	14	64,3		81,5		
Тотально/билатерально	12	80,8		61		
ЭКР			0,00562		0,145	6,05 [1,45–25,19]
Да	10	48,0		71,4		
Нет	16	86,7		75,0		
Курение			0,0922		0,206	–
Некурящие или < 10 п/л	9	100,0		100,0		
> 10 п/л	17	57,4		56,8		
ЛД + оХЛТ			0,504		0,562	–
Да	9	88,9		85,7		
Нет	17	62,7		59,2		
СОД ≥ 60 Гр			0,434		0,746	0,574 [0,141–2,35]
Да	13	91,7		77,1		
Нет	13	53,8		66,7		
Подход к лечению			0,334		0,74	–
НеолТ 40–42 Гр + ЛД	9	55,6		68,6		
ЛД + ХЛТ 60–70 Гр	11	90,9		88,9		

ветственно) по сравнению с группой ипсилатерального объема облучения [14]. Полученные нами результаты также не продемонстрировали существенного положительного вклада в двухлетние ОВ и ВБП эскалации объема облучения ($p = 0,9$ и $0,184$ соответственно). Более того, по результатам исследования Kim et al. (2020) манифестация первичных очагов в ходе посттерапевтического наблюдения оказалась непредсказуемой (в т. ч. в «in-field» зонах облученной ранее слизистой глотки в группе тотального облучения) [15].

Совсем иные результаты были продемонстрированы в ретроспективном исследовании Li et al. (2022), в котором в ходе наблюдения был достигнут статистически значимый выигрыш в пятилетних ОВ и ВБП в группе пациентов тотальной ЛТ после ЛД по сравнению с группой селективной ЛТ (шея с пораженной стороны): 59% против 34% соответственно для ОВ и 45% против 22% соответственно для ВБП ($p < 0,01$) [16]. Попытка селективного подхода с деэскалацией объемов облучения была предпринята в канадском исследовании Ghatasheh et al. (2022): у 203 набранных пациентов применялась ЛТ только на вовлеченные пораженные и суспициозные стороны с исключением из облучения контралатеральных сторон шеи, миндалин, половины носоглотки, гортаноглотки и гортани. Пятилетняя ОВ при этом составила 79% с частотой поздней токсичности выше третьей степени всего 7% [17]. Иные результаты в отношении поздней токсичности опубликовали чешские авторы Pala et al. (2022), применявшие агрессивный подход в виде тотальной ЛТ на лимфатические узлы шеи билатерально и всю слизистую глотки: поздняя токсичность лечения составила 33% при достигнутой пятилетней ОВ в 55% [18]. Попытка деэскалации объемов облучения представляется наиболее успешной у ВПЧ-положительных пациентов в небольшом (набран всего 21 пациент) австралийском исследовании Tiong et al. (2018), в котором в 100% случаев была проведена унилатеральная ЛТ шеи без вовлечения в объем облучения слизистой глотки (при этом у 19% больных — даже без предшествующей ЛД). В данной группе ВПЧ-положительных пациентов пятилетняя ОВ достигла 90% [19].

Попытки оценить факторы прогноза среди пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО также предприняты в ряде исследований. Предикторами лучшего прогноза относительно пятилетних ОВ и ВБП оказались отсутствие ЭКР, наличие химиотерапевтического компонента в программе комбинированного лечения, индекс курения менее 10 пачка/лет, ВПЧ-положительный статус, возраст менее 60 лет, а также индекс лимфатического метастазирования (отношение количества метастатических лимфатических узлов к общему количеству удаленных в ходе лимфодиссекции лимфатических узлов) менее 0,1 [2, 20–22]. Результаты представленного нами исследования также продемонстрировали существенный положительный вклад в ОВ такого фактора, как отсутствие ЭКР. Двухлетняя ОВ в группе пациентов без ЭКР составила 86,7% против всего 48% в группе N3b-статуса ($HR = 6,05$ [1,45–25,19], $p = 0,0134$). Статистически

достоверной разницы в двухлетней ВБП между группами получено не было ($p = 0,145$). Тенденция к существенному увеличению ОВ также отчетливо прослеживается в нашем исследовании в группах некурящих пациентов или с индексом курения менее 10 пачка/лет, получивших адъювантную ХЛТ с СОД от ЛТ не менее 60 Гр.

До сих пор не существует единого мнения о подходах к объемам облучения пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО. Упомянутые ранее исследования носят ретроспективный характер, отличаются гетерогенностью исследуемых групп (например, в исследовании Kim et al. [15] только у 18% больных выявлено ЭКР, 18% — ВПЧ-положительные, 3% — ВЭБ-положительные, только в 68% случаев выполнена ЛД, 37% больных получили ЛТ на всю слизистую глотки, 50% — ХЛТ, 30% — индукционную ХТ перед ЛТ и т. д.) и небольшим количеством набранных пациентов (126 больных за 15 лет в исследовании Strojjan et al. [12], 62 пациента за 15 лет в исследовании Platek et al. [14] и т. д.). Крупных проспективных рандомизированных исследований пока не опубликовано. Разнородность и полярность результатов ретроспективных исследований может служить основанием полагать, что метастазы плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО — достаточно гетерогенная группа заболеваний, внутри которой имеют место случаи с полностью независимым от первичного очага агрессивным фенотипом с непредсказуемым характером метастазирования и, как следствие, неудовлетворительными ответами на лечение. Как продемонстрировало наше исследование, наиболее тяжелая в прогностическом плане группа пациентов — с наличием ЭКР метастатических лимфатических узлов.

Несмотря на достижения в понимании биологии плоскоклеточного рака без ВПО, достижения диагностики, лучевой и лекарственной терапии, общая выживаемость пациентов так и не улучшилась с начала 1980-х годов [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По-прежнему существует непреодолимый дефицит рандомизированных проспективных исследований, посвященных метастазам плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ВПО. Объем ЛТ и отношение к тотальному облучению глотки остается предметом дискуссии, опирающейся на разнородные ретроспективные исследования с неоднозначными результатами. Некурящие ВПЧ-положительные пациенты в возрасте до 60 лет с малым объемом метастатического поражения — наиболее прогностически благоприятная группа больных, у которой деэскалация объемов ЛТ выглядит наиболее обоснованной. В любом случае, наилучшие онкологические результаты продемонстрировал комбинированный подход, включающий ЛД с последующей адъювантной ХЛТ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. von der Grün J.M., Tahtali A., Ghanaati S., et al. Diagnostic and treatment modalities for patients with cervical lymph node metastases of unknown primary site - current status and challenges. *Radiat Oncol* 2017;12(1):82 <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0817-9>
2. Balk M., Rupp R., Mantopoulos K., et al. Factors Influencing the Outcome of Head and Neck Cancer of Unknown Primary (HNCUP). *J Clin Med* 2022;11(10):2689 <https://doi.org/10.3390/jcm11102689>
3. Olivier T., Fernandez E., Labidi-Galy I., et al. Redefining cancer of unknown primary: Is precision medicine really shifting the paradigm? *Cancer Treat Rev* 2021;97:102204. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102204>
4. Losa F., Fernández I., Etzaniz O., et al. SEOM-GECCOD clinical guideline for unknown primary cancer (2021). *Clin Transl Oncol* 2022;24(4):681–692. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02806-x>
5. Zarkavelis G., Mauri D., Pentheroudakis G. How I treat cancers of unknown primary. *ESMO Open* 2019;4(Suppl 2):e000502. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000502>
6. Maghami E., Ismaila N., Alvarez A., et al. Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(22):2570–2596. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00275>
7. Krämer A., Bochtler T., Pauli C., et al. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(3):228–246. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>
8. Nissan E., Amit U., Baron L., et al. The usefulness of [18F]FDG-PET/CT in detecting and managing cancers with unknown primary site depends on histological subtype. *Sci Rep* 2021;11(1):17732 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96451-z>
9. Ye W., Arnaud E.H., Langerman A., et al. Diagnostic approaches to carcinoma of unknown primary of the head and neck. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2021;30(6):e13459. <https://doi.org/10.1111/ecc.13459>
10. Podeur P., Mancini J., Delgrande J., et al. Role of Tonsillectomy in the Management of Carcinomas of Unknown Primary of the Head and Neck: A Retrospective Study Based on p16 Analysis. *Front Oncol* 2020;10:594168. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.594168>
11. Al-Lami A., Gao C., Saddiq M., et al. Reducing the unknowns: A systematic review & meta-analysis of the effectiveness of trans-oral surgical techniques in identifying head and neck primary cancer in carcinoma unknown primary. *Oral Oncol* 2022;126:105748. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105748>
12. Strojan P., Kokalj M., Zadnik V., et al. Squamous cell carcinoma of unknown primary tumor metastatic to neck nodes: role of elective irradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(12):4561–4569. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4172-5>
13. Berzenji D., Monserez D.A., Verduijn G.M., et al. Treatment of head and neck carcinoma of unknown primary: Cracking a nut with a sledgehammer? *Laryngoscope Invest Otolaryngol* 2021;6(2):211–218. <https://doi.org/10.1002/lio2.539>
14. Platek A., Mix M., Chowdhry V., et al. Evaluation of radiation treatment volumes for unknown primaries of the head and neck in the era of FDG PET. *PLoS One* 2020;15(4):e0231042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231042>
15. Kim D.Y., Heo D.S., Keam B., et al. Failure patterns of cervical lymph nodes in metastases of unknown origin according to target volume. *Radiat Oncol J* 2020;38(1):18–25. <https://doi.org/10.3857/roj.2020.00108>
16. Li R., Liao K., Wei Z., et al. The prognostic role of radiotherapy and radiotherapy target in cervical lymph node metastatic squamous cell carcinoma with unknown primary: a retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;148(6):1437–1445. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03724-1>
17. Ghatasheh H., Huang S.H., Su J., et al. Evaluation of risk-tailored individualized selection of radiation therapy target volume for head and neck carcinoma of unknown primary. *Radiother Oncol* 2022;175:56–64. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.07.016>
18. Pala M., Novakova P., Pechacova Z., et al. Long-term results of radio(chemo)therapy in metastatic carcinoma to cervical lymph nodes from an unknown primary. Adult Comorbidity Evaluation 27 score as a predictor of survival. *Strahlenther Onkol* 2023;199(2):149–159. <https://doi.org/10.1007/s00066-022-01983-6>
19. Tiong A., Rischin D., Young R.J., et al. Unilateral radiotherapy treatment for p16/human papillomavirus-positive squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck. *Laryngoscope* 2018;128(9):2076–2083. <https://doi.org/10.1002/lary.27131>
20. Zhou M.J., van Zante A., Lazar A.A., et al. Squamous cell carcinoma of unknown primary of the head and neck: Favorable prognostic factors comparable to those in oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2018;40(5):904–916. <https://doi.org/10.1002/hed.25028>
21. Hung Y.H., Liu S.A., Wang C.C., et al. Treatment outcomes of unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *PLoS One* 2018;13(10):e0205365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205365>
22. Cho W.K., Roh J.L., Cho K. J., et al. Predictors of survival and recurrence after primary surgery for cervical metastasis of unknown primary. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146(4):925–933. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03111-x>

23. Binder C., Matthes K.L., Korol D., et al. Cancer of unknown primary-Epidemiological trends and relevance of comprehensive genomic profiling. *Cancer Med* 2018;7(9):4814–4824. <https://doi.org/10.1002/cam4.1689>
24. Pinkiewicz M., Dorobisz K., Zatoński T. A Systematic Review of Cancer of Unknown Primary in the Head and Neck Region. *Cancer Manag Res* 2021;13:7235-7241. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S319179>.

ORCID автора

Андрей Владимирович Шейко
0000-0002-9914-8990

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 15.07.2023,
прошла рецензирование 02.11.2023,
принята в печать 07.12.2023

ORCID of an author

Andrei Vladimirovich Sheiko
0000-0002-9914-8990

Conflict of interest. The author declares that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-56-66>

Исследование фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности биоаналога пембролизумаба RPH-075 в сравнении с препаратом Китруда® у пациентов со злокачественными новообразованиями

И.В. Самойленко¹, И.А. Покатаев², Л.Г. Жукова³, Д.Л. Строяковский⁴, Р.В. Орлова⁵, А.М. Мудунов⁶, М.Б. Пак⁶, Е.В. Зернова⁶, А.В. Соколов⁷, А.С. Мочалова⁸, Б.Я. Алексеев⁹, М.И. Секачева¹⁰, Е.В. Ледин⁸, А.В. Петкова¹¹, Е.К. Ханонина^{10,11}, А.И. Подолякина¹¹, В.А. Разживина¹¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

³ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

⁴ ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

⁵ СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

⁶ ООО «РисерчЛаб»; Россия, 127521 Москва, Анненская ул., 21, стр. 1;

⁷ ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта»; Россия, 650036 Кемерово, Волгоградская ул., 35;

⁸ АО «Группа компаний Медси»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, корп. 4;

⁹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

¹⁰ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

¹¹ АО «Р-Фарм»; Россия, 119421 Москва, Ленинский пр-т, 111, корп. 1

Контакты: Елизавета Константиновна Ханонина khanonina@rpharm.ru

Введение: Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами. Препарат RPH-075 является биоаналогом оригинального препарата Китруда®.

Цель: Целью данного исследования было установление эквивалентности фармакокинетических (ФК) свойств, а также показателей фармакодинамики (ФД), безопасности и иммуногенности препарата RPH-075 в сравнении с препаратом Китруда® у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы: В настоящее многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование было включено 90 пациентов с меланомой и немелкоклеточным раком легкого, которые были рандомизированы в 2 группы терапии (RPH-075 и Китруда®) в соотношении 1:1. В обеих группах пембролизумаб применялся в виде монотерапии в дозе 200 мг внутривенно раз в 3 недели до наступления прогрессирования или непереносимой токсичности. Основной задачей в исследовании была оценка ФК после первого введения. Первичной конечной точкой оценки фармакокинетики был параметр $AUC_{(0-504)}$, безопасности — частота нежелательных реакций (НР). Решение об эквивалентности ФК свойств планировалось принять в случае, если границы двустороннего 90% доверительного интервала (ДИ) для отношения геометрических средних $AUC_{(0-504)}$ после однократного введения каждого из препаратов будут находиться в пределах 80,00–125,00%. Вторичными конечными точками были C_{max} после первого введения, а также прочие параметры фармакокинетики, безопасности и иммуногенности. В рамках исследования также оценивались ФК и ФД параметры после многократного введения, и была запланирована пилотная оценка эффективности.

Результаты: В статье приводится анализ данных первого этапа исследования (после первого введения препарата с периодом наблюдения в 3 недели). Анализ данных был заслепленным, поэтому группы были закодированы как А и Б; 90% ДИ для отношения средних геометрических $AUC_{(0-504)}$ после введения препарата А к $AUC_{(0-504)}$ препарата Б составил 93,50–121,16%, а для отношения Б к А — 82,54–106,95%. Полученные интервалы соответствуют заданному пределу эквивалентности 80,00–125,00%, на основании чего можно заключить, что препараты RPH-075 и Китруда® являются ФК эквивалентными. Оба препарата продемонстрировали сопоставимо высокое насыщение PD-1 рецепторов CD4+/CD8+ лимфоцитов по окончании первого цикла (день 22). За анализируемый период связывающие антитела к пембролизумабу были выявлены у 2 пациентов (по одному в каждой группе), таким образом,

оба препарата обладают сопоставимо низкой иммуногенностью. При анализе профиля безопасности за указанный период было зарегистрировано 7 НР у 4 пациентов в группе А и 4 НР у 3 пациентов в группе Б. Частота НР между группами статистически значимо не отличалась.

Выводы: Показатели ФК, ФД, иммуногенности и безопасности биоаналога пембролизумаба RPH-075 были эквивалентны показателям оригинального препарата Китруда®.

Ключевые слова: пембролизумаб, фармакокинетика, фармакодинамика, иммуногенность, безопасность, RPH-075

Для цитирования: Самойленко И.В., Покатаев И.А., Жукова Л.Г. и соавт. Исследование фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности биоаналога пембролизумаба RPH-075 в сравнении с препаратом Китруда® у пациентов со злокачественными новообразованиями. Злокачественные опухоли 2024;14(1):56–66. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-56-66>

Study of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the biosimilar pembrolizumab RPH-075 compared to Keytruda® in patients with malignant neoplasms

I. V. Samoylenko¹, I. A. Pokataev², L. G. Zhukova³, D. L. Stroyakovskiy⁴, R. V. Orlova⁵, A. M. Mudunov⁶, M. B. Pak⁶, E. V. Zernova⁶, A. V. Sobolev⁷, A. S. Mochalova⁸, E. V. Ledin⁸, B. Ya. Alekseev⁹, M. I. Sekacheva¹⁰, A. V. Petkova¹¹, E. K. Khanonina^{10,11}, A. I. Podolyakina¹¹, V. A. Razzhivina¹¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

³ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogirevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁴ Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

⁵ City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;

⁶ Research medical center for clinical trials «Research lab»; Build 1, 21 Annenskaya St., Moscow 127521, Russia;

⁷ Kuzbass Clinical Oncology Dispensary named after M. S. Rappoport; 35 Volgogradskaya St., Kemerovo 650036, Russia;

⁸ Clinical Hospital MEDSI; Build. 4, 52nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia;

⁹ P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia;

¹⁰ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

¹¹ R-Pharm; Россия, Build. 1, 111 Leninskii Prospekt, Moscow 119421, Russia

Contacts: Elizaveta Konstantinovna Khanonina khanonina@rpharm.ru

Introduction: Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody selectively blocking the interaction between the PD-1 receptor and its ligands. The drug RPH-075 is a biosimilar to the original Keytruda®.

Objective: To establish the equivalence of pharmacokinetic (PK) properties, as well as pharmacodynamic (PD) parameters, safety, and immunogenicity of the drug RPH-075 compared to Keytruda® in patients with malignant tumors.

Materials and Methods: This multicenter double-blind randomized study included 90 patients with melanoma and non-small cell lung cancer who were randomized into two treatment groups (RPH-075 and Keytruda®) in 1:1 ratio. In both groups, pembrolizumab was administered as monotherapy at a dose of 200 mg intravenously every 3 weeks until progression or intolerable toxicity. The primary aim of the study was to assess PK after the first administration. The primary endpoint for PK assessment was $AUC_{(0-504)}$, and for safety, it was the frequency of adverse events (AE). The decision on PK equivalence was planned to be made if the two-sided 90 % confidence interval (CI) for the geometric mean ratio of $AUC_{(0-504)}$ after a single administration of each drug would be within 80.00–125.00 %. Secondary endpoints included C_{max} after the first administration, as well as the other PK, safety, and immunogenicity parameters. This study also assessed PK and PD parameters after multiple administrations, and a pilot efficacy assessment was planned.

Results: This article presents the analysis of data from the first stage of the study (after the first drug administration with a 3-week observation period). The data analysis was blinded, and the treatment groups were coded as A and B. The 90 % CI for the geometric mean ratio of $AUC_{(0-504)}$ after the administration of drug A to $AUC_{(0-504)}$ of drug B was 93.50–121.16 %, and for the ratio of B to A, it was 82.54–106.95 %. The obtained intervals met the specified equivalence limit of 80.00–125.00 %, allowing us to conclude that RPH-075 and original Keytruda® are PK equivalent. Both drugs demonstrated comparably high saturation of PD-1 receptors on CD4+ / CD8+ lymphocytes at the end of the first cycle (day 22). Binding antibodies to pembrolizumab were detected in 2 patients (one in each

group) over the analyzed period, indicating comparably low immunogenicity for both drugs. Safety profile analysis during this period revealed 7 AEs in 4 patients in group A and 4 AEs in 3 patients in group B. The frequency of AEs did not significantly differ between the groups.

Conclusions: PK, PD, immunogenicity, and safety parameters of the pembrolizumab biosimilar RPH-075 were equivalent to those of the original Keytruda®.

Keywords: pembrolizumab, pharmacokinetics, pharmacodynamics, immunogenicity, safety, RPH-075

For citation: Samoylenko I.V., Pokataev I.A., Zhukova L.G., et al. Study of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the biosimilar pembrolizumab RPH-075 compared to Keytruda® in patients with malignant neoplasms. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(1):56–66. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-56-66>

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа — одна из наиболее эффективных и перспективных групп среди иммуноонкологических препаратов. Ингибиторы контрольных точек отвечают за подавление иммунного ответа и сокращение числа активированных Т-лимфоцитов и их киллерной способности, например, для предотвращения избыточной стимуляции иммунитета и аутоиммунных реакций [1]. Рецептор PD-1 (programmed cell death 1) расположен на поверхности активированных Т-лимфоцитов и предотвращает активацию сигнального каскада PI3-киназы [2]. Это приводит к уменьшению пролиферации, цитотоксичности и высвобождения цитокинов из активированных Т-лимфоцитов [3]. В исследованиях взаимодействие между рецептором PD-1 на поверхности лимфоцитов и лигандом PD-L1 на поверхности опухолевых клеток блокировало иммунный ответ на эту опухоль, а блокада этого взаимодействия позволяло усилить реакцию Т-клеток и увеличить их противоопухолевую активность [4,5].

Пембролизумаб впервые в мире был зарегистрирован в 2014 году под торговым названием Китруда®. На момент подготовки настоящей статьи FDA (Федеральное Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств) одобрило применение пембролизумаба в 39 показаниях в онкологии.

Биоаналог представляет собой биологический препарат, содержащий копию действующего вещества оригинального препарата [6,7], биоаналоги выделяются в отдельный класс веществ в связи со сложностью биологических молекул. Процесс производства биотехнологических препаратов (и препаратов на основе моноклональных антител в частности) многоэтапен и сложен, и особенности его организации могут привести к тому, что конечный продукт будет иметь отличия в профиле по сравнению с оригинальным препаратом [6,7], что в свою очередь может привести к формированию значимых различий в терапевтических свойствах препарата. В связи с этим, очень важным компонентом программы исследований биоаналогов является прямое сопоставление с оригинальным препаратом с целью доказательства аналогичности по параметрам качества, биологической активности, фармакокинетики, безопасности и эффективности [6,8,10,11]. Именно поэтому особенно важно в клинических исследованиях провести

сравнительную оценку фармакокинетики, эффективности, безопасности и иммуногенности биоаналогичного препарата с оригинальным продуктом [12].

Вместе с тем регистрация биоаналогов помогает повысить доступность терапии за счет снижения стоимости курса терапии [6,8] и обеспечения большего числа пациентов современной терапией [8,9].

RPH-075 представляет собой биоаналог препарата Китруда®, разработанный АО «Р-Фарм». Препарат RPH-075 по первичной аминокислотной последовательности, основным структурным характеристикам, профилю гликозилирования и параметрам специфической активности обладает высокой степенью сопоставимости с оригинальным препаратом Китруда®, он также продемонстрировал эквивалентность фармакокинетических и параметров безопасности в исследованиях *in vivo* на яванских макаках.

Основной целью настоящего клинического исследования было установление эквивалентности фармакокинетических свойств, а также сопоставимости показателей безопасности, иммуногенности и фармакодинамики препарата RPH-075 в сравнении с препаратом Китруда® после однократного (первого) внутривенного введения пациентам со злокачественными новообразованиями в качестве монотерапии 1 или 2 линии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн

Настоящее исследование имело дизайн международного, многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования I фазы. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы терапии (группа препарата А и группа препарата Б). Буквенные обозначения для групп терапии были введены с целью сохранения заслепления, так как к моменту проведения анализа данных исследование продолжается, в связи с этим разослепление групп терапии не проводилось.

Пациентам в обеих группах исследуемый препарат (RPH-075 или Китруда®) вводили в фиксированной дозе 200 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии один раз в 3 недели. Терапия продолжалась до наступления прогрессирования или непереносимой токсичности.

ПАЦИЕНТЫ

В исследование включали пациентов мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет со следующими злокачественными новообразованиями: меланома кожи (первые выявленная и не леченная ранее нерезектабельная или метастатическая, или при прогрессировании после проведенной ранее неоадъювантной/адъювантной терапии, или после проведенной ранее терапии 1 линии нерезектабельная или метастатическая меланома кожи), плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого (первые выявленный нерезектабельный или метастатический с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$, с непереносимостью химиотерапии 1 линии или с прогрессированием на фоне противоопухолевой терапии 1 линии) и нерезектабельный или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи с уровнем экспрессии PD-L1 TPS $\geq 50\%$ с прогрессированием на фоне или после платиносодержащей химиотерапии 1 линии. Таким образом, пембролизумаб применялся в качестве терапии 1 или 2 линии. Основными критериями включения в исследование были также: масса тела от 50 до 100 кг, балл по шкале ECOG 0–2, ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 недель, наличие измеримых контрольных опухолевых очагов согласно критериям RECIST 1.1, т. е. в исследовании также планировалась пилотная оценка эффективности. Не допускалось участие пациентов, ранее получавших терапию пембролизумабом и другими анти-PD-1/PD-L1/PD-L2 препаратами (предшествующая иммунотерапия в адъювантном режиме, кроме терапии пембролизумабом, не являлась критерием не включения), пациентов с увеальной меланомой или меланомой слизистых оболочек, с прогрессирующими или сопровождающимися клиническими симптомами метастазами в центральной нервной системе, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, с угрожающими жизни остро развивающимися осложнениями основного заболевания, с системными аутоиммунными заболеваниями в активной фазе, а также пациентов, получающих постоянно ГКС и другие препараты с иммуносупрессивным действием.

Этические аспекты

До проведения процедур в рамках исследования пациентам было предоставлено полное описание характера, цели, содержания, процедуры исследования и любых НР, которые могли возникнуть в ходе него. Все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании и подписали форму информированного согласия до его начала.

Исследование было проведено в полном соответствии с протоколом исследования, требованиями ICH GCP E6 (R2), Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (Решение Совета ЕЭК № 79 от 03 ноября 2016 г.), этическими принципами Хельсинкской декларации последнего пересмотра, а также прочими действующими регуляторными требованиями Российской Федерации и Евразийского Экономического Союза.

ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Для анализа ФК после первого введения биообразцы (по 6 мл крови) у пациентов отбирали по следующей схеме: непосредственно перед первой инфузией, сразу после окончания инфузии, а далее через 2 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 120 ч, 168 ч, 336 ч и 504 ч после окончания первой инфузии. В последней точке забор проводился перед вторым введением препарата. Из отобранных биообразцов получали сыворотку, которую замораживали и хранили при температуре не выше -65°C .

Для количественного определения пембролизумаба в образцах сыворотки крови применялась валидированная методика гетерофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора KRISHGEN BioSystems KRIBIOLISA™ Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ELISA. Нижний предел количественного определения методики составил 2 мкг/мл.

Первичной конечной точкой оценки ФК в рамках исследования была площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» пембролизумаба после первого (однократного) введения, усеченная до второго введения, т. е. точки 504 ч ($\text{AUC}_{(0-504)}$). Вторичной конечной точкой после первого введения была максимальная сывороточная концентрация пембролизумаба после первого введения (C_{max}). Дополнительно оценивались также следующие ФК-параметры после первого введения: $\text{AUC}_{(0-\infty)}$, время достижения максимальной концентрации (T_{max}), период полувыведения пембролизумаба ($T_{1/2}$), объем распределения (V_d), константа скорости элиминации (K_{el}).

Оценка фармакодинамики

Отбор биообразцов (по 5 мл крови) для анализа ФД проводили непосредственно перед первой и второй инфузиями (менее чем за 30 минут до инфузии). Для анализа использовались образцы цельной крови.

Поисковой конечной точки для оценки ФД был уровень насыщенности пембролизумабом PD-1 рецепторов CD4+/CD8+ -лимфоцитов периферической крови. Детектирование насыщенности рецепторов проводили с помощью валидированной методики определения отношения доли Т-клеток, с которыми связались моноклональные антитела анти-PD-1, меченные флуоресцентным красителем фикоэритрином, после введения исследуемых препаратов к доле Т-клеток, экспрессирующих PD-1, в образцах цельной периферической крови пациентов до введения препаратов.

Оценка безопасности

Для оценки безопасности проводились: регулярный сбор данных о жалобах и симптомах, физикальный осмотр, оценка витальных показателей (измерение температуры тела, артериального давления, пульса), контроль лабо-

раторных показателей (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, анализ крови на гормоны щитовидной железы, общий анализ мочи), электрокардиограмма (ЭКГ), оценка статуса по шкале ECOG. Нежелательные явления (НЯ) регистрировались с момента первого введения пембролизумаба. Тяжесть НЯ оценивалась на основе общепринятых терминологических критериев CTCAE 5.0.

Оценка иммуногенности

Отбор биообразцов (по 6 мл крови) для анализа иммуногенности проводили непосредственно перед первой и второй инфузиями. Из отобранных биообразцов получали сыворотку, которую замораживали и хранили при температуре не выше -65°C .

Для оценки иммуногенности была разработана и валидирована биоаналитическая методика полуколичественного определения антител к пембролизумабу в сыворотке крови человека при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с применением коммерческого набора KRIBIOLISATM Anti-Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ELISA.

Расчет размера выборки и статистическая методология

В соответствии с российскими и международными рекомендациями, расчет размера выборки для оценки биоэквивалентности фармакокинетических свойств исследуемых препаратов основан на коэффициенте межсубъектной вариации ФК параметра AUC. На основе литературных данных, значение таргетного коэффициента вариации было принято как равное 30% [13]. Для исследования был выбран параллельный дизайн, уровень ошибки 1 рода α был принят за 0,05 (односторонняя), мощность тестирования гипотезы биоэквивалентности составила 80%. Таким образом, было установлено, что размер выборки составляет не менее 76 пациентов. С учетом возможного выбывания пациентов в ходе исследования на уровне 10%, необходимо было рандомизировать не менее 84 пациентов.

Статистический анализ был проведен под руководством ответственного биостатистика, в соответствии с требованиями ICH, а также другими применимыми требованиями и законами. До проведения статистического анализа был утвержден План статистического анализа.

Анализ биоэквивалентности проводился исходя из предположения о лог-нормальном распределении параметров. Для вычисления 90% ДИ значения анализируемых показателей логарифмировались, затем проводился дисперсионный анализ ANOVA с использованием статистического пакета R.

Решение об эквивалентности ФК свойств планировалось принять в случае, если границы двустороннего 90% ДИ для отношения геометрических средних $\text{AUC}_{(0-504)}$ после однократного введения каждого из препаратов будут находиться в пределах 80,00–125,00%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические данные

В исследование было скринировано 116 пациентов, 26 человек не соответствовали критериям отбора в исследование, а 90 пациентов успешно прошли скрининг и были рандомизированы в 2 группы терапии: группа А ($n = 47$) и группа Б ($n = 43$). Одному пациенту при первом введении был введен препарат не в соответствии с группой рандомизации, в связи с чем его данные для оценки первичной конечной точки были учтены в группе фактически введенного препарата.

Медиана возраста в группе препарата А составила 65,0 лет (диапазон от 38,0 до 87,0 лет), а в группе Б — 67,0 лет (диапазон от 40,0 до 83,0 лет). Все рандомизированные пациенты были представителями европеоидной расы. В обеих группах терапии преобладали пациенты женского пола (52,08% в группе А и 69,05% в группе Б).

Таблица 1. Демографические данные пациентов ($n = 90$)

Table 1. Patients' demographics ($n = 90$)

Показатель	Препарат А ($n = 48$)	Препарат Б ($n = 42$)
Пол		
Женский (%)	25 (52,08)	29 (69,05)
Мужской (%)	23 (47,92)	13 (30,95)
Раса		
Европеоидная (%)	48 (100,00)	42 (100,00)
Возраст (лет) *	65,0 (38,0 ± 87,0)	67,0 (40,0 ± 83,0)
Рост (см) *	167,56 (± 9,75)	166,71 (± 10,75)
Масса тела (кг) *	75,54 (± 11,95)	77,89 (± 10,49)
Первоначальный диагноз		
Меланома (%)	46 (95,83)	42 (100,00)
Немелкоклеточный рак легкого (%)	2 (4,17)	0 (0,00)
Тип заболевания		
Метастатический	12 (25,00)	12 (28,57)
Нерезектабельный	36 (75,00)	30 (71,43)
Предшествующая терапия		
Адьювантная	10 (20,83)	11 (26,19)
Неоадьювантная	2 (4,17)	1 (2,38)
Лучевая	1 (2,08)	3 (7,14)
Хирургическое лечение	39 (81,25)	38 (90,48)
Системная терапия 1 линии	9 (18,75)	6 (14,29)
Терапия ингибиторами BRAF/MEK	3 (6,25)	4 (9,52)
Химиотерапия	5 (10,42)	1 (2,38)
Другое	1 (2,08)	1 (2,38)

В таблице приведены средние показатели (стандартное отклонение).

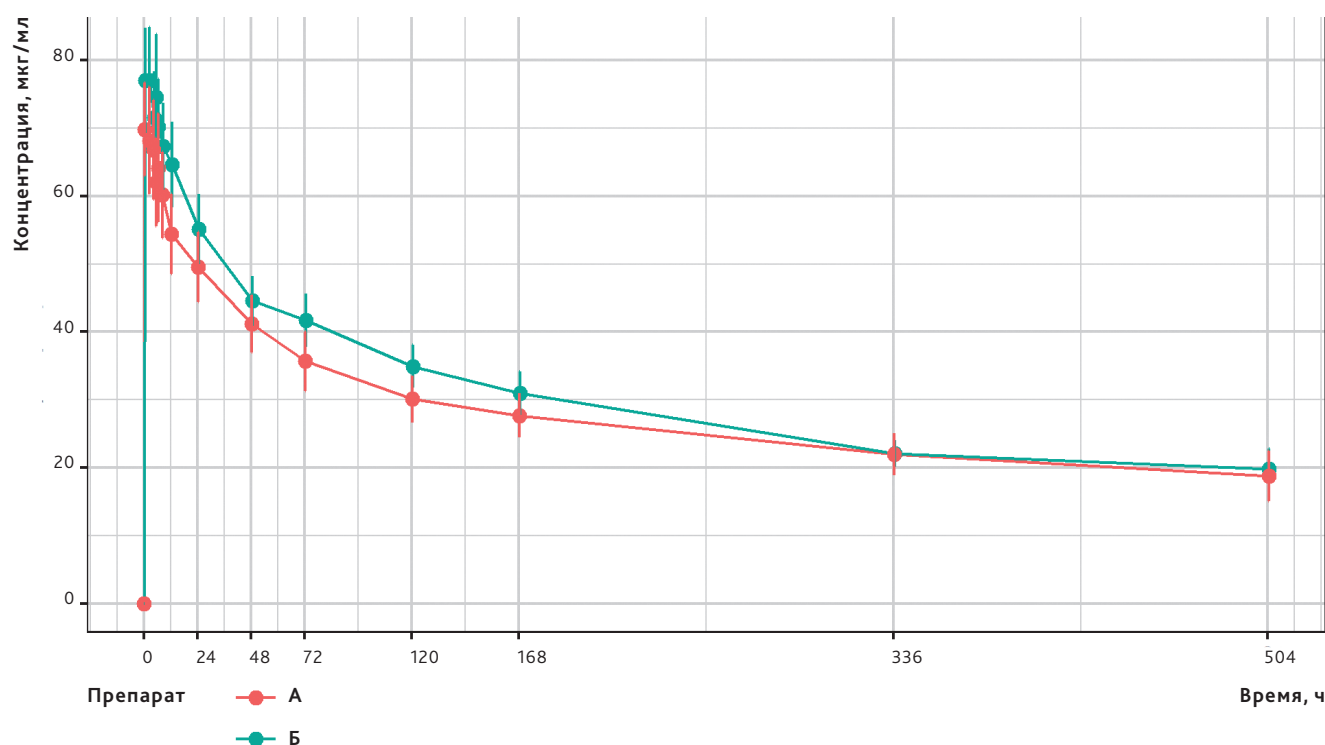


Рисунок 1. Динамика концентраций пембролизумаба (представлены среднее $\pm$ 95% ДИ) после первого введения каждого из исследуемых препаратов ($n = 90$)

Figure 1. Dynamics of pembrolizumab concentrations (mean $\pm$ 95% CI presented) after the first administration of each drug ($n = 90$)

Обе группы были сопоставимы по антропометрическим, демографическим данным и исходным характеристикам заболевания ($p > 0,05$ для всех показателей показателей, табл. 1).

Почти все пациенты в группе препарата А (46/48, 95,83%) и все пациенты в группе препарата Б (42/42, 100,00%) имели диагноз «меланома», и только у 2 пациентов в группе А был диагностирован немелкоклеточный рак легкого.

Фармакокинетика

Анализ фармакокинетики проводился после первого введения пембролизумаба в течение периода в 22 дня (504 часа). В анализ ФК, согласно протоколу, были включены данные пациентов, получивших как минимум одно введение одного из исследуемых препаратов, у которых на протяжении первого цикла терапии (дни 1–22 исследования) было пропущено не менее 3 точек отбора биообразцов.

Таблица 2. Рассчитанные ключевые ФК-параметры пембролизумаба после первого введения каждого из исследуемых препаратов ($n = 90$)

Table 2. Key PK parameters of pembrolizumab calculated after the first administration of each drug ($n = 90$)

ФК параметры	Препарат А ($n = 48$)	Препарат Б ($n = 42$)	Значение p^1
$AUC_{(0-504)}$, (мкг/мл) $\times$ ч	14487,62 $\pm$ 4138,42	13916,07 $\pm$ 4701,65	0,513
C_{max} , мкг/мл	98,91 $\pm$ 32,83	86,27 $\pm$ 27,79	0,090
$AUC_{(0-\infty)}$, (мкг/мл) $\times$ ч	27607,92 $\pm$ 17094,41	26530,58 $\pm$ 12881,7	0,699
T_{max} , ч	8,88 $\pm$ 24,35	16,63 $\pm$ 77,42	0,330
$T_{1/2}$, ч	423,45 $\pm$ 297,84	460,33 $\pm$ 265,33	0,404
Cl, мл/ч	15,36 $\pm$ 6,19	16,94 $\pm$ 9,2	0,513
K_{el} , сут $^{-1}$	0,05 $\pm$ 0,03	0,05 $\pm$ 0,02	0,404
V_d , мл	2870,15 $\pm$ 961,6	3474,58 $\pm$ 1838,86	0,067

Представлены средние $\pm$ стандартное отклонение.

¹ Уровень значимости при сравнении показателей после препаратов (Т-критерий Вилкоксона).

Таблица 3. Результаты оценки ФК эквивалентности по первичной конечной точке AUC_(0–504) (n = 90)Table 3. Results of PK equivalence assessment for the primary endpoint AUC_(0–504) (n = 90)

Препараты	Параметр	CVinter1	T/R	Рассчитанные 90% ДИ	Допустимые значения для 90% ДИ	Биоэквивалентность
А/Б	AUC _(0–504)	37,98%	1,0644	93,5–121,16%	80,00–125,00%	Подтверждена
Б/А	AUC _(0–504)	37,98%	0,9395	82,54–106,95%	80,00–125,00%	Подтверждена

¹ CVinter — межиндивидуальный коэффициент вариации; ДИ — доверительные интервалы.

А/Б — проверка эквивалентности препарата А по отношению к препарату Б.

Б/А — проверка эквивалентности препарата Б по отношению к препарату А.

В данную популяцию вошли все 90 рандомизированных пациентов.

Динамика концентраций пембролизумаба в реальной временной шкале после введения исследуемых препаратов представлена на рисунке 1, а рассчитанные основные ФК-параметры — в таблице 2. Из представленных данных следует, что ФК показатели в группах, рассчитанные на основании концентраций пембролизумаба в сыворотке крови, после введения препаратов RPH-075 и Китруда® не имеют статистически значимых отличий.

После расчета ФК параметров было проведено статистическое определение ФК эквивалентности (биоэквивалентности) по первичной конечной точке с применением ANOVA, по результатам которого было установлено, что 90% ДИ для отношения средних геометрических AUC_(0–504) препарата А к AUC_(0–504) препарата Б составил 93,50–121,16%, а для отношения Б к А — 82,54–106,95%. Полученные интервалы соответствуют установленному пределу эквивалентности для AUC_(0–504) — 80,00–125,00%, на основании чего можно заключить, что препараты RPH-075 и Китруда® обладают эквивалентной ФК при внутривенном введении.

Фармакодинамика

Медиана насыщенности пембролизумабом рецепторов PD-1 CD4+/CD8+ -лимфоцитов в обеих группах терапии составила более 90%. Медиана насыщенности пембролизумабом рецепторов PD-1 CD4+ -лимфоцитов в группе А составила 94,38% [90,00; 96,74], в группе Б 94,75% [90,86; 97,33]. Медиана насыщенности пембролизумабом рецепторов PD-1 CD8+ -лимфоцитов в группе А составила 93,48% [86,76; 96,83], в группе Б — 94,60% [86,16; 97,05]. При этом статистически значимой разницы между группами терапии не было выявлено как для CD4+, так и для CD8+ лимфоцитов. Таким образом, эквивалентность параметров ФК препаратов RPH-075 и Китруда® также была подтверждена.

Безопасность

За анализируемый период (дни с 1 по 22 исследования) НР были выявлены примерно у половины пациентов в каждой группе терапии: у 20/48 (41,67%) пациентов в группе препарата А и у 21/42 (50,00%) в группе препарата Б. В группе препарата А были зарегистрированы 7 НР у 4/48

(8,33%) пациентов, в группе препарата Б — 4 НР у 3/42 (7,14%) пациентов. Частота НР между группами была сопоставимой. НР были представлены астенией, артралгией, анемией, повышением уровня аланинаминотрансферазы, гипертиреозом, эритематозной сыпью, пирексией, повышением уровня билирубина в крови.

Большинство НР были 1–2 степени тяжести. НР ≥ 3 степени тяжести были зафиксированы у 3/48 (6,25%) пациентов в группе препарата А и у 4/42 (9,52%) пациентов в группе препарата Б. НР 3 степени тяжести была зафиксирована только у одного пациента в группе препарата Б (повышение уровня билирубина в крови), остальные НР имели 1–2 степени тяжести. Иммуноопосредованная НР была зарегистрирована только у 1 пациента в группе препарата А и была представлена эритематозной сыпью 1 степени тяжести. Сводные данные по безопасности представлены в таблице 4.

Серьезные нежелательные явления (СНЯ) были зарегистрированы у 4 пациентов (у 2 в группе препарата А и у 2 в группе препарата Б), события не имели связи с исследуемой терапией. За анализируемый период было зафиксировано 2 летальных исхода, по одному в каждой группе терапии: легочная эмболия в группе А и желудочно-кишечное кровотечение в группе Б, оба события не имели связи с исследуемой терапией.

Таким образом, можно заключить, что препараты RPH-075 и Китруда® обладают аналогичными характеристиками безопасности.

Иммуногенность

По результатам проведенного анализа определения иммуногенности связывающие антитела были обнаружены у 2 пациентов (по одному в каждой группе терапии). Нужно отметить, что у одного пациента были обнаружены связывающие антитела к пембролизумабу в первой точке забора (до введения препарата), при этом применения пембролизумаба до включения в исследование в анамнезе пациента не зафиксировано. Появление связывающих антител к пембролизумабу было расценено как связанное с кросс-реактивностью и иммунным ответом на предшествующую терапию. Нейтрализующей активности обнаруженных связывающих антител не было выявлено ни в одном из случаев.

Таблица 4. Резюме нежелательных явлений

Table 4. Adverse events

Нежелательное явление	Общая популяция (n = 90)	Препарат А (n = 48)	Препарат Б (n = 42)
Сводные данные по безопасности			
Любое НЯ	41 (45,56%)	20 (41,67%)	21 (50,00%)
НЯ 3–5 ст.	7 (7,78%)	3 (6,25%)	4 (9,52%)
НР	7 (7,78%)	4 (8,33%)	3 (7,14%)
СНЯ	4 (4,44%)	2 (4,17%)	2 (4,76%)
СНР	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
ННР	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
СННР	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
иоНР	1 (1,11%)	1 (2,13%)	0 (0,00%)
иоНР ≥ 3 ст.	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Летальный исход	2 (2,22%)	1 (2,13%)	1 (2,38%)
Досрочное выбывание в связи с НЯ	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Частота отдельных НЯ, зарегистрированных у 2-х и более пациентов, по СОК			
Желудочно-кишечные нарушения			
Боль в верхних отделах живота	2 (2,22%)	0 (0,00%)	2 (4,76%)
1 ст.	2 (2,22%)	0 (0,00%)	2 (4,76%)
Лабораторные и инструментальные данные			
Повышение уровня АСТ	2 (2,22%)	0 (0,00%)	2 (4,76%)
2 ст.	2 (2,22%)	0 (0,00%)	2 (4,76%)
Снижение СКФ	2 (2,22%)	1 (2,08%)	1 (2,38%)
2 ст.	2 (2,22%)	1 (2,08%)	1 (2,38%)
Снижение числа лейкоцитов	2 (2,22%)	0 (0,00%)	2 (4,76%)
2 ст.	2 (2,22%)	0 (0,00%)	2 (4,76%)
Снижение числа нейтрофилов	2 (2,22%)	1 (2,08%)	1 (2,38%)
2 ст.	2 (2,22%)	1 (2,08%)	1 (2,38%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Анемия	6 (6,67%)	5 (10,42%)	1 (2,38%)
1 ст.	2 (2,22%)	2 (4,17%)	0 (0,00%)
2 ст.	3 (3,33%)	3 (6,25%)	0 (0,00%)
3 ст.	1 (1,11%)	0 (0,00%)	1 (2,38%)
Нарушения со стороны сосудов			
Гипертензия	10 (11,11%)	5 (10,42%)	5 (11,90%)
1 ст.	2 (2,22%)	2 (4,17%)	0 (0,00%)
2 ст.	6 (6,67%)	1 (2,08%)	5 (11,90%)
3 ст.	2 (2,22%)	2 (4,17%)	0 (0,00%)
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Астения	4 (4,44%)	2 (4,17%)	2 (4,76%)
1 ст.	2 (2,22%)	1 (2,08%)	1 (2,38%)
2 ст.	1 (1,11%)	1 (2,08%)	0 (0,00%)
3 ст.	1 (1,11%)	0 (0,00%)	1 (2,38%)
Боль	3 (3,33%)	2 (4,17%)	1 (2,38%)
1 ст.	1 (1,11%)	1 (2,08%)	0 (0,00%)
2 ст.	2 (2,22%)	1 (2,08%)	1 (2,38%)
Пирексия	2 (2,22%)	2 (4,17%)	0 (0,00%)
1 ст.	2 (2,22%)	2 (4,17%)	0 (0,00%)
2 ст.	1 (1,11%)	1 (2,08%)	0 (0,00%)

n — число субъектов, получивших указанный препарат или любой из препаратов как минимум один раз.

СНЯ — серьезное нежелательное явление; НР — нежелательная реакция; ННР — непредвиденная нежелательная реакция;

СНР — серьезная нежелательная реакция; СННР — серьезная непредвиденная нежелательная реакция; иоНР — иммуноопосредованная нежелательная реакция; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АСТ — аспаратамиотрансфераза.

ОБСУЖДЕНИЕ

RPH-075 представляет собой биоаналог оригинального иммуноонкологического препарата Китруда®, разработанный АО «Р-Фарм».

Концепция клинической разработки биоаналога предполагает пошаговое исследование ФК (и ФД) сопоставимости (т.е. проведение исследования I фазы/биоэквивалентность) с последующим исследованием сопоставимости эффективности и безопасности, включая оценку иммуногенности (т.е. III фазу). Это исследование представляет собой 1 этап клинической разработки биоаналога RPH-075, то есть сравнение ФК, ФД свойств, показателей безопасности и иммуногенности.

Методика проведения клинического исследования, а именно его дизайн, выбор конечных точек, методы оценки эффективности и безопасности, статистические методы, соответствует российским и международным стандартам (Правилам проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС, а также соответствующим международным рекомендациями ЕМА и FDA), а также максимально благоприятному профилю риск/польза для участников исследования. В соответствии с указанными рекомендациями был выбран дизайн рандомизированного, двойного слепого исследования в параллельных группах. Исследование проводилось в популяции пациентов с различными злокачественными новообразованиями, которым показана терапия пембролизумабом. Исследование на пациентах оправдано, так как применение пембролизумаба ассоциировано с серьезными иммуноопосредованными НР, в связи с чем применение данного препарата у здоровых добровольцев неэтично. Размер выборки определялся исходя из значе-

ния коэффициента вариации ключевого ФК-показателя, что соответствует международным стандартам оценки биоэквивалентности.

Первичная конечная точка оценивалась после однократного (первого) введения исследуемых препаратов, в результате чего была подтверждена ФК эквивалентность (биоэквивалентность) препаратов RPH-075 и Китруда® на основании того, что рассчитанные 90% ДИ как для отношений $AUC_{(0-504)}$ как препарата А/Б, так и Б/А (разослепление данных не проводилось) уложились в установленные пределы эквивалентности 80,00–125,00%. Этот факт является ключевым моментом в оценке первого этапа — фармакокинетической эквивалентности биоаналога.

Анализ безопасности и иммуногенности проведен за относительно небольшой период времени. Однако по результатам оценки первого цикла терапии можно заключить, что все НР были ожидаемы и описаны в литературных данных о профиле безопасности пембролизумаба.

В настоящее время исследование продолжается, продолжается сбор долгосрочных данных ФК, ФД, безопасности и иммуногенности, а также запланирована пилотная оценка эффективности. В исследовании предусмотрено постоянное тщательное наблюдение за пациентами.

Коллектив авторов выражает особую благодарность коллегам, принимавшим непосредственное участие в исследовании: К.Д. Пеньков, С.А. Проценко, А.И. Семенова, Е.А. Готовкин, О. Абдельгафур, Ю.Ю. Макарычева, А.А. Кельн, Т.Т. Андабеков, В.В. Чистякова, А.В. Султанбаев, Р.М. Давыдкин, А.В. Хоринко, Я.С. Чапко, А.А. Гофман, И.О. Белогорцев, В.К. Лядов, О.Б. Талибов, М.Г. Чернобровкин, А.А. Андрианов, Т.О. Попова, Р.Ю. Кобзев, М.Ю. Самсонов, О.В. Филон.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Царев И.А., Мелерзанов А.В. Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии. Исследования и практика в медицине 2017;4(3):51–65.
Tsarev I.L., Melerzanov A.V. Review of approaches to immunotherapy in oncology. Res Pract Med J 2017;4(3):51–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-5>
2. Parry R.V., Chemnitz J.M., Frauwirth K.A., et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. Mol Cell Biol 2005;25(21):9543–53. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005>
3. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol 2008;26:677–704. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>
4. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature 2011;480(7378):480–9. <https://doi.org/10.1038/nature10673>
5. Hamanishi J., Mandai M., Konishi I. Immune checkpoint inhibition in ovarian cancer. Int Immunol 2016;28(7):339–48. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxw020>
6. Zhang H., Wu M., Zhu X., et al. A phase I, randomized, single-dose study to evaluate the biosimilarity of QL1206 to denosumab among Chinese healthy subjects. Front Pharmacol 2020;11:01329. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01329>
7. Zhang H., Li C., Liu J., et al. Safety and pharmacokinetics of a biosimilar of denosumab (KN012): Phase 1 and bioequivalence study in healthy Chinese subjects. Expert Opin Investig Drugs 2021;30(2):185–192. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1863371>
8. Farahani M.F., Maghzi P., Aryan N.J., et al. A randomized, double-blind, parallel pharmacokinetic study comparing the trastuzumab biosimilar candidate, AryoTrust®, and reference trastuzumab in healthy subjects. Expert Opin Investig Drugs 2020;29(12):1443–1450. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1831470>

9. Bushra R., Shoaib M.H., Ali H., Ghayas S. Pharmacokinetics and bioequivalence assessment of optimized directly compressible Aceclofenac (100 mg) tablet formulation in healthy human subjects. PLoS One 2020;15(9):e0238951. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238951>
10. Zhu X., Ding Y., Yu Y., et al. A Phase 1 randomized study compare the pharmacokinetics, safety and immunogenicity of HLX02 to reference CN- and EU-sourced trastuzumab in healthy subjects. Cancer Chemother Pharmacol 2021;87(3):349–359. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04196-9>
11. Finck B., Tang H., Civoli F., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic equivalence of pegfilgrastim-cbqv and pegfilgrastim in healthy subjects. Adv Ther. 2020;37(10):4291–4307. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01459-y>
12. Shin D., Lee Y.J., Choi J., et al. A phase I, randomized, single-dose pharmacokinetic study comparing sb8 (bevacizumab biosimilar) with reference bevacizumab in healthy volunteers. Cancer Chemother Pharmacol 2020;86(4):567–575. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04144-7>
13. Freshwater T., Kondic A., Ahamadi M., et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. J Immunother Cancer 2017;5:43. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0242-5>

Вклад авторов

И. В. Самойленко, И. А. Покатаев, Л. Г. Жукова, Д. Л. Строяковский, Р. В. Орлова, А. М. Мудунов, М. Б. Пак, Е. В. Зернова, А. В. Соболев, А. С. Мочалова, Е. В. Ледин, М. И. Секачева: проведение исследования;
Б. Я. Алексеев: контроль результатов КИ;
А. И. Подольякина: анализ результатов, написание и редактирование статьи;
Е. К. Ханонина: анализ литературных источников, написание и редактирование статьи;
А. В. Петкова: статистическая обработка результатов исследования;
В. А. Разживина: разработка дизайна исследования.

ORCID авторов

Самойленко Игорь Вячеславович
<https://orcid.org/0000-0001-7253-7091>
Покатаев Илья Анатольевич
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
Жукова Людмила Григорьевна
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
Строяковский Даниил Львович
<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>
Орлова Рашида Вахидовна
<https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>
Мудунов Али Мурадович
<https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
Пак Максим Бокманович
<https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>
Зернова Евгения Викторовна
<https://orcid.org/0000-0003-4565-6743>
Соболев Александр Валентинович
<https://orcid.org/0009-0002-8283-0763>
Мочалова Анастасия Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0002-7681-5383>
Ледин Евгений Витальевич
<https://orcid.org/0000-0002-1834-0981>
Алексеев Борис Яковлевич
<https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Authors' contribution

I. V. Samoylenko, I. A. Pokataev, L. G. Zhukova, D. L. Stroyakovsky, R. V. Orlova, A. M. Mudunov, M. B. Pak, E. V. Zernova, A. V. Sobolev, A. S. Mochalova, E. V. Ledin, M. I. Sekacheva: conducting research;
B. Ya. Alekseev: control of clinical trial results;
A. I. Podolyakina: analysis of results, writing and editing article;
E. K. Khanonina: analysis of literary sources, writing and editing the article
A. V. Petkova: statistical processing of research results;
V. A. Razzhivina: developing the research design.

ORCID of authors

Samoylenko Igor Vyacheslavovich
<https://orcid.org/0000-0001-7253-7091>
Pokataev Ilya Anatolevich
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
Zhukova Lyudmila Grigorevna
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
Stroyakovskii Daniil Lvovich
<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>
Orlova Rashida Vakhidovna
<https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>
Mudunov Ali Muradovich
<https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
Pak Maksim Bokmanovich
<https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>
Zernova Evgeniya Viktorovna
<https://orcid.org/0000-0003-4565-6743>
Sobolev Aleksandr Valentinovich:
<https://orcid.org/0009-0002-8283-0763>
Mochalova Anastasiya Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0002-7681-5383>
Ledin Evgenii Vitalevich
<https://orcid.org/0000-0002-1834-0981>
Alekseev Boris Yakovlevich
<https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Секачева Марина Игоревна

<https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>

Петкова Анна Васильевна

<https://orcid.org/0000-0002-7028-0496>

Ханонина Елизавета Константиновна

<https://orcid.org/0000-0001-5848-0869>

Подолькина Анна Игоревна

<https://orcid.org/0009-0002-5602-7926>

Разживина Виктория Александровна

<https://orcid.org/0000-0002-7826-9937>

Конфликт интересов. Клиническое исследование было организовано спонсором АО «Р-Фарм». Авторы статьи — А.В. Петкова, Е.К. Ханонина, А.И. Подолькина, В.А. Разживина — являются сотрудниками компании АО «Р-Фарм».

Финансирование. Работа выполнялась при финансировании группы компаний АО «Р-Фарм».

Статья поступила в редакцию 20.02.2024,
прошла рецензирование 05.03.2024,
принята в печать 08.03.2024

Sekacheva Marina Igorevna

<https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>

Petkova Anna Vasilevna

<https://orcid.org/0000-0002-7028-0496>

Khanonina Elizaveta Konstantinovna

<https://orcid.org/0000-0001-5848-0869>

Podolyakina Anna Igorevna

<https://orcid.org/0009-0002-5602-7926>

Razzhivina Viktoriya Aleksandrovna

<https://orcid.org/0000-0002-7826-9937>

Conflict of interest. The clinical trial was organized by the sponsor R-Pharm JSC. The authors of the article are A. V. Petkova, E. K. Khanonina, A. I. Podolyakina, V. A. Razzhivina are employees of the company R-Pharm.

Funding. The work was carried out with funding from the R-Pharm group of companies.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-67-73>

Значение клеток воспаления опухолевого микроокружения при раке молочной железы

К. С. Титов^{1,2}, Д. Н. Греков^{1,3}, Е. И. Закурдаев¹, З. В. Лорие¹, О. В. Паклина¹, Е. Н. Гордиенко¹¹ ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1**Контакты:** Лорие Зоя Викторовна zoelorie@mail.ru

В данном обзоре анализируется роль воспалительного компонента опухолевого микроокружения при раке молочной железы. Описывается участие опухоль-ассоциированных макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток в инициации, пролиферации и метастазировании опухоли. Раскрываются методики оценки воспалительных клеток опухолевого микроокружения для выбора лекарственной терапии и прогнозирования лечебного ответа. Известно, что макрофаги стимулируют опухолевый рост, способствуя инвазии и метастазированию опухолевых клеток. Также и нейтрофилы являются представителями опухолевого микроокружения при различных злокачественных новообразованиях, способные вызывать местную иммуносупрессию. Влияние тучных клеток на усиление опухолевого роста пока еще спорно. Основная способность тучных клеток — это стимулирование неоангиогенеза, который усиливает опухолевую прогрессию.

Ключевые слова: рак молочной железы, опухолевое микроокружение, макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки.**Для цитирования:** Титов К.С., Греков Д.Н., Закурдаев Е.И. и соавт. Значение клеток воспаления опухолевого микроокружения при раке молочной железы. Злокачественные опухоли 2024;14(1):67–73. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-67-73>

Importance of tumor microenvironment inflammation cells in breast cancer

K. S. Titov^{1,2}, D. N. Grekov^{1,3}, E. I. Zakurdaev¹, Z. V. Lorie¹, O. V. Paklina¹, E. N. Gordienko¹¹ S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 52 nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

This review evaluates the role of the tumor microenvironment of breast cancer focusing on the evidence showing that tumor-associated macrophages, neutrophils, and mast cells directly participate in tumor initiation, proliferation, and metastasizing. This study also describes microenvironment cells pathologic assessment relevant for prognosis and treatment decision. Tumor-associated macrophages stimulate breast tumor progression, including tumor cell growth, invasion and metastasizing. Tumor-associated neutrophils are more prevalent in patients with severe disease or resistance to treatment and it can be explained by their pro-tumor/immunosuppressive characteristics. The contribution of mast cells to tumor development and progression appears to be a controversial area of research. The ability of mast cells to promote angiogenesis is viewed as a key process in promoting tumor development. However, elevated level of mast cells at tumor sites seems to be connected with improved outcomes.

Keywords: breast cancer, tumor microenvironment, macrophages, neutrophils, mast cells**For citation:** Titov K.S., Grekov D.N., Zakurdaev E.I., et al. Importance of tumor microenvironment inflammation cells in breast cancer. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(1): 67–73. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-67-73>

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы — одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей в РФ и во всем мире. Данное заболевание стоит на первом месте по онкологической смертности у женщин (около 143000 смертей ежегодно в Европе) [1].

Диагностика рака молочной железы постоянно совершенствуется, все чаще опухоль удается выявить на ранних стадиях, когда возможно полное излечение заболевания. В России в 2018 г. рак молочной железы I–II стадии диагностирован в 71,2% случаев, тогда как в 2008 г. этот показатель составил 62,7% [2].

Не решена проблема рецидивирования опухоли после хирургического лечения. Так, по данным С.Е. Малыгина с соавт. [3], локорегиональные рецидивы наблюдаются в 3,9% случаев.

Прогнозирование риска развития рецидива и ответа на противоопухолевое лечение проводится по совокупности различных клинических и патоморфологических данных, среди которых размер опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, степень дифференцировки опухолевой ткани, статус гормональных рецепторов и HER-2, пролиферативная активность опухолевых клеток, клеточный состав микроокружения опухоли [4, 5]. Одним из наиболее важных прогностических и предиктивных маркеров является клеточный состав микроокружения опухоли. На сегодняшний день подробно исследованы опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, в том числе их взаимосвязь с клетками рака [6,7]. Перспективным направлением является изучение роли макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток в прогрессировании опухоли, и сегодня им уделяется довольно много внимания [8–10].

Данная работа освещает литературные данные о роли макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток в отношении риска развития рецидива и ответа на лечение при раке молочной железы с учетом проработанности данной темы в отечественной научной среде.

РОЛЬ МАКРОФАГОВ

Долгое время исследователи канцерогенеза не уделяли внимания особой роли макрофагов в развитии опухолей, так как их основной функцией считалась иммунная, в основном связанная с распознаванием, поглощением и уничтожением различных патогенов. Однако на сегодня уже ясно, что они являются далеко не последним звеном в прогрессии опухоли, в том числе рака молочной железы [8].

В последние два десятилетия ученые научились дифференцировать макрофагальные клетки. Макрофаги в зависимости от типа активации могут быть про- (M1) и противовоспалительными (M2). M1-макрофаги индуцируются цитокинами Th1-хелперами (интерферон IFN- γ , фактор некроза опухоли TNF), и именно они запускают воспалительную реакцию в ответ на различные патогены.

Противовоспалительные (M2) макрофаги активируются цитокинами Th2-хелперов (трансформирующий фактор роста — TGF- β 1, интерлейкины IL-4, IL-13) и в опухолях являются участниками опухолевой прогрессии.

Обычно каждая субпопуляция внутриопухолевых макрофагов секретирует либо провоспалительные (IL-6), либо противовоспалительные (IL-10) цитокины. В исследовании обнаружено, что при самом неблагоприятном варианте рака молочной железы (тройном негативном) M2-макрофаги секретируют оба типа цитокинов, усиливающих агрессивность опухолевых клеток [11]. Выяснилось, что M2-макрофаги усиливают пролиферативную активность опухолевых клеток, ухудшают дифференцировку опухолевой ткани, способствуют неоангиогенезу и метастазированию опухоли, снижают экспрессию гормональных рецепторов и повышают экспрессию HER2 опухолевыми клетками, приводят к иммуносупрессии в опухоли через угнетение противоопухолевых CD8 + T-лимфоцитов [12–13]. Повышение количества M2-макрофагов ассоциировано с поздними стадиями заболевания и, соответственно, неблагоприятным клиническим исходом [14].

В эксперименте доказано, что M2-макрофаги также повышают устойчивость к химиотерапевтическому лечению опухоли с использованием паклитаксела, доксорубицина, этопозиды, гемцитабина, циклофосфида, метотрексата, 5-фторурацила [13,15].

Популяция M2-макрофагов гетерогенна. Выделены так называемые мигрирующие и покоящиеся проопухолевые M2-макрофаги. Мигрирующие макрофаги в основном располагаются периваскулярно, тогда как покоящиеся чаще обнаруживаются вокруг опухолевых комплексов [16].

При типировании макрофагов наиболее чувствительным маркером для M2 является CD163, но для маркировки субпопуляций M2-макрофагов больше необходимы CD206, CD204 [17]. При реакции с CD206 хорошо выявляются покоящиеся макрофаги, но плохо — мигрирующие [16].

В рутинной практике часто используется маркер CD68, но он не разделяет макрофаги на субпопуляции и дополнительно экспрессируется фибробластами, гранулоцитами, дендритными клетками, эндотелиоцитами, что снижает его ценность при исследовании [18]. С другой стороны, в одном из исследований показано, что CD68 + макрофаги по сравнению с CD163 + клетками больше коррелируют с опухолевой прогрессией и снижением выживаемости больных [5].

Литвяковым Н.В. с соавторами [8] доказано, что повышенная экспрессия макрофагами хитиназоподобного белка YKL39 и лиганда хемокина CCL18 связана с улучшением 5-летней безметастатической выживаемости больных раком молочной железы, получавших неoadъювантную химиотерапию.

Вероятными хемокинами, способствующими повышению количества макрофагов в опухоли, являются CCL2, CCL5, макрофагальный колониестимулирующий фактор CSF-1, которые вырабатываются и раковыми, и опухоль-инфильтрирующими стромальными клетками [19].

Ускорение роста опухоли посредством проопухолевых макрофагов реализуется синтезом макрофагами циклооксигеназы-2, которая повышает количество IL-10 и индоламин-2,3-диоксигеназы, а они, в свою очередь, ингибируют продукцию IFN- γ и пролиферацию цитотоксических лимфоцитов [20].

Другой путь — усиление макрофагами, экспрессирующими рецепторы циклооксигеназы COX-2, пролиферации опухолевых клеток, экспрессирующих рецепторы эстрогена, прогестерона и глюкокортикоидов (MCF-7), а также гормонально-негативных опухолевых клеток, обладающих стволовым фенотипом (MDA-MB-231), что достигается активацией сигналов фосфоинозитид-3-киназы (PI3K/AKT) и ингибированием апоптоза за счет снижения проапоптотического белка BAX семейства белков регуляторов апоптоза BCL2 [21].

Стромальная инвазия опухолевых клеток посредством макрофагов достигается секрецией матриксных металлопротеиназ, цистеиновых катепсинов и сериновых протеаз, которые разрушают экстрацеллюлярный матрикс [13].

Проопухолевыми веществами, секретируемыми макрофагами, являются и кислый цистеиновый белок (остеонектин SPARC), CCL18, эпидермальный фактор роста (EGF), все они способствуют адгезии опухолевых клеток к фибронектину, усиливают инфильтрацию опухоли регуляторными Т-клетками, дестабилизируют экстрацеллюлярный матрикс [22,23].

Макрофаг-опосредованный неоангиогенез реализуется посредством эндотелиального фактора роста (VEGF) [24]. В экспериментах на мышах доказана значительная вариабельность активности этого белка. Так, в одних случаях развивается выраженная, но дисфункциональная васкулярная сеть, в других — немногочисленные и склонные к инвазии сосуды [25].

Изучение макрофагов и их связи с другими клетками опухолевого микроокружения и клетками рака постепенно открывает новые возможности терапевтического лечения больных.

Бифосфонаты, такие как золендроновая кислота, используемые в сочетании с гормональной терапией при лечении рака молочной железы, ингибируют опухолевые металлопротеиназы и уменьшают связь VEGF с его рецепторами на пролиферирующих эндотелиальных клетках, что в конечном итоге подавляет рост опухоли [25].

Введение мышам с моделированным раком молочной железы, толстой кишки и немелкоклеточным раком легкого вакцины на основе белка легумаина, который в большом количестве синтезируется макрофагами, в 62% случаев приводило к полному регрессу опухоли [27].

Терапевтический эффект доказан и при инфицировании мышей с раком молочной железы бактерией *Shigella flexneri*, которая, как известно, выделяет патогены, индуцирующие апоптоз макрофагов [28].

В экспериментах *in vivo* и *ex vivo* использование целекоксиба приводило к усилению пролиферации внутриопухолевых цитотоксических лимфоцитов за счет инги-

бирования циклооксигеназы-2 и обращения вспять ее макрофагально-опосредованных эффектов [20].

Блокирование передачи сигналов PI3K/AKT с помощью трансфекции аденовирусной siRNA/AKT1 в опухолевые клетки подавляет их пролиферативную активность, а этот путь, к слову, опосредуется COX-2 + макрофагами [21].

Ингибирование CD47 (рецептора «не ешь меня»), который экспрессируется опухолевыми клетками, приводит к усилению фагоцитоза клеток рака [29].

В условиях эксперимента истощение внутриопухолевых M2-макрофагов, а также их трансформация в M1-макрофаги, приводили к усилению эффективности таргетной терапии против HER2 [30].

РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ

Одним из важных элементов микроокружения рака молочной железы являются нейтрофилы, которые, как стало известно, ассоциированы с прогрессированием опухоли, развитием резистентности опухоли к терапевтическому лечению [9]. Выраженность инфильтрации опухоли нейтрофилами коррелирует с агрессивностью клеток рака, прогрессирующим течением заболевания и неблагоприятным клиническим исходом [31]. Наибольшее количество нейтрофилов выявляется при тройном негативном раке, а вот при гормонально-позитивных опухолях этих клеток в разы меньше.

Проопухолевая активность нейтрофилов обусловлена секрецией матриксных металлопротеиназ MMP2 и 9, различных факторов воспаления, включая IL-1 β , CCL2-4, синтазы оксида азота (iNOS), а также образование внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs) [31,32].

Трансформация спящих опухолевых клеток в пролиферативно-активные при участии нейтрофилов достигается активацией в опухолевых клетках $\alpha 3 \beta 1$ -интегрина в результате воздействия ламинина, образующегося за счет NET-протеаз, нейтрофильной эластазы и MMP-9 [33].

Одним из секретируемых нейтрофилами белков является онкостатин М, который, связываясь с одноименным рецептором, усиливает инвазивность и пролиферативную активность опухолевых клеток путем активации фосфорилированного сигнального преобразователя и активатора транскрипции STAT3 [34].

Проангиогенная активность опухоль-ассоциированных нейтрофилов, обусловлена секрецией матриксных металлопротеаз, в частности MMP-9, которые противодействуют антиангиогенным молекулам и стимулируют высвобождение VEGF [35].

Наиболее важным механизмом развития химиорезистентности является выработка опухолевыми клетками воспалительных цитокинов, которые непосредственно воздействуют на раковые клетки и опосредованно моделируют опухолевое микроокружение [31].

Посредством хемотактических реакций между хемокиновыми рецепторами CXCR2 на нейтрофилах и лиган-

дами CXCL1–3,5–8 на опухолевых клетках реализуется сигнал, привлекающий в опухоль нейтрофилы.

Иммунотерапия может оказаться неэффективной из-за нейтрофилов в микроокружении опухоли, ведь эти воспалительные клетки продуцируют iNOS и аргиназу-1 в ответ на трансформирующий фактор роста TGF β , что приводит к снижению инфильтрации опухоли CD8 + T-лимфоцитами [36]. Еще одним механизмом блокирования нейтрофилами пролиферации T-клеток является модуляция сигналов PD-1, PD-L1 [37].

Привлечение в опухоль T-регуляторных клеток, которые ингибируют противоопухолевые CD4 + T-клетки, достигается секрецией проопухолевыми нейтрофилами CCL17 [38].

Исследуются терапевтические подходы по предотвращению проникновения нейтрофилов в опухоль, что приводит к уменьшению опухоли, выраженности васкуляризации, потенциала метастазирования опухоли. К ним относится блокирование IL-8 [39], CXCR-1, 2 [40].

РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

В вопросах канцерогенеза тучные клетки остаются менее изученными. Эти клетки всегда считались основными эффекторами при аллергических заболеваниях и в защите от инфекций. Но сегодня уже ясно, что и в онкологии тучные клетки имеют большое значение [41].

С одной стороны, тучные клетки в солидных опухолях ассоциированы с неоваскуляризацией и метастазированием, с другой — повышение их количества в опухоли и регионарных лимфоузлах приводит к улучшению результатов лечения [42].

Ангиогенез в опухоли посредством тучных клеток достигается секрецией ими гепариноподобных молекул, гистамина, различных факторов роста (эндотелиальный VEGF, тромбоцитарный PDGF, стволовой SCF, нейрональный NGF) [43]. Секретируемые тучными клетками металлопротеиназы, являясь протеолитическими элементами, способствуют ангиогенному и лимфогенному метастазированию опухоли.

В настоящее время доказано, что тучные клетки при раке кожи, раке молочной железы и раке шейки матки стимулируют опухолевый рост. В настоящее время продолжаются исследования тучных клеток и при других злокачественных опухолях [44].

Опосредованная тучными клетками опухолевая прогрессия, вероятно, объясняется активацией сигнального пути SCF/C-kit (CD117), который инициирует пролиферацию опухолевых клеток [45]. Обнаруженная корреляция между повышенным уровнем IgE и снижением риска описанных выше опухолей стала основой для апробации новых методов лечения, основанных на IgE [42].

Что касается молочной железы, то надо понимать, что в норме количество тучных клеток в ткани этого органа значительно меньше, чем, например, в коже, и, тем не менее, эти клетки имеют большое значение при развитии

рака [46]. Степень инфильтрации первичной опухоли рака молочной железы тучными клетками позитивно коррелирует с экспрессией опухолевыми клетками рецепторов эстрогена и прогестерона. Вероятно, это обусловлено усилением транскрипции гена ESR1. В этой связи вполне логично, что наибольшее количество тучных клеток выявляется именно при люминальных гормонзависимых подтипах опухоли [42,47].

На ранних стадиях рака молочной железы основное количество тучных клеток без признаков дегрануляции, триптаза-позитивные и располагаются в основном перитуморально. При прогрессировании опухоли тучные клетки распределяются по ее строме [48]. На поздних стадиях рака можно сказать только о повышении количества α -SMA + фибробластов и уменьшении CD34 + клеток, что, скорее всего, опосредуется продуктами дегрануляции тучных клеток, в том числе триптазой [49].

Важно заметить, что дегрануляцию тучных клеток очень сложно оценить в послеоперационных образцах первичной опухоли. Кроме того, медиаторы тучных клеток могут продуцироваться и без дегрануляции. Таким образом, сам по себе статус дегрануляции тучных клеток не определяет их участие в моделировании злокачественной опухоли.

Постепенно изучаются типы и онкогенность различных тучных клеток. KIR2DL4 + /триптаза + тучные клетки, особенно при взаимодействии с HLA-G + клетками рака, в большей степени участвуют в процессах прогрессирования и метастазирования опухоли, чем остальные [50].

Столь немногочисленные работы по тучным клеткам уже дают свои плоды в отношении терапевтического лечения рака молочной железы. Так, в экспериментах на мышах с моделированным раком молочной железы блокада рецепторов CD117 антителами приводила к существенному уменьшению опухолевой прогрессии [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день вполне очевиден тот факт, что роль опухоль-ассоциированных макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток при злокачественных опухолях, в том числе при раке молочной железы, пока недостаточно полноценно изучена, но научные исследования в данном направлении ведутся, и они очень важны и практически значимы.

Как минимум, предстоит детально выяснить влияние макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток на опухолевые клетки и на клетки опухолевого микроокружения, это может стать основой для новых методов лекарственной и лучевой терапии.

Подобные научные исследования активно проводятся за рубежом, в России они преимущественно представлены анализом мировой литературы, а оригинальные работы по макрофагам, нейтрофилам и тучным клеткам опухолевого микроокружения единичны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893–917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
2. Клинические рекомендации. Рак молочной железы, 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4 (дата размещения: 28.01.2021).
Clinical Guidelines. Breast cancer, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4 (posting date: 28.01.2021). (In Russ.)
3. Малыгин С.Е., Малыгин Е.Н., Петерсон С.Б. и соавт. Местные и региональные рецидивы после мастэктомии с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы. *Вестник РГМУ* 2013;4:24–27. Malygin S.E., Malygin E.N., Peterson S.B., et al. Local and regional recurrences after mastectomy with immediate reconstruction in breast cancer patients. *Bulletin of RSMU* 2013;4:24–27. (In Russ.)
4. Титов К.С., Оганесян А.П., Ротин Д.А. и соавт. Опухолевые стволовые клетки при раке молочной железы. Роль в патогенезе и подходы к терапии. *Злокачественные опухоли* 2016;2:22–27.
Titov K.S., Oganessian A.P., Rotin D.L., et al. The tumor stem cells in breast cancer. The role in pathogenesis and approaches to therapy. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2016;2:22–27. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-2-22-27>
5. Medrek C., Pontén F., Jiström K., Leandersson K. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients. *BMC Cancer* 2012;12:306. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-306>
6. Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., Шамилов Ф.А. и соавт. Субпопуляции интратуморальных эффекторных клеток при раке молочной железы (обзор литературы и представление собственных данных). *Креативная хирургия и онкология* 2021;11(4):328–336.
Ryabchikov D.A., Chulkova S.V., Shamilov F.A., et al. Intratumoural effector cell subpopulations in breast cancer: a literature review and own data report. *Creative Surgery and Oncology* 2021;11(4):328–336. (In Russ.). <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-328-336>
7. 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;19:40–50. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30904-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30904-X)
8. Литвяков Н.В., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К. и соавт. Экспрессия макрофаг-ассоциированных генов в опухоли молочной железы: связь с опухолевой прогрессией. *Сибирский онкологический журнал* 2017;16(6):47–56.
Litviakov N.V., Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., et al. Expression of macrophage-associated genes in breast tumors: relation to tumor progression. *Siberian journal of oncology* 2017;16(6):47–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-6-47-56>
9. Голубцова А.К., Кантышева Е.Б., Новоселова А.В., Попугайло М.В. Нейтрофилы как факторы, которые способны стимулировать и тормозить развитие рака. Роль нейтрофилов в метастазировании, прогнозе и возможные точки для терапевтических вмешательств. *Научное обозрение. Медицинские науки* 2022;4:10–15.
Golubtsova A.K., Kantysheva E.B., Novoselova A.V., Popugaylo M.V. Neutrophils as factors that can stimulate and prevent the development of cancer. The role of neutrophils in metastasis, prognosis and possible points for therapeutic interventions. *Scientific review. Medical Sciences* 2022;4:10–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/srms.1264>
10. Лазарев А.Ф., Бобров И.П., Черданцева Т.М. и соавт. Тучные клетки и опухолевый рост. *Сибирский онкологический журнал* 2011;4(46):59–63.
Lazarev A.F., Bobrov I.P., Cherdantseva T.M., et al. Mast cells and tumor growth. *Siberian journal of oncology* 2011;4(46):59–63. (In Russ.)
11. Pe K.C. S., Saetung R., Yodsurang V., et al. Triple-negative breast cancer influences a mixed M1/M2 macrophage phenotype associated with tumor aggressiveness. *PLoS ONE* 2022;17(8):e0273044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273044>
12. Qian B.Z., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* 2010;141(1):39–51. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.014>
13. Qiu S.Q., Waajera S.J. H., Zwager M.C., et al. Tumor-associated macrophages in breast cancer: Innocent bystander or important player? *Cancer Treat Rev* 2018;70:178–189. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.010>
14. Campbell M.J., Tonlaar N.Y., Garwood E.R., et al. Proliferating macrophages associated with high grade, hormone receptor negative breast cancer and poor clinical outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128(3):703–711. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1154-y>
15. Shiao S.L., Ruffell B., DeNardo D.G., et al. TH2-polarized CD4(+) T cells and macrophages limit efficacy of radiotherapy. *Cancer Immunol Res* 2015;3(5):518–525. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0232>
16. Laoui D., Movahedi K., Van Overmeire E., et al. Tumor-associated macrophages in breast cancer: Distinct subsets, distinct functions. *Int J Dev Biol* 2011;55(7–9):861–7. <https://doi.org/10.1387/ijdb.113371dl>
17. Miyasato Y., Shiota T., Ohnishi K., et al. High density of CD204-positive macrophages predicts worse clinical prognosis in patients with breast cancer. *Cancer Sci* 2017;108(8):1693–1700. <https://doi.org/10.1111/cas.13287>

18. Mohammed Z.M. A., Goings J.J., Edwards J., et al. The relationship between components of tumour inflammatory cell infiltrate and clinicopathological factors and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer* 2012;107(5):864–73. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.347>
19. Qian B.Z., Zhang H., Li J., et al. FLT1 signaling in metastasis-associated macrophages activates an inflammatory signature that promotes breast cancer metastasis. *J Exp Med* 2015;212(9):1433–48. <https://doi.org/10.1084/jem.20141555>
20. Muthuswamy R., Okada N.J., Jenkins F.J., et al. Epinephrine promotes COX-2-dependent immune suppression in myeloid cells and cancer tissues. *Brain Behav Immun* 2017;62:78–86. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.02.008>
21. Joyce J.A., Pollard J.W. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):239–52. <https://doi.org/10.1038/nrc2618>
22. Sangaletti S., Di Carlo E., Gariboldi S., et al. Macrophage-derived SPARC bridges tumor cell-extracellular matrix interactions toward metastasis. *Cancer Res* 2008;68(21):9050–9. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1327>
23. Chen J., Yao Y., Gong C., et al. CCL18 from tumor-associated macrophages promotes breast cancer metastasis via PITPNM3. *Cancer Cell* 2011;19(4):541–555. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.02.006>
24. Roh-Johnson M., Bravo-Cordero J.J., Patsialou A., et al. Macrophage contact induces RhoA GTPase signaling to trigger tumor cell intravasation. *Oncogene* 2014;33(33):4203–12. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.377>
25. Stockmann C., Doedens A., Weidemann A., et al. Deletion of vascular endothelial growth factor in myeloid cells accelerates tumorigenesis. *Nature* 2008;456(7223):814–8. <https://doi.org/10.1038/nature07445>
26. Junankar S., Shay G., Jurczyk J., et al. Real-time intravital imaging establishes tumor-associated macrophages as the extraskeletal target of bisphosphonate action in cancer. *Cancer Discov* 2015;5(1):35–42. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0621>
27. Luo Y., Zhou H., Krueger J., et al. Targeting tumor-associated macrophages as a novel strategy against breast cancer. *J Clin Invest* 2006;116(8):2132–2141. <https://doi.org/10.1172/JCI27648>
28. Galmbacher K., Heisig M., Hotz C., et al. Shigella mediated depletion of macrophages in a murine breast cancer model is associated with tumor regression. *PLoS One* 2010;5(3):e9572. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009572>
29. Willingham S.B., Volkmer J.P., Gentles A.J., et al. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(17):6662–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121623109>
30. Xu M., Liu M., Du X., et al. Intratumoral delivery of IL-21 overcomes anti-Her2/Neu resistance through shifting tumor-associated macrophages from M2 to M1 phenotype. *J Immunol* 2015;194(10):4997–5006. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402603>
31. Wu L., Saxena S., Goel P., et al. Breast cancer cell-neutrophil interactions enhance neutrophil survival and pro-tumorigenic activities. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):2884. <https://doi.org/10.3390/cancers12102884>
32. Li Y., Cao X., Liu Y., et al. Neutrophil extracellular traps formation and aggregation Orchestrate induction and resolution of sterile crystal-mediated inflammation. *Front Immunol* 2018;9:1559. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01559>
33. Albregues J., Shields M.A., Ng D., et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science* 2018;361(6409):eaao4227. <https://doi.org/10.1126/science.aao4227>
34. Queen M.M., Ryan R.E., Holzer R.G., et al. Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M: potential implications for tumor progression. *Cancer Res* 2005;65(19):8896–904. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1734>
35. Soto-Perez-de-Celis E., Chavarri-Guerra Y., Leon-Rodriguez E., Gamboa-Dominguez A. Tumor-associated neutrophils in breast cancer subtypes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(10):2689–2693. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.10.2689>
36. Ocana A., Nieto-Jiménez C., Pandiella A., Templeton A.J. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. *Mol Cancer* 2017;16(1):137. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0707-7>
37. He G., Zhang H., Zhou J., et al. Peritumoural neutrophils negatively regulate adaptive immunity via the PD-L1/PD-1 signalling pathway in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34:141. <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0256-0>
38. Mishalian I., Bayuh R., Eruslanov E., et al. Neutrophils recruit regulatory T-cells into tumors via secretion of CCL17 - a new mechanism of impaired antitumor immunity. *Int J Cancer* 2014;135(5):1178–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.28770>
39. Huang S., Mills L., Mian B., et al. Fully humanized neutralizing antibodies to interleukin-8 (ABX-IL8) inhibit angiogenesis, tumor growth, and metastasis of human melanoma. *Am J Pathol* 2002;161(1):125–34. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64164-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64164-8)
40. Singh S., Sadanandam A., Nannuru K.C., et al. Small-molecule antagonists for CXCR2 and CXCR1 inhibit human melanoma growth by decreasing tumor cell proliferation, survival, and angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2009;15(7):2380–6. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2387>
41. Marshall J.S., Portales-Cervantes L., Leong E. Mast cell responses to viruses and pathogen products. *Int J Mol Sci* 2019;20(17):4241. <https://doi.org/10.3390/ijms20174241>
42. Hanes M.R., Giacomantonio C.A., Marshall J.S. Mast cells and skin and breast cancers: A complicated and microenvironment-dependent role. *Cells* 2021;10(5):986. <https://doi.org/10.3390/cells10050986>

43. McHale C., Mohammed Z., Gomez G. Human skin-derived mast cells spontaneously secrete several angiogenesis-related factors. *Front Immunol* 2019;10:1445. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01445>
44. Wulaningsih W., Holmberg L., Garmo H., et al. Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. *Oncoimmunology* 2016;5(6):e1154250. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1154250>
45. Das Roy L., Curry J.M., Sahraei M., et al. Arthritis augments breast cancer metastasis: Role of mast cells and SCF/c-Kit signaling. *Breast Cancer Res* 2013;15(2):R32. <https://doi.org/10.1186/bcr3412>
46. Samoszuk M., Corwin M.A. Mast cell inhibitor cromolyn increases blood clotting and hypoxia in murine breast cancer. *Int J Cancer* 2003;107(1):159–63. <https://doi.org/10.1002/ijc.11340>
47. Majorini M.T., Cancila V., Rigoni A., et al. Infiltrating mast cell-mediated stimulation of estrogen receptor activity in breast cancer cells promotes the luminal phenotype. *Cancer Res* 2020;80(11):2311–2324. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3596>
48. Carpenço E., Ceaşu R.A., Cimpean A.M., et al. Mast cells as an indicator and prognostic marker in molecular subtypes of breast cancer. *In Vivo* 2019;33(3):743–748. <https://doi.org/10.21873/invivo.11534>
49. Cimpean A.M., Tamma R., Ruggieri S., et al. Mast cells in breast cancer angiogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;115:23–26. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.04.009>
50. Ueshima C., Kataoka T.R., Hirata M., et al. The killer cell Ig-like receptor 2DL4 expression in human mast cells and its potential role in breast cancer invasion. *Cancer Immunol Res* 2015;3(8):871–80. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0199>
51. Kuonen F., Laurent J., Secondini C., et al. Inhibition of the Kit ligand/c-Kit axis attenuates metastasis in a mouse model mimicking local breast cancer relapse after radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2012;18(16):4365–74. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3028>

Вклад авторов

К. С. Титов: сбор данных, редактирование текста статьи;
Д. Н. Греков: сбор данных, редактирование текста статьи;
Е. И. Закурдаев: написание текста статьи;
З. В. Лорие: сбор данных;
О. В. Паклина: написание текста статьи;
Е. Н. Гордиенко: сбор данных

ORCID авторов

Титов Константин Сергеевич
<https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>
Греков Дмитрий Николаевич
<https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>
Закурдаев Евгений Иванович
<https://orcid.org/0000-0001-8613-9609>
Лорие Зоя Викторовна
<https://orcid.org/0000-0002-4698-7184>
Паклина Оксана Владимировна
<https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>
Гордиенко Елена Николаевна
<https://orcid.org/0000-0003-4021-9085>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 20.06.2023,
прошла рецензирование 23.08.2023,
принята в печать 30.08.2023

Authors' contribution

K. S. Titov: collection data, article editing;
D. N. Grekov: collection data, article editing;
E. I. Zakurdaev: article writing;
Z. V. Lorie: collection data;
O. V. Paklina: article writing;
E. N. Gordienko: collection data

ORCID of authors

Titov Konstantin Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>
Grekov Dmitrii Nikolaevich
<https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>
Zakurdaev Evgenii Ivanovich
<https://orcid.org/0000-0001-8613-9609>
Lorie Zoya Viktorovna
<https://orcid.org/0000-0002-4698-7184>
Paklina Oksana Vladimirovna
<https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>
Gordienko Elena Nikolaevna
<https://orcid.org/0000-0003-4021-9085>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-74-82>

Существующие проблемы профилактики и лечения химиоиндуцированной периферической нейропатии: мировой опыт и собственные данные

Г.А. Чиж^{1,2}, И.В. Рыков^{1,3}, Д.С. Орлова¹, С.О. Кузин¹, А.Б. Эльмурзаев¹, А.Б. Шишкин¹, В.В. Богомолов¹¹ ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук»; Россия, 194017 Санкт-Петербург, пр. Тореца, 72, лит. А² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2**Контакты:** Иван Владимирович Рыков rykov.ivan@gmail.com

Химиоиндуцированная периферическая нейропатия (ХИПН) — осложнение, которое возникает у большинства пациентов при проведении противоопухолевой терапии с применением таксанов и препаратов платины. ХИПН включает в себя широкую палитру клинических проявлений. Наиболее частыми из которых выступают нарушения чувствительности. У части пациентов проявления ХИПН сохраняются даже после завершения химиотерапии. Влияние на качество жизни, высокая распространенность ХИПН среди онкологических пациентов, делает актуальным поиск новых методов медикаментозной коррекции данного осложнения. В данном обзоре обсуждаются существующие проблемы в отношении медикаментозной профилактики и лечения ХИПН. Нами также представлен собственный опыт наблюдения за пациентами с химиоиндуцированной нейропатией. Опираясь на результаты наших наблюдений за пациентами, показано влияние данного осложнения на качество жизни пациентов, выходящее за рамки нарушения периферической сенсорной чувствительности. Это следует учитывать при дальнейшем изучении возможности медикаментозной коррекции данного нежелательного явления.

Ключевые слова: химиотерапия, нейропатия, химиоиндуцированная периферическая нейропатия, таксаны, препараты платины, лечение нейропатии

Для цитирования: Чиж Г.А., Рыков И.В., Орлова Д.С. и соавт. Существующие проблемы профилактики и лечения химиоиндуцированной периферической нейропатии: мировой опыт и собственные данные. Злокачественные опухоли 2024;14(1):74–82. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-74-82>

Existing problems of prevention and treatment of chemo-induced peripheral neuropathy: world experience and own data

G. A. Chizh^{1,2}, I. V. Rykov^{1,3}, D. S. Orlova¹, S. O. Kuzin¹, A. B. Elmurzaev¹, A. B. Shishkin¹, V. V. Bogomolov¹¹ Saint Petersburg Clinical Hospital; lit. A, 72 Toreza Prospekt, Saint Petersburg 194017, Russia;² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya str., Saint Petersburg 194100, Russia;³ V. A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia**Contacts:** Ivan Vladimirovich Rykov rykov.ivan@gmail.com

Chemotherapy-related peripheral neuropathy (CIPN) is a complication which occurs in the most cancer patients receiving taxanes and platinum-based systemic therapy. CIPN includes the wide range of clinical symptoms, and the peripheral sensitive disorders are the most common. Some patients have CIPN-related symptoms persistent after chemotherapy completion. Impact on patient's quality of life and high prevalence among cancer patients make an active search for new ways of CIPN medical correction relevant. We reviewed the existing data on medical prophylaxis and treatment of CIPN and also presented our observation data with CIPN patients. Based on our research results, we showed that the impact of CIPN on a patient's quality of life was spread beyond the peripheral sensitivity disorder. This should be taken into account for further studying of the possible correction of CIPN.

Key words: chemotherapy, neuropathy, chemotherapy-induced peripheral neuropathy, taxanes, derivatives of platinum, neuropathy treatment

For citation: Chizh G.A., Rykov I.V., Orlova D.S., et al. Existing problems of prevention and treatment of chemo-induced peripheral neuropathy: world experience and own data. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2024;14(1):74–82. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-74-82>

ВВЕДЕНИЕ

Многие, широко распространенные злокачественные новообразования, такие как рак молочной железы, легкого, толстой кишки, предстательной железы, на разных этапах лечения требуют применения химиотерапевтических препаратов [1–5]. Однако для 30–60% больных химиотерапевтическое лечение сопровождается развитием химиоиндуцированной периферической нейропатии — ХИПН [6,7]. ХИПН — состояние, сопровождающееся повреждением и нарушением функции периферических нервных волокон, при котором реализуется широкая палитра чувствительных, реже — двигательных и вегетативных нарушений [7,10].

Актуальность

- ХИПН — дозолимитирующее осложнение, часто приводящее к редукции доз противоопухолевых препаратов, а в ряде случаев — к перерывам в лечении, что негативно сказывается на результатах терапии [7];
- ХИПН негативно сказывается на качестве жизни пациентов [7,8];
- ХИПН у части больных может сохраняться спустя длительное время после окончания химиотерапевтического лечения [7,9], т. е. иметь стойкий и потенциально необратимый характер.

Цель

Цель данной работы — отразить современные представления о природе и распространенности ХИПН, осветить проблемы, которые мешают внедрению эффективных методов профилактики ХИПН и затрудняют медикаментозную коррекцию данного нежелательного явления химиотерапии. Методами работы выступали:

- анализ данных, посвященных проблеме ХИПН. При поиске соответствующих материалов, мы пользовались базами данных Web of Science, Medline;
- сбор и интерпретация собственных данных, полученных при лечении пациентов в условиях отделения онкологии и паллиативной помощи в СПб КБ РАН.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХИПН В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Согласно существующим данным, с ХИПН различной степени тяжести сталкиваются до 60% больных, получающих химиотерапевтическое лечение [6,7]. Наиболее часто ХИПН встречается при использовании следующих групп лекарственных средств [6–10]:

- препаратов платины (оксалиплатин, карбоплатин, цисплатин);
- таксанов (доцетаксел, паклитаксел, кабазитаксел);

Таблица 1. Факторы риска ХИПН

Table 1. *CIPN risk factors*

Фактор риска	Комментарий	Референс
Возраст старше 55	ОР = 1,08 (1,03–1,13; $p < 0,01$)	[10]
Исходно существующая нейропатия	Наследственные нейропатии (болезнь Шарко–Мари–Тута), ранее перенесенный полиомиелит и другие инфекции ЦНС	[11] [12], [13]
Сахарный диабет, вне зависимости от неврологических осложнений	Мета-анализ 25 исследований. ОР = 1,60, 95% CI = 1,38–1,85, $p < 0,001$	[14]
Количество циклов ХТ	ОР = 1,19 (1,07–1,32; $p < 0,01$) при проведении 6 и более циклов таксанами или платиной	[15]
Генетические полиморфизмы	CEP27 (винкристин) SOX10, BCL2, OPRM1, и TRVP1: ОР = 1,64 раза для каждого из генотипов, ОР = 4,49 раза для пациентов с наличием трех вариантов полиморфизма при терапии таксанами и/или платиносодержащей химиотерапией	[16]
Дефицит витамина D	Частота нейропатии — 19,3% при дефиците против 13,0% без дефицита ОР = 1,62, $p = 0,005$ при лечении таксанами в SWOG 0221. При мультивариантном анализе и учете расы (белая/черная) различия не достигли статистической значимости ($p = 0,056$)	[17]

ОР — отношение рисков; 95% CI — доверительный интервал

- винкаалкалоидов (винбластин, винкристин, винорелбин);
- ингибиторов протеасом (бортезомиб, карфилзомиб);
- ингибиторов микротрубочек группы эпитилонов (иксабепилон).

Основная популяция, которая сталкивается с проблемой ХИПН, оказывается чрезвычайно широкой, поскольку включает больных раком молочной железы, легких, толстой кишки, множественной миеломой, раком яичников, шейки и тела матки, раком головы и шеи. Широкая распространенность и высокая доля онкологических пациентов, сталкивающихся в ходе химиотерапии с периферической нейропатией, способствовала изучению механизмов данного осложнения.

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска в отношении ХИПН были исследованы во множестве исследований с разным уровнем доказательности. Современные представления о факторах риска ХИПН представлены в таблице 1.

Убедительных доказательств роли иной сопутствующей патологии (кроме сахарного диабета) как факторов риска на сегодняшний день не получено [18]. Роль дефицита витаминов группы В тоже остается весьма противоречивой, однако имеются данные о более тяжелом течении ХИПН при дефиците витамина B12 [19–20].

Клиническая картина ХИПН включает в себя различные варианты нарушений периферической чувствительности, несколько реже — моторные и вегетативные нарушения (рис. 1).

Нарушения чувствительности, как правило, составляют основную часть клинической картины ХИПН и явля-

ются преобладающим проявлением данного осложнения [7]. Большинство пациентов сталкивается с нарушениями чувствительности уже в первый месяц противоопухолевого лечения [21]. Существующие данные свидетельствуют о возрастании риска развития нейропатии по мере увеличения суммарной дозы химиотерапевтических препаратов.

- Только 5–12% пациентов, получающих паклитаксел в суммарной дозе менее 250 мг/м², сталкиваются с нейропатией. В то же время, превышение кумулятивной дозы паклитаксела свыше 250 мг/м² приводит к развитию нейропатии уже у 20–35% больных [22].
- При достижении суммарной дозы оксалиплатина 850 мг/м², нейропатия 2–3 степени (СТС-АЕ) встречается у 12–18% пациентов, а при достижении 1000–1150 мг/м² — у половины пациентов [23];
- В отношении доцетаксела: нейропатия описана при достижении дозы в 100 мг/м², т. е. после проведения двух и более циклов таксаносодержащей химиотерапии [24];
- Достижение кумулятивной дозы в 2–6 мг/м² при применении винкристина также приводит к развитию сенсорной нейропатии [24].

ОСОБЕННОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ХИПН В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ ОНКОЛОГИИ, РЕАБИЛИТАЦИИ И ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ КБ РАН

За период с 01.03.2023 по 01.08.2023 выявлен 41 случай возникновения периферической нейропатии среди пациентов, получающих химиотерапию препаратами платины, а также препаратами таксанового ряда. Это



Рисунок 1. Клинические проявления ХИПН

Взято и адаптировано из Maihöfner, C., Diel, I., Tesch, H. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. Support Care Cancer 29, 4223–4238 (2021)

Figure 1. Clinical manifestations of CIPN

Taken and adapted from Maihöfner, C., Diel, I., Tesch, H. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. Support Care Cancer 29, 4223–4238 (2021)

составило более 80% среди всех больных, получавших химиотерапевтическое лечение указанными группами противоопухолевых препаратов в условиях отделения. По причине возникшей ХИПН применение препаратов было приостановлено у 30%, преимущественно среди пациентов, получающих оксалиплатинсодержащую химиотерапию по поводу метастатического опухолевого процесса.

Высокая распространенность данного осложнения среди пациентов, а также частота приостановления противоопухолевой терапии побудили нас изучить особенности клинической картины данного нежелательного явления.

Изучение клинических особенностей ХИПН среди данной группы пациентов осуществлялось с применением ряда валидированных опросников — MDASI, Мичиган и DN4. В ходе наблюдения выявлено несколько клинических особенностей ХИПН и нейротоксичности в целом:

- Среднее число циклов, после которых развивалась ХИПН, составляло 6 циклов (химиотерапия с применением препаратов платины либо таксанов);
- Такие явления, как онемение, покалывание и жжение, встречались у 80% больных;
- Применение опросников MDASI позволило выявить ряд наиболее частых нежелательных явлений, которые сопровождали периферическую нейропатию:

Параметр по MDASI	Пациенты, у которых отмечалось наличие указанного явления при ХИПН, %
Боль	40,0
Слабость	75,0
Нарушение сна	62,5
Чувство подавленности	45,0
Снижение памяти	72,5
Сонливость	62,5

О влиянии ХИПН на общие показатели качества жизни пациентов мы оценивали по результатам опросника MDASI:

Параметр по MDASI	Доля пациентов, отметивших изменение той или иной сферы их жизни, %
Общая активность	65,0
Настроение	65,0
Работа (включая работу по дому)	62,5
Отношения с другими людьми	62,5
Способность ходить	32,5
Способность радоваться жизни	50,0

Безусловно, полученные нами данные носят сугубо наблюдательный характер, а количество пациентов (n = 41) не позволяют говорить о представленности всех

групп пациентов с ХИПН в нашей популяции пациентов. Однако они свидетельствуют о том, что проблема нейротоксичности после ХТ, а также ХИПН в частности носят комплексный характер, а влияние данного осложнения на качество жизни пациентов выходит за рамки нарушения периферической сенсорной чувствительности. Это, на наш взгляд, важно учитывать при дальнейшем изучении возможности медикаментозной коррекции данного нежелательного явления.

ПРОФИЛАКТИКА ХИПН

Понимание актуальности проблемы ХИПН, знание патофизиологии ХИПН побуждало и побуждает многих исследователей заниматься вопросами профилактики данного осложнения. Однако все исследования, которые были посвящены медикаментозной профилактике ХИПН, не смогли продемонстрировать клинически и статистически значимого преимущества исследуемых препаратов в сравнении с плацебо.

Негативные результаты исследований, посвященных медикаментозной профилактике, нашли отражение в зарубежных клинических рекомендациях авторитетных онкологических сообществ по ведению пациентов с ХИПН:

- Американское общество клинической онкологии (ASCO): полученные из исследований данные, посвященные вопросам профилактики нейропатии при химиотерапии подтвердили, что для профилактики ХИПН не рекомендуются никакие средства [25];
- Европейское общество клинической онкологии (ESMO): многие фармакологические средства были изучены на предмет их способности предотвращать невропатию. До сих пор не существует эффективного средства для предотвращения ХИПН, и, следовательно, нельзя дать положительную рекомендацию ни по одному из изученных средств [26].

Существующие исследования оценивали роль отдельных медикаментов, но ни одно из них не смогло продемонстрировать снижение частоты возникновения ХИПН при медикаментозной профилактике. В числе указанных медикаментов можно найти [25,27]:

- антиоксиданты (N-ацетилцистеин, витамин E, альфа-липоевая кислота, глутатион);
- аминокислоты (глутамин, ацетил-N карнитин);
- антидепрессанты (венлафаксин, амитриптилин);
- антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин);
- витамины группы B и D.

Патофизиология ХИПН представляет собой совокупность многокомпонентных и потенциально необратимых биохимических изменений, которые не поддаются вмешательству в виде отдельных фармакологических препаратов, что подтверждается множеством негативных исследований, посвященных профилактике ХИПН [25–27].

ИЗ ЧЕГО ПРОИСТЕКАЮТ НЕУДАЧИ В ПОПЫТКАХ ПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ПОПЫТКЕ ЛЕЧЕНИЯ ХИПН?

Патофизиология ХИПН

Общим для всех ранее озвученных химиотерапевтических препаратов выступает прямое либо опосредованное повреждение периферических нервов с последующим нарушением их функции. Известно, что химиопрепараты проникают внутрь нейронов с помощью различных, относительно специфических переносчиков, где и реализуют нейротоксический эффект. Примечательно, что в отношении различных химиотерапевтических препаратов описаны весьма сходные патофизиологические особенности ХИПН [26].

1. Нарушения экспрессии ионных каналов

- Например, повышение экспрессии потенциал-зависимых кальциевых каналов Cav 3.2, натриевых каналов,

наблюдающееся при воздействии паклитаксела, продемонстрировано в условиях доклинических экспериментов. Их экспрессия ведет к росту амплитуды кальциевого тока. Неминуемо это приводит к снижению порога возбудимости сенсорных нейронов, что потенциально объясняет явление парестезии и нейропатической боли [27–29].

- В нейронах оксалиплатин инактивирует натриевые каналы, чем компенсаторно заставляет нейроны экспрессировать TPRM и VGKC каналы. Это и лежит в основе таких явлений, как парестезия, холоддовая гиперестезия и нейропатическая боль [27].

2. Повреждение митохондрий и митохондриальная дисфункция

Митохондриальная ДНК выступает мишенью препаратов с алкилирующим действием (производные платины). Алкилирование ДНК приводит к нарушению протекания биоэнергетических процессов в митохондриях, к образованию свободных радикалов, нарушению кальциевого

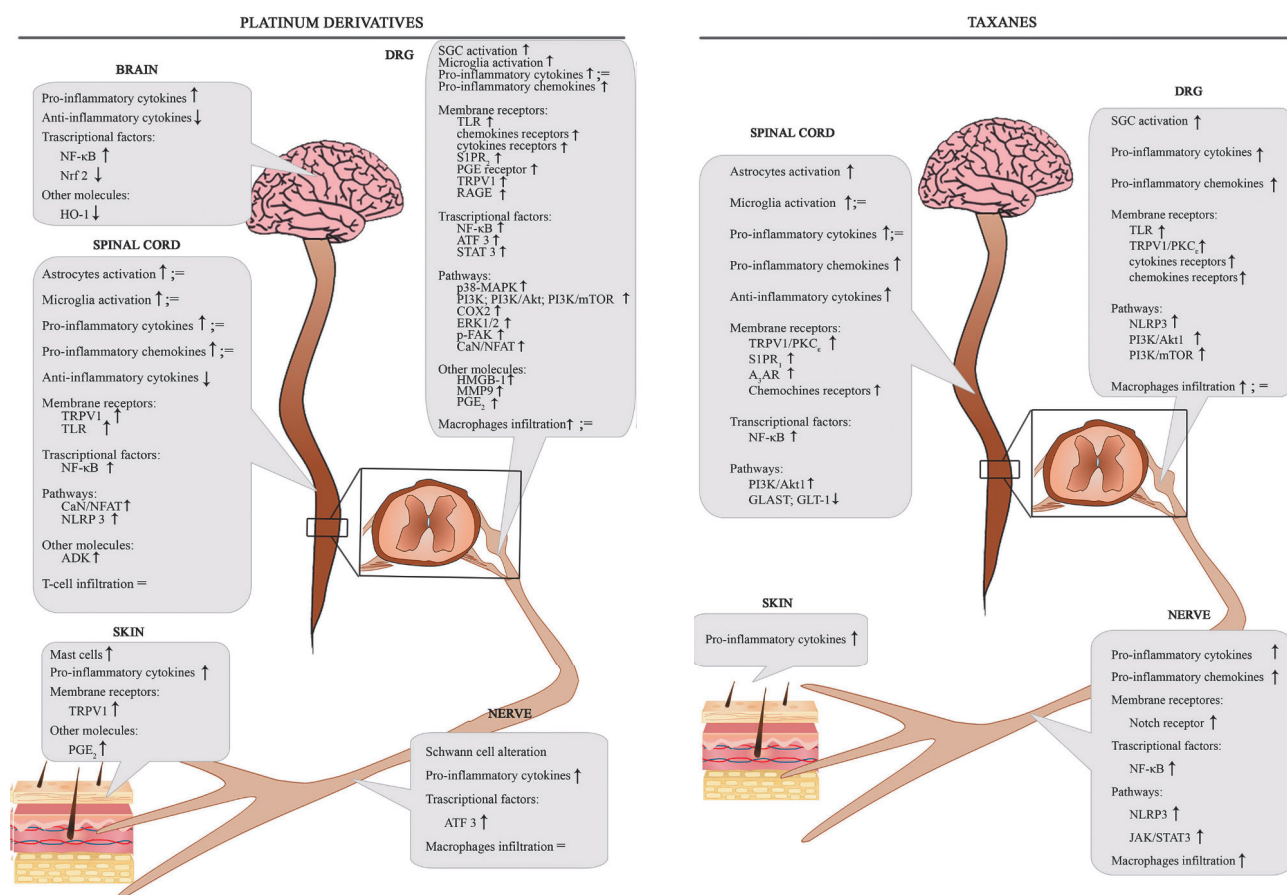


Рисунок 2. Патобиохимическая картина при ХИПН

Взято из Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Fumagalli G, Monza L, Cavaletti G, Rigolio R, Meregalli C. Front Immunol. 2021

Figure 2. Pathobiochemical picture in CIPN

Taken from Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Fumagalli G, Monza L, Cavaletti G, Rigolio R, Meregalli C. Front Immunol. 2021

гомеостаза и реализация внутреннего проапоптотического каскада в клетках [30].

3. Нарушения аксонального транспорта в нейронах

Такие нарушения связаны с воздействием на структурную основу аксонального транспорта — микротрубочки. Различные химиотерапевтические агенты — таксаны, винкаалкалоиды — по-разному нарушают процессы динамической структурной реорганизации микротрубочек в клетках, но в одинаковой степени приводят к дезорганизации аксонального транспорта, аксонопатии и аксональной дегенерации [27–30].

4. «Нейровоспаление»

В последние годы все шире обсуждается роль различных элементов иммунной системы в реализации воспалительного повреждения в рамках ХИПН. О роли «нейровоспалительного» элемента в патофизиологии ХИПН свидетельствуют данные доклинических экспериментов, в рамках которых продемонстрированы различные патогистологические и патохимические изменения, свидетельствующие о реализации воспалительных реакций при ХИПН (рис. 2) [31].

СУЩЕСТВУЮЩИЕ ДАННЫЕ В ОТНОШЕНИИ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ХИПН

Ввиду негативных результатов исследований, посвященных профилактике ХИПН, особую важность приобретает вопрос коррекции уже существующей, возникшей в ходе противоопухолевого лечения нейропатии. В настоящее время, в клинической практике используются препараты, в отношении которых существует убежденность о наличии у них нейропротекторного эффекта. К таким препаратам можно отнести следующие:

- тиоктовая кислота;
- карнитин;
- антидепрессанты — амитриптилин;

- антиконвульсанты — габапентин, прегабалин, ламотриджин.

Однако эффективность применения указанных препаратов при ХИПН на сегодняшний день не продемонстрирована. Так, габапентин в исследовании Paul L Mitchell et al. не влиял на тяжесть проявлений сенсорной нейропатии [40]; немногочисленные исследования с участием тиоктовой кислоты демонстрировали противоречивые результаты; в одном же из исследований большая часть пациентов не смогла полностью завершить курс лечения, что также не позволяет рассматривать тиоктовую кислоту как оптимальный вариант медикаментозной коррекции ХИПН [37–39]. В работе Anna-Liisa Kautio et al. амитриптилин также не смог улучшить течение ХИПН [36]. L-карнитин не улучшал течение ХИПН в исследовании Dawn L. Hershman et al. в популяции пациенток, получавших адъювантную химиотерапию по поводу рака молочной железы. Примечательно, что при наблюдении за пациентками сроком 24 и более недель в группе принимавших L-карнитин прослеживалась тенденция к более высокой частоте сохранения нейропатии 3–4 степени [35]. Эффективность прегабалина в коррекции ХИПН только продолжает изучаться [34].

Дулоксетин

Наиболее крупные и убедительные данные о медикаментозной коррекции развившейся ХИПН существуют в отношении дулоксетина в плацебо-контролируемом исследовании с участием 231 пациента с ХИПН, проведенного и опубликованного в 2013 году [32]. В данном исследовании применение дулоксетина в течение пяти недель способствовало снижению выраженности болевого компонента ХИПН: 59% пациентов, получавших дулоксетин, по сравнению с 38% пациентов из группы плацебо, сообщили об уменьшении боли (рис. 3).

Дулоксетин также сравнивали с венлафаксином в другом рандомизированном исследовании [33]. Дулоксетин продемонстрировал преимущество в более

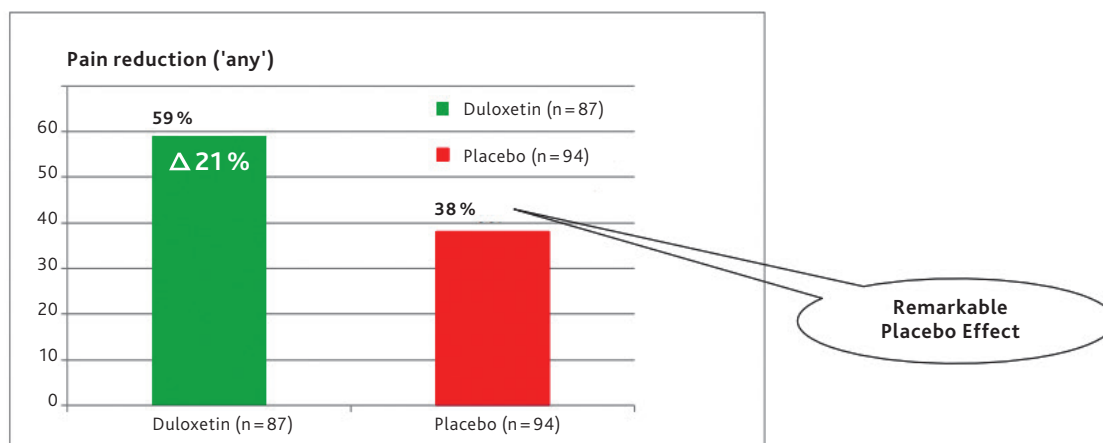


Рисунок 3. Уменьшение боли при приеме дулоксетина в сравнении с плацебо [32].

Figure 3. Pain reduction with duloxetine compared with placebo [32].

выраженном снижении нейропатической боли и моторных нарушений в сравнении с венлафаксином. Результаты данных исследований обусловили включение дулоксетина в рекомендации Европейского общества медицинской онкологии по коррекции нейропатической боли при ХИПН [26]. Но исследования, посвященные изучению эффективности дулоксетина в коррекции других аспектов

сенсорной нейропатии, например, таких, как гипестезия, парестезия, немногочисленны. Описания опыта применения дулоксетина в условиях реальной клинической практики на русском языке и вовсе отсутствуют. Это делает актуальным проведение исследований, которые были бы посвящены оценке эффективности дулоксетина в коррекции различных проявлений ХИПН.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. William J.G., Meena S.M., Jame A., et al. NCCN Guidelines insights: breast cancer, version 4.2023. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(6):594–608. <https://doi.org/10.6004/jncn.2023.0031>
2. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L., et al. Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Guidelines Version 3.2023. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(4):340–350. <https://doi.org/10.6004/jncn.2023.0020>
3. NCCN Guidelines, Version 3.2023. Small Cell Lung Cancer. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1462>
4. NCCN Guidelines, Version 2.2023. Colon Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
5. NCCN Guidelines, Version 2.2023. Prostate Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
6. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014;155(12):2461–2470. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>
7. Staff N.P., Grisold A., Grisold W., Windebank A.J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol* 2017;81(6):772–781. <https://doi.org/10.1002/ana.24951>
8. Hausheer F.H., Schilsky R.L., Bain S., et al. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 2006;33(1):15–49. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2005.12.010>
9. Park S.B., Lin C.S., Krishnan A.V., et al. Long-term neuropathy after oxaliplatin treatment: challenging the dictum of reversibility. *Oncologist* 2011;16(5):708–16. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0248>
10. Molassiotis A., Cheng H.L., Leung K.T., et al. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy. *Brain Behav* 2019;9(6):e01312. <https://doi.org/10.1002/brb3.1312>
11. Kalfakis N., Panas M., Karadima G., et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies emerging during vincristine treatment. *Neurology* 2002;59(9):1470–1. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000032505.45389.94>
12. Chaudhry V., Chaudhry M., Crawford T.O., et al. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology* 2003;60(2):337–40. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000043691.53710.53>
13. Chauvenet A.R., Shashi V., Selsky C., et al. Vincristine-induced neuropathy as the initial presentation of charcot-marie-tooth disease in acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(4):316–20. <https://doi.org/10.1097/00043426-200304000-00010>
14. Gu J., Lu H., Chen C., et al. Diabetes mellitus as a risk factor for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2021;29(12):7461–7469. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06321-7>
15. Molassiotis A., Cheng H.L., Leung K.T., et al. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy. *Brain Behav* 2019;9(6):e01312. <https://doi.org/10.1002/brb3.1312>
16. McWhinney-Glass S., Winham S.J., Hertz D.L., et al. Cumulative genetic risk predicts platinum/taxane-induced neurotoxicity. *Clin Cancer Res* 2013;19(20):5769–5776. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0774>
17. Jennaro T.S., Fang F., Kidwell K.M., et al. Vitamin D deficiency increases severity of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* 2020;180(3):707–714. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05584-8>
18. Hershman D.L., Till C., Wright J.D., et al. Comorbidities and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Among Participants 65 Years or Older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3014–22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.2346>
19. Solomon L.R. Functional vitamin B12 deficiency in advanced malignancy: implications for the management of neuropathy and neuropathic pain. *Support Care Cancer* 2016;24(8):3489–94. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3175-5>
20. EL-Najjar S.E., Naser I.A., AL-Wahidi K.M. Is Functional Vitamin B12 Deficiency a Risk Factor for the Development of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Cancer Patients? *Research Square* 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1667065/v2>
21. Starobova H., Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci* 2017;10:174. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>

22. Lee J.J., Swain S.M. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006;24(10):1633–42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.0543>
23. de Gramont A., Figer A., Seymour M., et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2938–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.2938>
24. Park S.B., Goldstein D., Krishnan A.V., et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013;63(6):419–37. <https://doi.org/10.3322/caac.21204>. PMID: 2459086
25. Loprinzi C.L., Lacchetti C., Bleeker J., et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3325–3348. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399>
26. Jordan B., Margulies A., Cardoso F., et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(10):1306–1319. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.003>
27. Avallone A., Bimonte S., Cardone C., et al. Pathophysiology and Therapeutic Perspectives for Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy. *Anticancer Res* 2022;42(10):4667–4678. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15971>
28. Akin E.J., Alsalam M., Higerd G.P., et al. Paclitaxel increases axonal localization and vesicular trafficking of Nav1.7. *Brain* 2021;144(6):1727–1737. <https://doi.org/10.1093/brain/awab113>
29. Krukowski K., Ma J., Golonzhka O., et al. HDAC6 inhibition effectively reverses chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Pain* 2017;158(6):1126–1137. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000893>
30. Zheng H., Xiao W.H., Bennett G.J. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy. *Exp Neurol* 2011;232(2):154–61. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.08.016>
31. Fumagalli G., Monza L., Cavaletti G., et al. Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Immunol* 2021;11:626687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626687>
32. Smith E.M., Pang H., Cirrincione C., et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(13):1359–1367. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2813>
33. Farshchian N., Alavi A., Heydarheydari S., et al. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82:787–793. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3664-y>
34. Matsuoka H., Clark K., Fazekas B., et al. Phase III, international, multicentre, double-blind, dose increment, parallel-arm, randomised controlled trial of duloxetine versus pregabalin for opioid-unresponsive neuropathic cancer pain: a JORTC-PAL16 trial protocol. *BMJ Open* 2022;12(2):e050182. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050182>
35. Hershman D.L., Unger J.M., Crew K.D., et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2627–33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.8738>
36. Kautio A.L., Haanpää M., Saarto T., Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(1):31–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.02.043>
37. Gedlicka C., Scheithauer W., Schüll B., Kornek G.V. Effective treatment of oxaliplatin-induced cumulative polyneuropathy with alpha-lipoic acid. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3359–61. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.99.502>
38. Guo Y., Jones D., Palmer J.L., et al. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2014;22(5):1223–31. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-2075-1>
39. Dinicola S., Fuso A., Cucina A., et al. Natural products - alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine - in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(14):4739–4754. https://doi.org/10.26355/eurrev_201807_15534. 2018
40. Mitchell P.L., Goldstein D., Michael M., et al. Addition of gabapentin to a modified FOLFOX regimen does not reduce oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6(2):146–51. <https://doi.org/10.3816/CCC.2006.n.032>

Вклад авторов

Г.А. Чиж: обзор публикаций по теме статьи, набор пациентов;
И.В. Рыков: научное руководство, планирование и идея исследования, формирование групп пациентов;
Д.С. Орлова: ведение базы данных и заполнение опросник MDASI;
С.О. Кузин: набор и ведение пациентов;

А.Б. Эльмурзаев: набор и ведение пациентов;
А.Б. Шишкин: неврологический осмотр, оценка нейропатии, лечение нейропатии;
В.В. Богомолов: неврологический осмотр, оценка нейропатии, лечение нейропатии.

ORCID авторов

Чиж Григорий Алексеевич
<https://orcid.org/0000-0002-4979-3246>
Рыков Иван Владимирович
<https://orcid.org/0000-0002-8250-8144>
Кузин Сергей Олегович
<https://orcid.org/0000-0002-0524-6582>
Эльмурзаев Алим Баширович
<https://orcid.org/0009-0005-0568-4098>
Шишкин Александр Борисович
<https://orcid.org/0000-0003-3456-6531>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 22.08.2023,
прошла рецензирование 23.09.2023,
принята в печать 23.09.2023

Authors' contribution

G.A. Chizh: review of publications on the subject of the article, patient recruitment;
I.V. Rykov: scientific guidance, study plan and concept, grouping of patients;
D.S. Orlova: maintaining a database and completing the MDASI questionnaire;
S.O. Kuzin: patient recruitment and management;

A.B. Elmurzaev: patient recruitment and management;
A.B. Shishkin: neurological examination, assessment of neuropathy, treatment of neuropathy;
V.V. Bogomolov: neurological examination, assessment of neuropathy, treatment of neuropathy.

ORCID of authors

Chizh Grigorii Alekseevich
<https://orcid.org/0000-0002-4979-3246>
Rykov Ivan Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-8250-8144>
Kuzin Sergei Olegovich
<https://orcid.org/0000-0002-0524-6582>
Elmurzaev Alim Bashirovich
<https://orcid.org/0009-0005-0568-4098>
Shishkin Aleksandr Borisovich
<https://orcid.org/0000-0003-3456-6531>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-83-91>

Уvealная меланома: значение молекулярно-генетического тестирования для раннего выявления метастатической болезни. Клинический случай

В.А. Яровая¹, А.В. Голанов², В.В. Назарова³, А.Р. Зарецкий⁴, И.А. Левашов¹, А.К. Кулагина¹, Т.В. Мельникова⁴, А.Д. Матяева¹, А.А. Яровый¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России; Россия, 127486 Москва, Бескудниковский б-р, 59а;

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Анастасия Кирилловна Кулагина nastya.kulagina2209@gmail.com

На сегодняшний день остается актуальным вопрос не только своевременной диагностики и лечения пациентов с увеальной меланомой (УМ), но и прогнозирования этой патологии. Технология тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) позволяет оценивать риск развития метастатической болезни на материале опухоли у пациентов, которым проводится органосохраняющее лечение, путем исследования цитологических и молекулярно-генетических прогностических маркеров в материале первичной опухоли. Представленный клинический случай описывает впервые выявленную местнораспространенную (Т3а) УМ, показывает возможности органосохраняющего лечения с использованием стереотаксической радиохирургии «Гамма-Нож», а также демонстрирует целесообразность проведения комплексного прогностического тестирования, включающего анализ морфологических и молекулярно-генетических факторов прогноза. Результаты данного тестирования позволили рекомендовать более частый режим мониторинга метастатической болезни, что в конечном счете привело к раннему обнаружению метастатических очагов в печени с последующим успешным их лечением.

Ключевые слова: увеальная меланома, тонкоигольная аспирационная биопсия, молекулярно-генетическое тестирование, прогностические классы, стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож», мониторинг метастатической болезни, метастазы в печени, клинический случай

Для цитирования: Яровая В.А., Голанов А.В., Назарова В.В. и соавт. Увеальная меланома: значение молекулярно-генетического тестирования для раннего выявления метастатической болезни. Клинический случай. Злокачественные опухоли 2024;14(1):83–91. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-83-91>

Uveal melanoma: the value of molecular genetic testing for early detection of metastatic disease. Clinical case

V. A. Yarovaya¹, A. V. Golanov², V. V. Nazarova³, A. R. Zaretskii⁴, I. A. Levashov¹, A. K. Kulagina¹, T. V. Melnikova⁴, A. D. Matyayeva¹, A. A. Yarovoy¹

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Ministry of Health of the Russia; 59A, Beskudnikovsky blvd, Moscow 127486, Russia;

² N. N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Ministry of Health of the Russia; 16, 4-ya Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

³ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁴ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Anastasiya Kirillovna Kulagina nastya.kulagina2209@gmail.com

To date, the issue of not only timely diagnosis and treatment of patients with uveal melanoma (UM), but also the prediction of this pathology remains relevant. The technology of fine needle aspiration biopsy (FNAB) makes it possible to assess the risk of developing metastatic disease using tumor specimen in patients undergoing organ-preserving

treatment by cytological and molecular genetic testing in the primary intraocular lesion. Here we present a case of newly identified locally advanced (T3a) UM, outline the possibilities of organ-preserving treatment using Gamma Knife stereotactic radiosurgery, and also demonstrate the feasibility of conducting a comprehensive prognostic testing on FNAB material, including cytological and molecular genetic and morphological prognostic factors. The results of this testing have made it possible to recommend a more frequent surveillance monitoring regime for metastatic disease, which ultimately led to the early detection of UM liver metastases, followed by their successful treatment.

Keywords: uveal melanoma, fine needle aspiration biopsy, molecular testing, prognostic classes, Gamma Knife stereotactic radiosurgery, surveillance for metastatic disease, liver metastases, case report

For citation: Yarovaya V.A., Golanov A.V., Nazarova V.V., et al. Uveal melanoma: the value of molecular genetic testing for early detection of metastatic disease. Clinical case. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(1):83–91. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-83-91>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Залогом успешного лечения увеальной меланом (УМ) (не только внутриглазной формы, но и диссеминированной) в настоящее время является тесное взаимодействие офтальмологов, радиотерапевтов, морфологов, генетиков и онкологов. В основе такого междисциплинарного подхода лежит выраженная органосохраняющая направленность в лечении УМ [1], что связано с отсутствием различий в выживаемости пациентов при сохранении глаза и при его удалении, а также новые принципы ведения пациентов, базирующиеся на возможности определения индивидуального риска развития метастазов УМ, их раннего выявления и лечения. Основой для определения раннего риска развития метастазов, в первую очередь, служит развитие прогностических генетических тестов [2], проведение которых возможно на материале опухоли, полученном при хирургическом удалении или тонкоигольной аспирационной биопсией (ТИАБ).

ЦЕЛЬ

Представить значение генетического тестирования УМ, проведенного на материале ТИАБ, для раннего выявления и лечения метастазов на примере одного клинического случая.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Г., 52 лет, в феврале 2021 года обратился в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова с жалобами на «шторку» перед левым глазом, появившуюся около 1 месяца назад. При этом острота зрения слева составляла 1,0. При осмотре глазного дна на средней периферии нижне-наружного квадранта визуализирован бугристый темно-серый очаг с вторичной отслойкой сетчатки на склонах (рис. 1, а).

По данным УЗИ, максимальная высота очага составила 9,5 мм, максимальная протяженность основания — 11,8 мм, высота отслойки сетчатки — 3,5 мм (рис. 1, с).

С учетом клинических и инструментальных методов исследования диагностирована УМ (хориоидеи) левого глаза стадии Т3а, согласно American Joint Committee on Cancer, AJCC (категория Т). Для исключения возможной диссеминации опухоли проведено МРТ органов брюшной полости с контрастированием «Примовист» (Гадоксетовая кислота, BAYER, Германия) и КТ легких, по результатам которых патологических очагов не выявлено.

Единственным возможным методом органосохраняющего лечения явилась стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож», проведенная по технологии, описанной нами ранее [1]. Предписанная доза составила 30 Гр по 50% изодозе (рис. 2). На следующий день после облучения с прогностической целью выполнена трансквитреальная ТИАБ, на материале которой цитологически определена веретенноклеточная УМ (рис. 3, а-с), а методом ПЦР-РВ выявлена характерная для УМ драйверная мутация — с. 626A > T, р. (Gln209Leu, Q209L) в экзоне 5 гена GNA11. Также на материале ТИАБ методом FISH были выявлены признаки делеции короткого плеча хромосомы 3 (3p) и амплификации длинного плеча хромосомы 8 (8q), что позволило установить у данного пациента крайне высокий риск развития метастазов УМ (4-й прогностический класс) [2]. В связи с полученными результатами пациенту было рекомендовано проведение МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием 1 раз в 3 месяца и КТ грудной клетки 1 раз в 4 месяца в рамках предложенного ранее режима мониторинга метастатической болезни при УМ с учетом прогностического класса [3].

Первое скрининговое МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (через 3 месяца после установленного диагноза, май 2021 года) не показало никаких изменений. Повторное МРТ, проведенное с интервалом в 3 месяца (сентябрь 2021 года), выявило появление очага в S7 (рис. 4).

По результатам дополнительно проведенной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) всего тела (^{18}F -фтор-дезоксиглюкоза) с контрастированием, были определены очаги патологического накопления в печени, без четкой дифференцировки узлов: в S7 до 31 мм, SUVmax 36,28

и в S8 — до 16 мм, SUVmax 19,48. Для морфологической и иммуноцитохимической верификации очагов в печени выполнена core-биопсия, подтвердившая меланоцитарную природу образований.

В ноябре 2021 г. выполнена изолированная химиогипертермическая перфузия печени мелфаланом. В марте 2022 г.

при проведении повторного ПЭТ-КТ выявлена положительная динамика со стороны ранее пролеченных очагов в виде уменьшения их размеров и активности (в S7 размером 11×11 мм, SUVmax 5,5 и в S8 размером 8×9 мм, SUVmax 5,79), а также появление нового очага в S4 размером 13 мм, SUVmax 7,3, который, по результатам цитологического

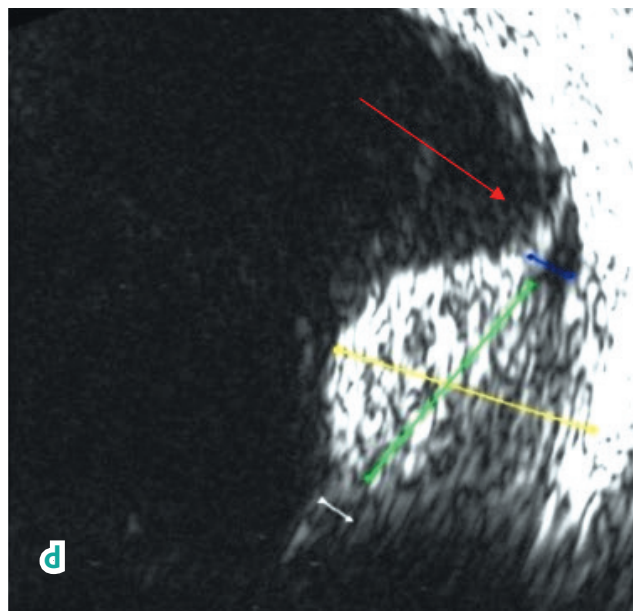
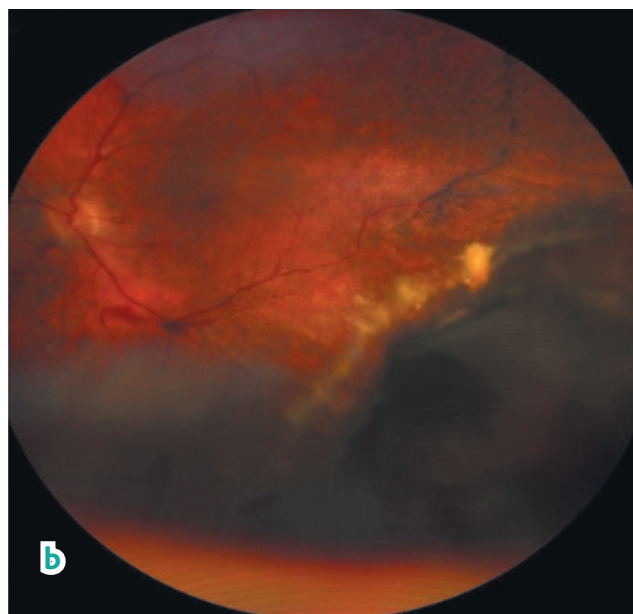
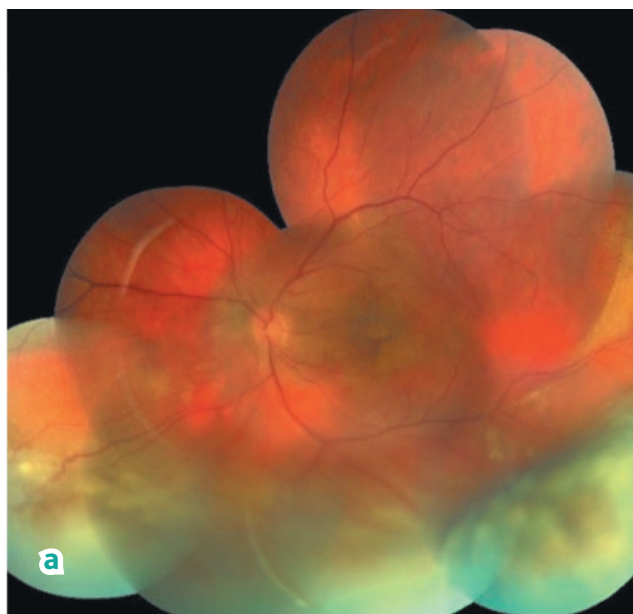


Рисунок 1. Картина глазного дна. а) До лечения: проминирующий пигментированный очаг в ниже-наружном сегменте, отслойка сетчатки в нижнем и наружном сегментах. б) После лечения: девитализированная опухолевая ткань с вторичными экссудативными и геморрагическими признаками. в) Ультразвуковое В-сканирование до начала лечения: проминирующий очаг 9,5 × 11,8 мм с локальной отслойкой сетчатки (красная стрелка). д) Ультразвуковое В-сканирование через 23 месяца от начала лечения: отмечается положительная динамика регрессии очага до 5,6 × 10,0 мм, локальная отслойка сетчатки уменьшилась (красная стрелка)

Figure 1. Ocular fundus picture. a) Before treatment: prominent pigmented lesion in the lower outer segment, retinal detachment in the lower and outer segments. b) After treatment: devitalized tumor tissue with secondary exudative and hemorrhagic signs. c) B-scan ultrasound before treatment: prominent lesion 9.5 × 11.8 mm with local retinal detachment (red arrow). d) B-scan ultrasound 23 months from the treatment start: regression of the lesion to 5.6 × 10.0 mm, local retinal detachment has decreased (red arrow)

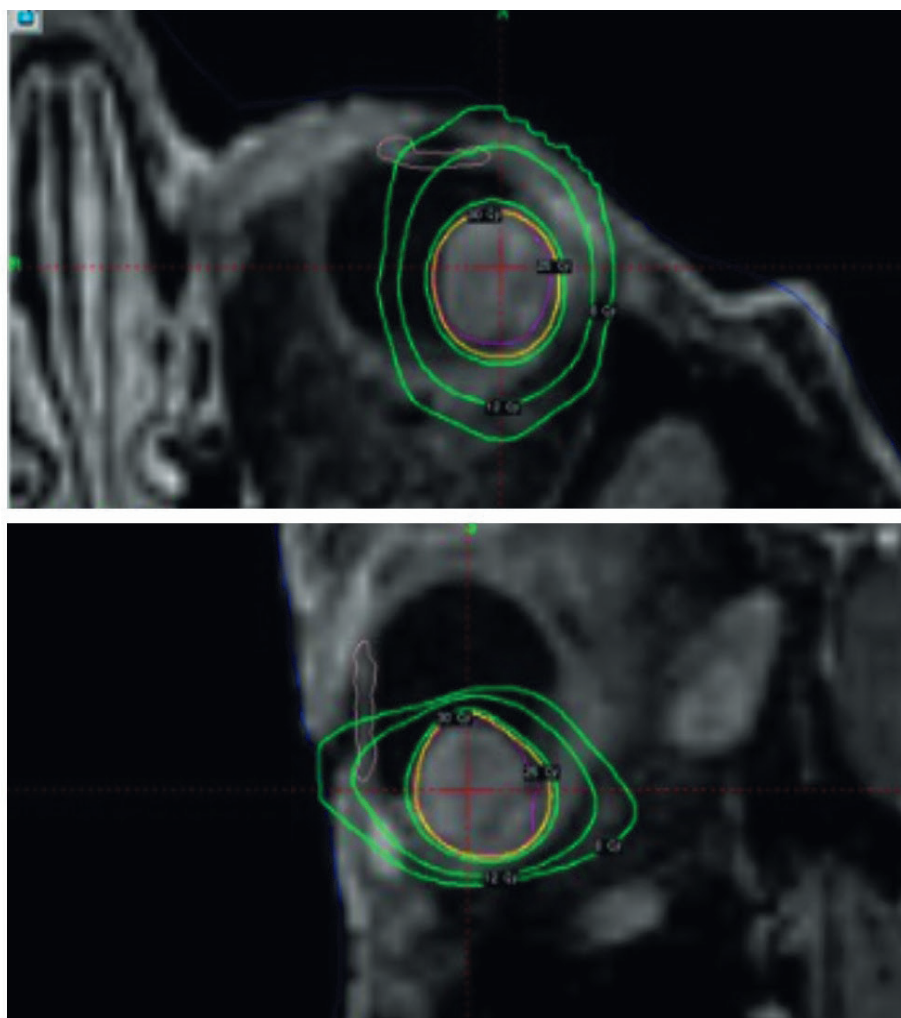


Рисунок 2. Планирование стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож»

Figure 2. Planning for Gamma Knife stereotactic radiosurgery

исследования, соответствовал метастазу УМ. Выполнена криоабляция очага с последующим его полным регрессом по данным ПЭТ-КТ от июля 2022 г. Пациент находится под наблюдением без признаков прогрессии в течение 10 месяцев с момента последнего лечения.

При сроке наблюдения в 19 месяцев выявлена клинически полная регрессия внутриглазной меланомы: клинически определяется остаточный пигментированный опухолевый детрит, окруженный нежной зоной хорио-ретиальной атрофии без явлений отслойки сетчатки (рис. 1, b).

По результатам УЗИ на момент последнего осмотра максимальная высота образования составляет 5,6 мм, максимальная протяженность основания — 10,0 мм. При этом степень редукции опухоли определена на уровне 25% (рис. 1, d).

Купирование лучевых осложнений, а именно лучевой ретинопатии, возникшей на 3 месяц наблюдения, путем трехкратного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза «Луцентис» (Ранибизумаб, NOVARTIS

PHARMA, Швейцария) позволило сохранить зрение пациента на уровне 0,2 (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя частота встречаемости УМ составляет 4,3 случаев на миллион, что примерно в 50 раз реже, чем встречаемость, например, кожной меланомы [4]. Так как патология является редкой, скрининг населения даже в развитых странах не проводится, а треть всех пациентов с диагнозом УМ имеют бессимптомный характер течения заболевания, что объясняет выявление УМ у представленного пациента на поздней стадии [5].

Большие размеры внутриглазного образования нередко являются показанием к энуклеации, считавшейся стандартным и единственным методом лечения до 1970-х годов [6]. Энуклеация и сейчас занимает важное место среди методов лечения УМ, однако современный вектор ведения пациентов критически сместился в пользу органо-

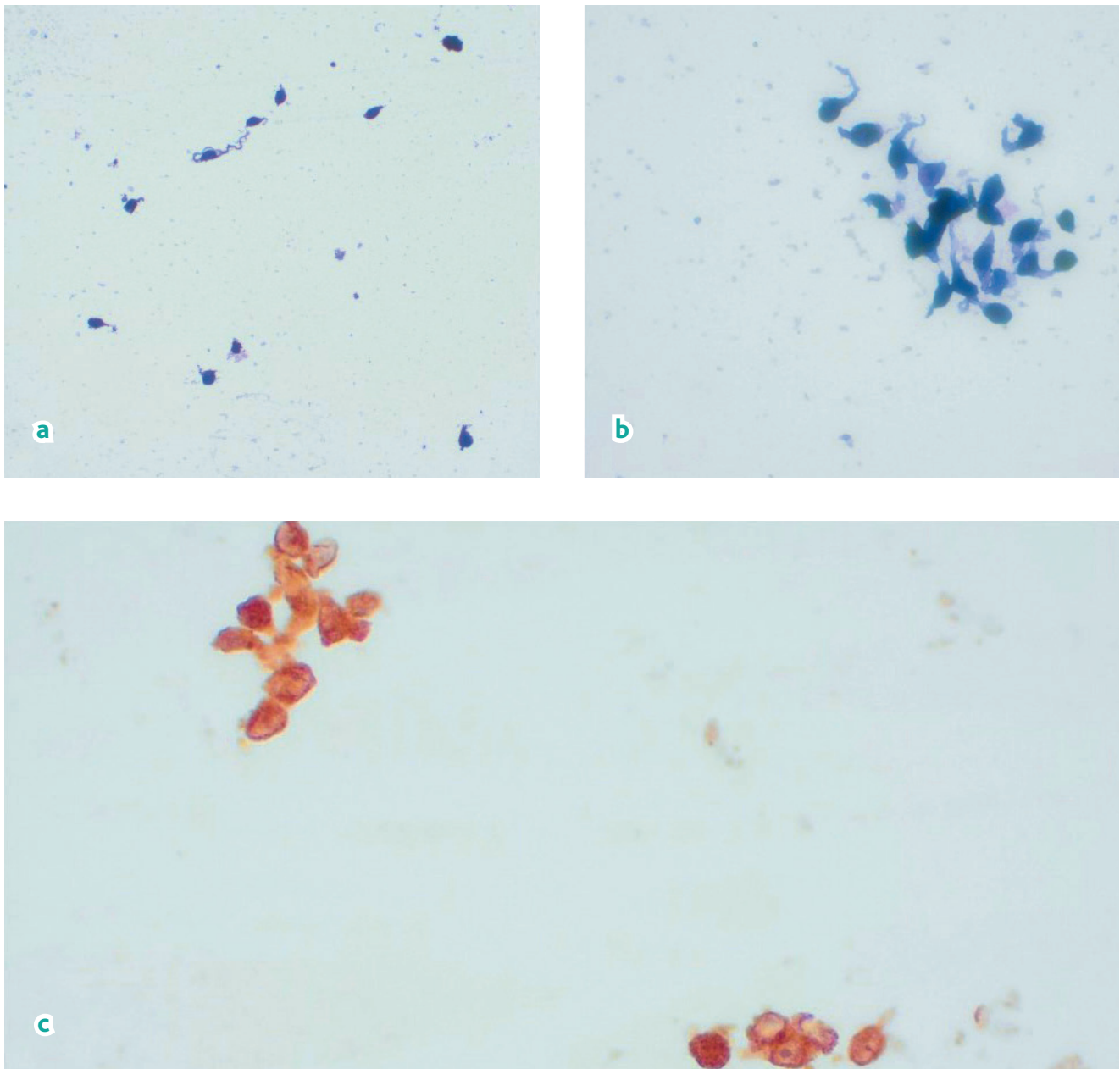


Рисунок 3. Цитологическое исследование биоптата. а) Увеальная меланома, преобладание клеток веретенообразной формы, выраженная пигментация цитоплазмы. Окрашивание азуром и эозином. Увеличение 20х. б) Увеальная меланома, преобладание клеток веретенообразной формы, выраженная пигментация цитоплазмы, клеточный полиморфизм. Окрашивание азуром и эозином. Увеличение 40х. в) Увеальная меланома. Единичные клетки округлой формы с интенсивной ядерной экспрессией BAP1, преобладание клеток веретенообразной формы с потерей ядерной экспрессии BAP1 и наличием выраженной цитоплазматической экспрессии. Иммуноцитохимическое исследование. Окрашивание диаминобензидином. Увеличение 40х

Figure 3. Cytological examination of the biopsy specimen. a) Uveal melanoma, predominance of spindle-shaped cells, pronounced cytoplasmic pigmentation. Azure and eosin staining. Magnification 20x. b) Uveal melanoma, predominance of spindle-shaped cells, pronounced cytoplasmic pigmentation, cellular polymorphism. Azure and eosin staining. Magnification 40x. c) Uveal melanoma. A few round-shaped cells with intense nuclear expression of BAP1, predominance of spindle-shaped cells with loss of nuclear expression of BAP1 and the presence of pronounced cytoplasmic expression. Immunocytochemical study. Diaminobenzidine staining. Magnification 40x

сохраняющих методик благодаря полученным данным, свидетельствующим об отсутствии различий в выживаемости пациентов при проведении органосохраняющего и ликвидационного лечения. Так, 5-, 10- и 12-летняя смерт-

ность у пациентов с гистологически подтвержденными метастазами УМ при проведении брахитерапии йодом-125 составила 10%, 18% и 21% соответственно, а при проведении энуклеации — 11%, 17% и 17% [6].

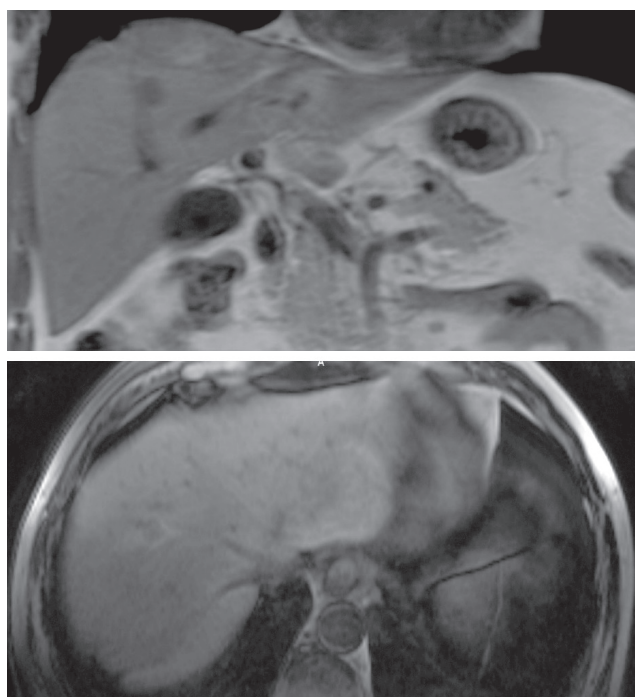


Рисунок 4. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием с очагом метастазирования в S7 (26 × 29 мм) печени

Figure 4. Magnetic resonance imaging of the abdominal organs with intravenous contrast with metastasis in S7 (26 × 29 mm) of the liver

В настоящее время даже опухоли больших размеров могут быть успешно пролечены с использованием хирургических подходов и методов лучевой терапии, позволяя нередко сохранить не только глаз, но и зрение пациента. Так, брахитерапия с Ru-106 при УМ возможна в случае максимальной высоты образования до 8–10 мм [7], а эндорезекция (хирургическое удаление опухоли) позволяет сохранить глаза в случаях «грибовидных» центрально расположенных УМ на малом основании [8]. Для сохранения глаза при лечении «больших» УМ используются методы наружного облучения, такие как протонная терапия и стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» [9]. Технология протонной терапии для лечения УМ, по данным имеющейся литературы, в РФ в настоящее время не представлена — последний пациент пролечен с использованием данной методики в 2011 году [10]. При этом стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» активно и успешно применяется для лечения УМ, а опыт ее использования в РФ — с 2012 года [1,11]. Предписанные в представленном случае 30 Гр являются стандартными и соотносятся со средней дозой облучения УМ, описанной в самом крупном мета-анализе по стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож», включающем 1010 пациентов из 52 медицинских центров [12]. Согласно тому же исследованию, контроль опухоли удается достичь в 96% (94–97%) случаев, регрессию — в 81% (70–90%), а осложнения встречаются у 43% (30–57%) пролеченных пациентов [12]. При этом сохранение неактивного опухолевого детрита, а также наличие лучевой ретинопатии,

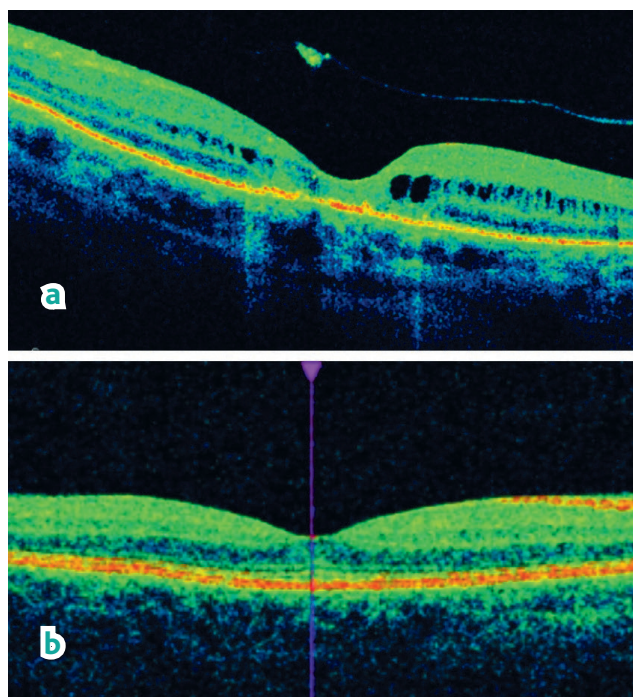


Рисунок 5. Данные оптической когерентной томографии. а) До лечения: кистозный отек в макулярной зоне, отслойка нейроретина. б) После трехкратного ИВВ ингибитора ангиогенеза: профиль сетчатки сохранен

Figure 5. Optical coherence tomography data. a) Before treatment: cystoid edema in the macular zone, retinal neuroepithelial detachment. b) After three-time intravenous angiogenesis inhibitor: the retinal profile is preserved

как в представленном случае, являются закономерными при любом лучевом лечении УМ больших размеров.

Большие размеры внутриглазной опухоли в представленном клиническом случае — высота 9,5 мм — являются неблагоприятным фактором риска развития метастазов УМ. Shields C.L. с соавт. было доказано, что с каждым миллиметром увеличения проминенции опухоли риск развития метастазов увеличивается, в частности вероятность диссеминации УМ при опухолях 8–9 мм и более 10 мм составляет 50% и 51% соответственно [3].

Риск развития метастазов УМ обусловлен не только клиническими факторами, но и в первую очередь генетическими, выявить которые удалось при проведении ТИАБ 25G. Для проведения ТИАБ УМ в отечественной практике используются тонкостенные биопсийные иглы, позволяющие получить информативный как цитологический, так и генетический материал [5]. Несмотря на цитологически верифицированный веретенноклеточный вариант УМ и имеющиеся данные об относительно «благоприятном» прогнозе такого морфологического типа УМ, примесь округлых клеток (3–5%), а также свидетельства о цитологической гетерогенности опухоли [13], заставляют относиться к данному прогностическому фактору несколько осторожно. При этом выявленные делеция 3p и амплификация 8q путем анализа маркерных регионов являются

значимыми факторами прогноза, неоднократно валидированными в различных исследованиях. Так, выживаемость пациентов при делеции хромосомы 3 варьирует от 42% до 54% при сроках наблюдения от 2 до 8 лет, а при увеличении копийности 8q составляет 21% при 3-летнем сроке наблюдения [14]. Известным является факт резкого ухудшения прогноза при комбинации двух таких изменений [2]. Именно это стало основанием для «усиленного», отличного от стандартного [15], общепринятого обследования пациента, позволившего выявить единичные метастатические очаги в печени малых размеров, лечение которых на ранних этапах развития может иметь большую эффективность [16] на фоне общих цифр 1-летней выживаемости, не превышающей 15% [3]. Такой низкий уровень выживаемости стабилен на протяжении последних 30 лет [17]. По данным авторов, используемые методы лечения не сказываются на повышении выживаемости пациентов с метастатической формой

УМ, а стабилизация процесса расценивается как успех. Проведенная у представленного пациента изолированная химиоперфузия печени, а также абляция метастатических опухолей, позволили добиться регрессии очагов в печени с последующей длительной стабилизацией, что лишний раз доказывает возможность увеличения выживаемости при комплексном лечении пациентов с единичными метастатическими очагами небольшого размера [4,18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует возможности и ценность молекулярно-генетического тестирования УМ, проведенного на материале ТИАБ первичной опухоли, для раннего выявления и лечения метастатической болезни.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Яровой А.А., Голанов А.В., Ильялов С.Р. и соавт. Стереотаксическая радиохирurgia «Гамма-нож» как альтернатива энуклеации у пациентов с увеальной меланомой (первые результаты). Офтальмохирургия 2014;2:74–80. Yarovoy A.A., Golanov A.V., Ilyalov S.R., et al. «Gamma-knife» stereotactic radiosurgery for large uveal melanoma as an alternative for enucleation (First results). Ophthalmic surgery 2014;2:74–80. (In Russ.)
2. Яровой А.А., Демидов Л.В., Зарецкий А.Р., Яровая В.А., Назарова В.В., Чудакова Л.В. и др. Способ определения тактики ведения пациентов с увеальной меланомой: Патент № 2019136524. 2019
3. Singh A.D., Bergman L., Seregard S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. Ophthalmol Clin North Am 2005;18(1):75–84. <https://doi.org/10.1016/j.ohc.2004.07.002>
4. Damato E.M., Damato B.E. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2384 patients. Ophthalmology 2012;119(8):1582–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.01.048>
5. Яровой А.А., Малюгин Э.Б., Яровая В.А. и соавт. Тонкоигольная аспирационная биопсия внутриглазных образований. Офтальмохирургия 2020;1:51–56. Yarovoy A.A., Malyugin E.B., Yarovaya V.A., et al. A fine needle aspiration biopsy of intraocular tumors. Ophthalmic surgery 2020;1:51–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-1-51-56>
6. Margo C.E. The collaborative ocular melanoma study: an overview. Cancer Control 2004;11(5):304–309. <https://doi.org/10.1177/107327480401100504>
7. Яровой А.А. Органосохраняющее и функционально-сберегающее лечение меланомы хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и лазерной транспупиллярной термотерапии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. Yarovoy A.A. Organ-preserving and functional-saving treatment of choroidal melanoma based on brachytherapy with ruthenium-106 and laser transpupillary thermotherapy. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2010. (In Russ.)
8. Shah A.A., Bourne T.D., Murali R. BAP1 protein loss by immunohistochemistry: a potentially useful tool for prognostic prediction in patients with uveal melanoma. Pathology 2013;45(7):651–6. <https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000002>
9. Damato B., Kasperk A., Errington D., Heimann H. Proton beam radiotherapy of uveal melanoma. Saudi J Ophthalmol 2013;27(3):151–157. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2013.06.014>
10. Саакян С.В., Бородин Ю.И., Ширина Т.В. Оценка эффективности лечения и выживаемости больных увеальной меланомой после лечения медицинским узким протонным пучком. Радиология-практика 2012;6:49–53. Saakyan S.V., Borodin Yu.I., Shirina I.V. Evaluation of the effectiveness of treatment and survival of patients with uveal melanoma after treatment with a medical narrow proton beam. Radiology practice 2012;6:49–53
11. Синявский О.А., Трояновский Р.Л., Иванов П.И. и соавт. Пятилетний опыт резекции увеальных меланом после стереотаксической радиохирurgical с использованием гамма-ножа. Современные технологии в офтальмологии 2018;1:316–319. Sinyavsky O.A., Troyanovsky R.L., Ivanov P.I., et al. Five-year experience in resection of uveal melanomas after stereotactic radiosurgery using a gamma knife. Modern technologies in ophthalmology 2018;1:316–319
12. Parker T., Rigney G., Kallos J., et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas and metastases: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2020;21(11):1526–1536. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30459-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30459-9)

13. Shields C.L., Say E.A. T., Hasanreisoglu M., et al. Personalized prognosis of uveal melanoma based on cytogenetic profile in 1059 patients over an 8-year period: the 2017 Harry S. Gradle Lecture. *Ophthalmology* 2017;124(10):1523–1531. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2017.04.003>
14. Cicinelli M.V., Nicola M.D., Gigliotti C.R., et al. Predictive factors of radio-induced complications in 194 eyes undergoing gamma knife radiosurgery for uveal melanoma. *Acta Ophthalmol* 2021;99(8):e1458–e1466. <https://doi.org/10.1111/aos.14814>
15. Яровая В.А. Прогностическая тонкоигольная аспирационная биопсия увеальной меланомы. Дис. ... канд. ме. наук. М., 2020.
Yarovaya V.A. Prognostic fine needle aspiration biopsy of uveal melanoma. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2010. (In Russ.)
16. Kilic E., Naus N.C., van Gils W., et al. Concurrent loss of chromosome arm 1p and chromosome 3 predicts a decreased disease-free survival in uveal melanoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(7):2253–7. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1460>
17. Singh N., Bergman L., Seregard S., Singh A.D. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Clinical Ophthalmic Oncology. Uveal Tumors* 2014:75–88. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54255-8_6
18. Carvajal R.D., Schwartz G.K., Tezel T., et al. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol* 2017;101(1):38–44. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309034>

Вклад авторов

В.А. Яровая: разработка концепции и дизайна исследования, получение и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста;
А.В. Голанов: анализ и интерпретация полученных данных;
В.В. Назарова: получение и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных;
А.Р. Зарецкий: получение и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных;
И.А. Левашов: анализ и интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста;
А.К. Кулагина: анализ и интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста;
Т.В. Мельникова: анализ и интерпретация полученных данных;
А.Д. Матяева: написание и редактирование текста;
А.А. Яровой: разработка концепции и дизайна исследования, получение и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, окончательное утверждение статьи.

ORCID авторов

Яровая Вера Андреевна
<https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>
Голанов Андрей Владимирович
<https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>
Назарова Валерия Витальевна
<https://orcid.org/0000-0003-0532-6061>
Зарецкий Андрей Ростиславович
<https://orcid.org/0000-0002-7778-6617>
Левашов Илья Андреевич
<https://orcid.org/0000-0001-6949-1002>

Authors' contribution

V.A. Yarovaya: developing the research concept and design, receiving and processing data, analysis and interpretation of the obtained data, writing and editing article;
A.V. Golanov: analysis and interpretation of the obtained data;
V.V. Nazarova: receiving and processing data, analysis and interpretation of the obtained data;
A.R. Zaretskii: receiving and processing data, analysis and interpretation of the obtained data;
I.A. Levashov: analysis and interpretation of the obtained data, writing and editing article;
A.K. Kulagina: analysis and interpretation of the obtained data, writing and editing article;
T.V. Melnikova: analysis and interpretation of the obtained data;
A.D. Matyaeva: writing and editing article;
A.A. Yarovoy: developing the research concept and design, receiving and processing data, analysis and interpretation of the obtained data, final approval of the article.

ORCID of authors

Yarovaya Vera Andreevna
<https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>
Golanov Andrei Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>
Nazarova Valeriya Vitalevna
<https://orcid.org/0000-0003-0532-6061>
Zaretskii Andrei Rostislavovich
<https://orcid.org/0000-0002-7778-6617>
Levashov Ilya Andreevich
<https://orcid.org/0000-0001-6949-1002>

Кулагина Анастасия Кирилловна

<https://orcid.org/0009-0009-2504-5719>

Мельникова Надежда Васильевна

<https://orcid.org/0000-0002-5483-8592>

Матяева Ангелина Дмитриевна

<https://orcid.org/0000-0001-7543-619X>

Яровой Андрей Александрович

<https://orcid.org/0000-0002-7075-0734>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 12.05.2023,
прошла рецензирование 04.09.2023,
принята в печать 06.09.2023

Kulagina Anastasiya Kirillovna

<https://orcid.org/0009-0009-2504-5719>

Melnikova Nadezhda Vasilevna

<https://orcid.org/0000-0002-5483-8592>

Matyaeva Angelina Dmitrievna

<https://orcid.org/0000-0001-7543-619X>

Yarovoi Andrei Aleksandrovich

<https://orcid.org/0000-0002-7075-0734>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-92-98>

Клинические случаи эффективного применения агностического подхода в терапии опухолей с мутацией BRAF V600E

Н.В. Прокудина¹, М.М. Крамчанинов²

¹ ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», 236016, Калининград, ул. Клиническая, д. 74;

² ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68А, лит А

Контакты: Наталья Владимировна Прокудина peshaya@yandex.ru

Одним из новых направлений персонализированной онкологии стал агностический (tumor-agnostic) подход, подразумевающий выбор препарата в первую очередь на основе генетических aberrаций и сигнальных путей, на которые он воздействует, независимо от локализации опухоли. Первым препаратом, разрешенным к применению при нерезектабельных опухолях любых локализаций с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H), стал пембролизумаб. В 2022 году комбинация дабрафениба и траметиниба получила одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения пациентов с солидными опухолями с мутацией BRAF V600E. Мутации в гене *braf* встречаются в 60% случаев меланомы, 15% случаев колоректального рака и 5–8% — немелкоклеточного рака легкого. Кроме того, мутации в этом гене также встречаются при глиобластоме (3%), холангиокарциноме (5–7%), раке поджелудочной железы (1–16%) и гистиоцитозе клеток Лангерганса (57%). Представляем описание двух клинических случаев применения комбинации дабрафениба и траметиниба при BRAF-мутированном раке слюной железы и раке поджелудочной железы после прогрессирования на стандартной терапии, в основе которых лежит агностический подход к выбору тактики лечения. Представленные клинические случаи показывают, что следование агностическому подходу и применение BRAF/MEK ингибиторов в терапии BRAF-позитивных опухолей позволяет достичь стабилизации болезни даже у пациентов с обширным метастазированием, а также предоставляет дополнительную терапевтическую опцию для лечения редких опухолей с мутацией в гене *braf*, для которых существующие варианты лекарственной терапии сильно ограничены.

Ключевые слова: агностический подход, BRAF-позитивные опухоли, таргетная терапия

Для цитирования: Прокудина Н.В., Крамчанинов М.М. Клинические случаи эффективного применения агностического подхода в терапии опухолей с мутацией BRAF V600E. Злокачественные опухоли 2024;14(1):92–98. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-92-98>

Case reports of BRAF V600E-mutated tumors effectively treated using the agnostic approach

N. V. Prokudina¹, M. M. Kramchaninov²

¹ Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region; 74 Klinicheskaya str., Kaliningrad 236016, Russia;

² N. P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Natalya Vladimirovna Prokudina peshaya@yandex.ru

A tumor-agnostic approach to cancer treatment that implies the selection of agents targeting specific genetic aberrations and signaling pathways regardless of the tumor site of origin represents a new direction in personalized oncology. Pembrolizumab is the first therapy approved for unresectable microsatellite instability-high (MSI-H) tumors of any location. In 2022, the combination of dabrafenib and trametinib was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of patients with solid tumors harboring BRAF V600E mutations. Melanomas, colorectal cancers, and non-small cell lung cancers are BRAF-mutated in 60%, 15%, and 5–8% of cases, respectively. BRAF-mutated glioblastoma (3%), cholangiocarcinoma (5–7%), pancreatic cancer (1–16%), and Langerhans cell histiocytosis (57%) have also been reported.

We present two case reports of BRAF-mutated salivary gland and pancreatic cancers in patients with progressive disease despite standard-of-care therapy who were treated with a combination of dabrafenib and trametinib according to the agnostic approach.

The presented case reports have demonstrated that the agnostic approach and treatment with BRAF/MEK inhibitors stabilize the disease in patients with BRAF-positive cancers, including those with multiple metastases, and represent an additional therapeutic option for patients with rare BRAF-mutated cancers for which very few pharmacologic options are available.

Key words: agnostic approach, BRAF-positive tumors, targeted therapy

For citation: Prokudina N.V., Kramchaninov M.M. Case reports of BRAF V600E-mutated tumors effectively treated using the agnostic approach. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(1):92–98. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-92-98>

ВВЕДЕНИЕ

К созданию индивидуального подхода в лечении пациентов, получившего название «персонализированной» или «прецизионной медицины», привело широкое распространение молекулярного профилирования опухолей в клинической практике. В противовес к стандартному подходу, предполагающему подбор цитостатической терапии на основе происхождения опухоли, ее локализации, гистологического подтипа и классификации на основе критериев TNM, целью прецизионной медицины является определение наилучшей терапии для пациентов на основе фармакогеномных биомаркеров, полученных в результате молекулярно-генетического анализа опухолевого материала [1,2]. Одним из новых направлений персонализированной онкологии стал агностический (tumor-agnostic) подход, подразумевающий выбор препарата в первую очередь на основе генетических aberrаций и сигнальных путей, на которые он воздействует, независимо от локализации опухоли. В 2017 году FDA выдало первое разрешение на применение препарата в рамках агностического подхода — пембролизумаба — для лечения пациентов с нерезектабельными или метастатическими опухолями с MSI-H, а в 2022 году комбинация дабрафениба и траметиниба получила одобрение для лечения пациентов с солидными опухолями с мутацией BRAF V600E [3,4].

Онкоген BRAF кодирует серин/треониновую протеинкиназу BRAF, участвующую в передаче пролиферативного сигнала с мембранных тирозинкиназных рецепторов к клеточному ядру и играющую важную роль в пролиферации и дифференцировке клеток [5]. Мутации в гене *braf* обнаруживаются примерно в 7–15% всех видов рака и активируют онкогенез в злокачественных новообразованиях различного происхождения. Согласно проекту «The Cancer Genome Atlas», мутации в гене *braf* встречаются в 60% случаев меланомы, 60% опухолей щитовидной железы, 15% случаев колоректального рака и 5–8% — немелкоклеточного рака легкого [6]. Кроме того, мутации в этом гене также встречаются при глиобластоме (3%), холангиокарциноме (5–7%), волосатоклеточном лейкозе (79–100%), множественной миеломе (4%), раке поджелудочной железы (1–16%) и гистиоцитозе клеток Лангерганса (57%) [7]. Выявлено и охарактеризовано порядка 30 мутаций в гене *braf*, среди которых наиболее часто встречается мутация

BRAF V600E — замена валина на глутаминовую кислоту в 600 кодоне [8].

Опухоли с мутацией BRAF V600E успешно отвечают на таргетную терапию BRAF/MEK — ингибиторами: BRAF-ингибитор дабрафениб в комбинации с MEK-ингибитором траметинибом зарегистрированы в России для лечения нерезектабельной и метастатической меланомы кожи с мутацией BRAF V600E, а также метастатического немелкоклеточного рака легкого [9,10]. В то же время в 2022 году FDA в ускоренном порядке одобрило комбинацию дабрафениба и траметиниба для лечения взрослых и детей старше 6 лет с неоперабельными или метастатическими опухолями с мутацией BRAF V600E независимо от вида опухоли [11].

Представляем описание двух клинических случаев применения комбинации дабрафениба и траметиниба при BRAF-мутированном раке слюнной железы и раке поджелудочной железы после прогрессирования на стандартной терапии, в основе которых лежит агностический подход к выбору тактики лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациент N., на момент выявления заболевания — 46 лет. В августе 2020 года обратился по месту жительства с жалобами на уплотнение в области левой слюнной железы. После обследования 16 сентября 2020 г. была выполнена резекция левой околоушной слюнной железы. На основании гистологического исследования у пациента верифицирована мультицентрическая мукоэпителиальная карцинома левой околоушной слюнной железы G1, pT2N0M0 — II стадия. После радикального лечения в сентябре 2020 г. пациент находился под динамическим наблюдением. В феврале 2021 г. пациент отметил увеличение шейных лимфоузлов и обратился за консультацией в МНИОИ им. П.А. Герцена. 20 апреля 2021 г. была выполнена пункция лимфоузла, в мае 2021 г. — радикальная лимфаденэктомия слева (операция Крайля).

По результатам иммуногистохимического исследования от 12 мая 2021 г. картина складывалась в пользу мукоэпителиальной карциномы слюнной железы. При контрольном обследовании в июле 2021 г. были обнаружены метастазы в головной мозг, в аксиллярные, шейные лимфоузлы, мягкие ткани и кожу туловища, головы. По поводу

двух метастатических очагов в головном мозге пациенту проводилось радиохирургическое лечение с применением системы «КиберНож» (СОД 35 Гр). По результатам КТ (компьютерной томографии) от 08 августа 2021 г. дополнительно обнаружено метастатическое поражение костей левой предплюсны, 2 плюсневой кости. Клинически пациента сопровождал болевой синдром, для купирования которого в сентябре пациенту был проведен курс паллиативной лучевой терапии на зону левой стопы (СОД 26 Гр.).

По результатам обследований от октября 2021 г. у пациента отмечалась отрицательная динамика в виде появления кортикального очага в правой лобной доле размером 21×23 мм и в левой теменной доле до 7 мм с перифокальным отеком, множественного поражения периферических, внутригрудных, мезентериальных, забрюшинных и тазовых лимфоузлов. В обеих долях печени визуализировались множественные образования до 38 мм. В теле правого надпочечника — образование 9×15 мм, транзитивно накапливающее контраст. Остеолитическая деструкция левой лопатки 26×12 мм. По результатам пересмотра гистологического материала, полученного после операции Крайля, от 06.10.2021 подтверждена высокодифференцированная мультицентрическая миоэпителиальная карцинома G1, без инвазии в псевдокапсулу лимфатического узла и за ее пределы.

Помимо гистологического подтверждения природы прогрессирования, в октябре 2021 г. пациенту также выполнено молекулярно-генетическое тестирование и выявлена соматическая мутация V600E в 15 экзоне гена *braf*. В связи с неэффективностью ранее проводимого лечения, множественными метастазами и наличием мутации BRAF V600E, онкологическим консилиумом было принято решение о назначении таргетной терапии по схеме: дабрафениб 300 мг ежедневно + траметиниб 2 мг ежедневно + деносумаб. Терапия начата 16 ноября 2021 г. На начало терапии общее состояние пациента оценивалось на 3 балла по пятибалльной шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), которая используется для оценки общего состояния онкологического больного и было обусловлено болевым синдромом 3 ст. В течение первого месяца терапии отмечалось значительное улучшение общего состояния, регресс мягкотканых изменений, болевого синдрома, пациент начал передвигаться самостоятельно.

На фоне лечения 03 января 2022 г. выполнен КТ контроль очагов в головном мозге: очаг в правой лобной области 15×15 мм (ранее 21×23 мм) без накопления контрастного вещества. В теменно-затылочной области слева вазогенный отек 52×73×55 мм с положительным масс-эффектом. 21 января 2022 г. выполнена ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией) всего тела: в левой теменной доле очаг 19×19×18 мм неоднородного накопления РФП (радиофармацевтического препарата) (индекс накопления = 1,31). В сравнении с КТ от 01.22 г. отмечается частичный регресс отечных изменений. В правой лобной доле накопления РФП не выявлено. В печени множественные низкоплотные очаги до 6 мм без накопления РФП. Определяется накопление РФП в очаге 35×27 мм в мягких тканях шеи до SUVmax (Standardized Uptake Value — стан-

дартизированный уровень захвата РФП) = 2,04. В костях множественные литические и смешанные очаги, наиболее активные в головке и шейке левой плечевой кости, в вертельной области левой бедренной кости, в в/3 диафиза правой большеберцовой кости, в костях предплюсны и плюсны левой стопы, SUVmax до 3,08. В лимфатических узлах накопления РФП не выявлено. У пациента наблюдалась выраженная положительная динамика. Терапия препаратами дабрафениб и траметиниб продолжена в полном объеме при удовлетворительной переносимости.

23 марта 2022 г. выполнен ПЭТ-КТ контроль всего тела: в печени очагов фиксации РФП не выявлено; в толще брыжейки слева кистозно-солидное образование (более вероятно, увеличенный мезентеральный л/у с признаками центрального некроза) увеличенный л/у размерами 35×44 с SUV = 5,5; мягкотканое образование 14×17 мм с SUV = 5,56 в области малого таза, в подкожно-жировой клетчатке поясничной области слева — уплотнение диаметром 6 мм с SUV = 2,42, в остистом отростке Th3 позвонка остеолитический очаг размерами 16×12 мм с SUV = 7,9; в мягких тканях правого и левого плеча уплотнения размерами до 11×29 мм с SUV = 2,63; в мягких тканях бедра слева образование размерами 8×8 мм с SUV = 6,51. По результатам обследования, у пациента наблюдалась стабилизация заболевания.

Однако с конца марта 2023 года пациент стал отмечать выраженное ухудшение самочувствия. В ходе обследования у него выявлена анемия (Hb 82 г/л, назначен эритропоэтин 500 мкг, Fe в/в). По результатам фиброгастродуоденоскопии от 26 марта 2022 г. — эритематозная гастропатия, фиброколоноскопии от 31 марта 2022 г. — полип в прямой кишке 7 мм. С 09 апреля 2022 г. по 12 апреля 2022 г. пациент находился в больнице скорой помощи с признаками острого панкреатита; при обследовании патологии ЖКТ не выявлено, и пациент был выписан под наблюдение терапевта.

Уже 23 апреля 2022 г. у пациента вновь появились жалобы на боли в животе в левой мезогастральной области, тошноту, рвоту, общую слабость. 25 апреля 2022 г. — повторная госпитализация по показаниям в хирургическое отделение с диагнозом хронический панкреатит, обострение. В дальнейшем у пациента стремительно ухудшалось состояние, нарастал астенический синдром. В мае 2022 г. пациент был переведен в отделение паллиативной медицинской помощи, где в июне скончался на фоне признаков полиорганной недостаточности, связанной с прогрессированием основного заболевания.

Гистологический материал из метастаза шейного л/у, на основании которого был установлен первоначальный диагноз) был направлен на пересмотр в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. По результатам гистологического исследования от 26 июня 2022 г. получено следующее заключение: морфологическая картина и иммунофенотип наиболее соответствуют метастазам эпителиоидноклеточной беспигментной меланомы, не менее 1,5 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

Таким образом, клиническое мышление, мультидисциплинарный подход, правильно подобранный диагностический алгоритм и осведомленность специалистов о воз-

возможности применения агностического подхода к выбору лечения у онкологического пациента позволили предложить больному эффективную терапию даже в случае ошибочно поставленного диагноза «Рак левой околоушной слюнной железы с метастазами в головной мозг, множественными метастазами в печени и лимфатических узлах». Общая продолжительность таргетной терапии комбинацией препаратов дабрафениб и траметиниб до ухудшения у нашего пациента составила около 6 месяцев.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

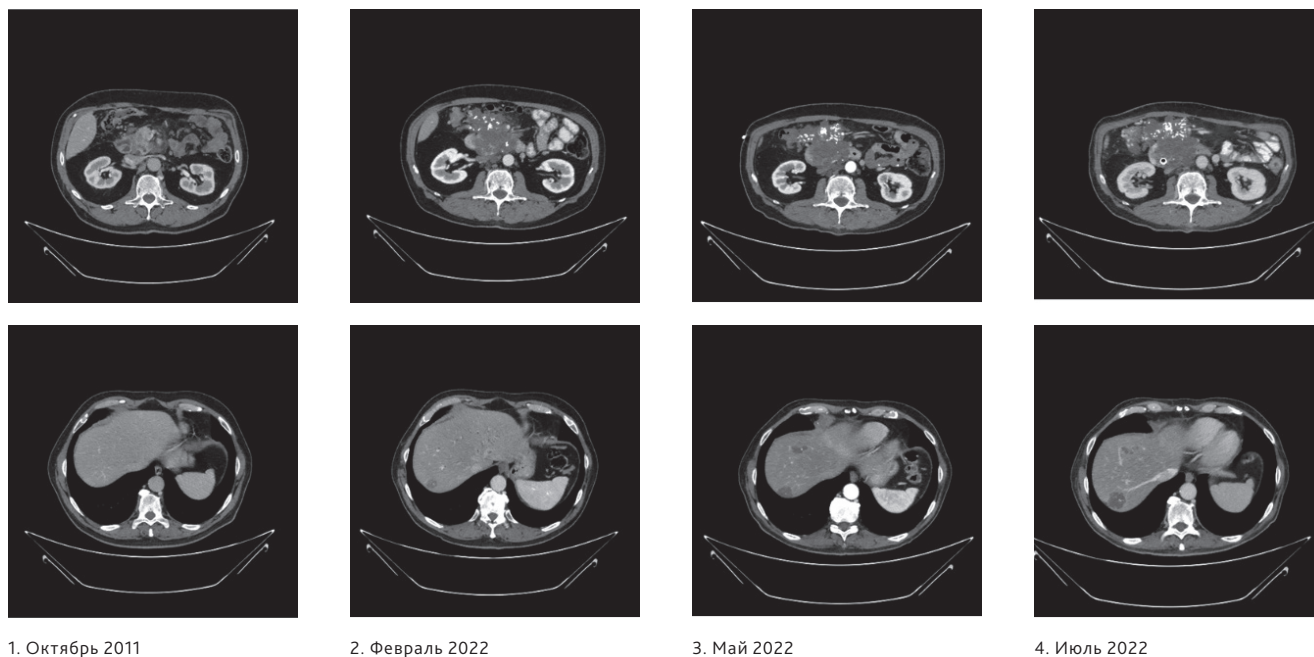
Пациент Д., 1958 года рождения, в октябре 2020 года заболел COVID-19, в связи с чем был направлен на КТ исследование грудной и брюшной полостей, в результате которого было выявлено образование в проекции поджелудочной железы. В связи с отсутствием рекомендаций, пациент регулярно самостоятельно выполнял КТ органов брюшной полости и МРТ, за помощью ни к кому не обращался.

В августе 2021 г. у пациента по данным МРТ брюшной полости наблюдалась картина объемного образования головки поджелудочной железы, умеренная панкреатическая гипертензия с признаками инвазии парапанкреатической клетчатки, инвазия воротной вены, забрюшинная лимфаденопатия. По результатам КТ ОБП картина объемного образования поджелудочной железы, лимфаденопатия регионарных и забрюшинных л/узлов, инвазия верхней брыжеечной вены и канцероматоз брюшины.

В сентябре 2021 г. выполнена диагностическая лапароскопия биопсия опухолевых узлов брюшины и инцизионная биопсия образования головки поджелудочной железы. По результатам гистологического исследования установлена муцинозная аденокарцинома кишечного типа. По результатам иммуногистохимического исследования полученного образца были обнаружены мутация BRAF V600E и MSI-H. Для дальнейшего лечения пациент обратился в Санкт-Петербургский Онкологический центр имени Н.П. Напалкова (КНПЦ).

При повторном КТ ОБП от 15 октября 2021 г. подтверждается рак головки поджелудочной железы; тромбоз верхней брыжеечной вены; метастазы в регионарных л/узлах, забрюшинных л/узлах; канцероматоз брюшины. С учетом MSI-H, решением мультидисциплинарного консилиума пациенту была назначена первая линия иммунотерапии ниволумабом 1 раз в 28 дней в дозе 480 мг. После 2 циклов иммунотерапии ниволумабом по данным КТ от 15 декабря 2021 года отмечалась стабилизация заболевания.

После 4 циклов иммунотерапии ниволумабом по данным КТ от 18 февраля 2022 г. по сравнению с КТ ОБП от 15 декабря 2021 г. была выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования головки поджелудочной железы, увеличения размеров метастазов в регионарных и забрюшинных лимфоузлах, увеличение размеров метастазов в печени, увеличение размеров и количества неорганных узлов по брюшине, нарастание признаков билиарной гипертензии (рис. 1). Учитывая клиническую картину механической желтухи, 09 марта



1. Октябрь 2011

2. Февраль 2022

3. Май 2022

4. Июль 2022

Рисунок 1. КТ ОБП: 1 — до начала терапии первой линии; 2 — прогрессирование после 4 циклов иммунотерапии ниволумабом; 3 — после двух месяцев терапии дабрафенибом и траметинибом; 4 — после одного месяца терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб + панитумумаб

Figure 1. Computed tomography of the abdomen: 1 — before starting first-line therapy; 2 — progression after 4 cycles of immunotherapy with nivolumab; 3 — after two months of therapy with dabrafenib and trametinib; 4 — after one month of therapy with the combination of dabrafenib + trametinib + panitumumab

2022 пациенту выполнено чрескожное чреспеченочное наружное дренирование желчных протоков под контролем ультразвукового исследования.

Далее с учетом прогрессирования заболевания после 4 месяцев иммунотерапии и наличием мутации BRAF V600E, по решению мультидисциплинарного консилиума 22 марта 2022 года пациенту была назначена вторая линия терапии комбинацией дабрафениба 300 мг ежедневно и траметиниба 2 мг ежедневно.

По результатам контрольного КТ ОБП от 19 мая 2022 г. у пациента наблюдалась стабилизация заболевания (рис. 1). С учетом умеренного увеличения размеров опухоли в рамках стабилизации мультидисциплинарным консилиумом 27 мая 2022 г. было принято решение об интенсификации 2 линии лекарственной терапии: добавление панитумумаба 6 мг/кг в 1-й день; цикл 14 дней. 20 июня 2022 г. пациенту было проведено стентирование желчных протоков под рентгеноскопическим контролем, пациент продолжил получать 2 линию терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб + панитумумаб.

На контрольном КТ ОБП от 15 июля 2022 г. в сравнении с КТ ОБП от 19 мая 2022 г. наблюдается уменьшение размеров очагов печени, разнонаправленная динамика канцероматозных узлов и увеличение количества жидкости в малом тазу (рис. 1). Пациент продолжил получать комбинированную терапию комбинацией дабрафениб + траметиниб + панитумумаб. На контрольном КТ ОБП от 02 сентября 2022 г. в сравнении с мультиспиральной компьютерной томографией от 15 июля 2022 г. отмечается прогрессирование заболевания: увеличение размеров очагов в печени, увеличение размеров канцероматозных узлов, незначительное увеличение размеров образования головки поджелудочной железы. С учетом прогрессирования заболевания после 5 месяцев таргетной терапии, мультидисциплинарным консилиумом 3 октября 2022 г. было рекомендовано проведение третьей линии терапии по схеме FOLFIRINOX (цикл 14 дней, введение препаратов через центральный венозный катетер с редукцией доз химиопрепаратов на 25%). Пациент получил суммарно 4 цикла ПХТ по схеме FOLFIRINOX, однако по результатам КТ ОБП от 15 декабря 2022 г. было зарегистрировано прогрессирование заболевания, увеличение количества и размеров метастазов в печени, канцероматозных узлов. К сожалению, о дальнейшей судьбе пациента ничего не известно.

Настоящий случай показывает, что последовательное назначение 3 видов противоопухолевой терапии позволило в течение 11 месяцев держать под контролем агрессивно протекающее злокачественное новообразование поджелудочной железы с наличием MSI-H и мутации BRAF V600E.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рассматриваемом клиническом случае BRAF-позитивного рака околоушной слюнной железы таргетная терапия BRAF/MEK — ингибиторами позволила достичь

выраженной клинической и рентгенологической положительной динамики у пациента с множественными метастазами и неблагоприятным прогнозом; длительность ответа составила 6 месяцев. Применение комбинации дабрафениб + траметиниб + панитумумаб во второй линии у пациента с метастатическим раком поджелудочной железы с мутацией BRAF V600E после прогрессирования на иммунотерапии ниволумабом позволило достичь стабилизации болезни в течение 6 месяцев в сочетании с хорошей переносимостью и сохранением качества жизни.

Помимо меланомы, рака щитовидной железы рака и рака толстой кишки, распространенность мутации BRAF V600E в других видах рака составляет менее 5% [6–7]. Относительно низкая частота этой мутации объясняет отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, изучающих применение таргетной анти-BRAF терапии при других видах новообразований. Для формирования доказательной базы об эффективности BRAF/MEK ингибиторов при редких BRAF-позитивных опухолях независимо от их типа и локализации проводятся «корзинные» исследования. «Корзинные» исследования предполагают включение пациентов с разными гистологическими подтипами опухолей. При этом наличие конкретной молекулярной мишени, на которую воздействует исследуемый таргетный препарат, является ключевым фактором для включения пациента.

В корзинном исследовании II фазы ROAR, в котором изучалась эффективность применения комбинации дабрафениба и траметиниба у пациентов с мутацией BRAF V600E в 8 когортах пациентов с анапластическим раком щитовидной железы ($n = 36$), раком желчных протоков ($n = 43$), гастроинтестинальной стромальной опухолью ($n = 1$), аденокарциномой тонкой кишки ($n = 3$), глиомой низкой степени ($n = 13$), глиомой высокой степени ($n = 45$), волосатоклеточным лейкозом ($n = 55$) и множественной миеломой ($n = 19$), частота объективного ответа по оценке исследователя в этих когортах составила 56%, 53%, 0%, 67%, 54%, 33%, 89% и 50% соответственно, а медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,7 месяца, 9,0 месяцев, не достигнута, не оценена, 9,5 месяца, 5,5 месяца, не оценена и 6,3 месяца, соответственно [11]. В исследовании NCI-MATCH Subprotocol H изучалась эффективность комбинации дабрафениба и траметиниба у взрослых пациентов с солидными опухолями с мутацией BRAF V600E, за исключением пациентов с меланомой, раком щитовидной железы или колоректальным раком. Всего в исследование был включен 131 пациент, а объединенная частота объективного ответа составила 41% [12].

Тем не менее, множество данных свидетельствуют о том, что вклад мутаций в гене *braf* в канцерогенез и, как следствие, степень ответа на анти-BRAF-терапию зависят от гистологического типа опухоли, поэтому вопрос о том, все ли виды рака с мутацией BRAF V600E отвечают на соответствующую таргетную терапию, остается открытым [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи показывают, что следование агностическому подходу и применение BRAF/MEK ингибиторов в терапии BRAF-позитивных опухо-

лей позволяет достичь стабилизации болезни даже у пациентов с обширным метастазированием, а также предоставляет дополнительную терапевтическую опцию для лечения редких опухолей с мутаций в гене *braf*, для которых существующие варианты лекарственной терапии сильно ограничены.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. El-Deiry W.S., Goldberg, R.M., Lenz H.-J., et al. The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(4):305–343. <https://doi.org/10.3322/caac.21560>
2. Kumar-Sinha C., Chinnaiyan, A.M. Precision oncology in the age of integrative genomics. *Nat Biotechnol* 2018;36(1):46–60. <https://doi.org/10.1038/nbt.4017>
3. Yan L., Zhang W. Precision medicine becomes reality-tumor type-agnostic therapy. *Cancer Commun (Lond)* 2018;38(1):6. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0274-3>.
4. Hyman D.M., Taylor B.S., Baselga J. Implementing Genome-Driven Oncology. *Cell* 2017;168(4):584–599. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.015>
5. Leicht D.T., Balan V., Kaplun, A., et al. Raf kinases: function, regulation and role in human cancer. *Biochim Biophys Acta* 2007;1773(8):1196–1212. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2007.05.001>
6. Davies H., Bignell G.R., Coxet C., et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>
7. Cohn A.L., Day B.M., Abhyankar S., et al. BRAFV600 mutations in solid tumors, other than metastatic melanoma and papillary thyroid cancer, or multiple myeloma: a screening study. *Onco Targets Ther.* 2017;10:965–971. <https://doi.org/10.2147/OTT.S120440>
8. Bernocchi O., Sirico M., Corona S.P., et al. Tumor type agnostic therapy carrying BRAF mutation: case reports and review of literature. *Pharmaceuticals (Basel.)* 2021;14(2):159. <https://doi.org/10.3390/ph14020159>
9. Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования бронхов и легкого, 2022. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/30_4. Clinical Guidelines. Malignant neoplasm of the bronchi and lung, 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/30_4. (In Russ.)
10. Клинические рекомендации. Меланома кожи и слизистых оболочек, 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/546_1. Clinical Guidelines. Melanoma and mucous membranes, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/546_1. (In Russ.)
11. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med* 2023;29(5):1103–1112. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02321-8>
12. Salama A.K.S., Li S., Macrae E.R., et al. Dabrafenib and Trametinib in patients with tumors with BRAFV600E mutations: Results of the NCI-MATCH trial subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020;38(33):3895–3904. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00762>
13. Barras D., Missiaglia E., Wirapati P., et al. BRAF V600E mutant colorectal cancer subtypes based on gene expression. *Clin Cancer Res* 2017;23(1):104–115. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0140>

Вклад авторов

Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

ORCID авторов

Прокудина Наталья Владимировна
<https://orcid.org/0009-0005-8178-1199>

Крамчанинов Михаил Михайлович
<https://orcid.org/0000-0002-0554-079X>

Authors' contribution

All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication.

ORCID of authors

Prokudina Natalya Vladimirovna
<https://orcid.org/0009-0005-8178-1199>
Kramchaninov Mikhail Mikhailovich
<https://orcid.org/0000-0002-0554-079X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Статья поступила в редакцию 10.01.2024,
прошла рецензирование 20.02.2024,
принята в печать 20.02.2024

ТОМ/vol. 14 (1) 2024



malignanttumours.org