



Malignant Tumors

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 15
№ 1 • 2025

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 7 Режим паклитаксел, ифосфамид, цисплатин (TIP) в индукционном лечении при несеминомных герминогенных опухолях неблагоприятного прогноза с замедленным снижением концентрации онкомаркеров: финальные результаты
- 17 Клинико-морфологические параметры и оценка прогноза заболевания у больных раком молочной железы в возрасте до 40 лет
- 27 Результаты применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) пембролизумаба и ниволумаба у больных метастатическим раком желудка в I линии. Опыт онкологической службы г. Москвы
- 36 Выбор лечебной тактики у пациентов старческого возраста с неметастатическим раком предстательной железы
- 46 Особенности содержания VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов в ткани опухоли и крови больных раком эндометрия в зависимости от гистологической структуры

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ВОПРОСЫ ОНКОХИРУРГИИ

- 55 Тенденции и результаты лечения рака мочевого пузыря за последнее десятилетие

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 68 NGS как вспомогательный инструмент для дифференциальной диагностики солидных опухолей: клинический случай и обзор литературы

КОНСЕНСУС

- 76 Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Вопросы лекарственной терапии

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Malignant Tumors

www.malignanttumors.org

Издание Общероссийской общественной
организации «Российское общество
клинической онкологии»

Ежеквартальный
рецензируемый
научно-практический
журнал

Том 15 №1 • 2025

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. 2025.
Том 15. № 1. 1–88

© RUSSCO, 2025

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, д. м. н., профессор, 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)

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 (Эдегем, 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. 15 No 1 • 2025

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. 2025.
Vol 15. No 1. 1-88

© RUSSCO, 2025

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.rusoncology.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, Grigoriy 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, Professor, 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 Clinical 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)

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

- 7 РЕЖИМ ПАКЛИТАКСЕЛ, ИФОСФАМИД, ЦИСПЛАТИН (TIP) В ИНДУКЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ ПРИ НЕСЕМИНОМНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЯХ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА С ЗАМЕДЛЕННЫМ СНИЖЕНИЕМ КОНЦЕНТРАЦИИ ОНКОМАРКЕРОВ: ФИНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
Э.Р. Исраелян, А.А. Трякин, А.А. Румянцев, М.Ю. Федянин, П.В. Кононец, С.С. Герасимов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, А.В. Климов, А.И. Семенова, А.А. Пайчадзе, А.А. Царева, Г.С. Юнаев, С.А. Тюляндин
- 17 КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ОЦЕНКА ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ВОЗРАСТЕ ДО 40 ЛЕТ
В.А. Комиссарова, И.П. Сафонцев, Р.А. Зуков
- 27 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА (ИКТ) ПЕМБРОЛИЗУМАБА И НИВОЛУМАБА У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ЖЕЛУДКА В I ЛИНИИ. ОПЫТ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ Г. МОСКВЫ
Н.Н. Семёнов, М.Ю. Федянин, Л.Г. Жукова, И.Е. Хатьков, Д.Л. Строяковский, И.А. Покатаев
- 36 ВЫБОР ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С НЕМЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
М.И. Волкова, Аль-И.С. Акел, Я.В. Гриднева, М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев, С.Г. Варданян, Р.И. Рябинин, В.Н. Галкин
- 46 ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ VEGF-A, VEGF-C И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В ТКАНИ ОПУХОЛИ И КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ
Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, Е.И. Сурикова, И.В. Нескубина, Н.Д. Черярина, Т.И. Моисеенко, А.П. Меньшенина, М.А. Рогозин

Оригинальные исследования. Вопросы онкохирургии

- 55 ТЕНДЕНЦИИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ЗА ПОСЛЕДНЕЕ ДЕСЯТИЛЕТИЕ
М.В. Беркут, А.М. Беляев, А.К. Носов

Клинические случаи

- 68 NGS КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
Р.И. Абсалямов, Ю.Н. Савенко, Е.М. Веселовский, А.И. Кавун, О.А. Кузнецова, А.А. Лебедева, Е.В. Белова, В.А. Милейко, М.В. Иванов

Консенсус

- 76 РОССИЙСКИЙ КОНСЕНСУС ПО ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА. ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ
Е.В. Артамонова, Н.С. Бесова, Л.В. Болотина, Л.Ю. Владимирова, Л.Г. Жукова, Е.О. Игнатова, В.М. Моисеенко, И.А. Покатаев, Н.Е. Семенов, Д.Л. Строяковский, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин, А.А. Феденко, М.Ю. Федянин, Л.Н. Шевкунов

CONTENTS

Original Reports

- 7 TIP REGIMEN (PACLITAXEL, IFOSFAMIDE, CISPLATIN) IN NONSEMINOMATOUS GERM CELL TUMORS WITH POOR-PROGNOSIS AND UNFAVORABLE DECLINE OF SERUM TUMOR MARKERS: FINAL RESULTS
E.R. Israelyan, A.A. Tryakin, A.A. Rumyantsev, M.Yu. Fedyanin, P.V. Kononets, S.S. Gerasimov, V.B. Matveev, M.I. Volkova, A.V. Klimov, A.I. Semenova, A.A. Paichadze, A.A. Tsareva, G.S. Yunaev, S.A. Tjulandin
- 17 CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARAMETERS AND ASSESSMENT OF DISEASE PROGNOSIS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER UNDER 40 YEARS OF AGE
V.A. Komissarova, I.P. Safontsev, R.A. Zukov
- 27 THE RESULTS OF THE USE OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS (ICI) PEMBROLIZUMAB AND NIVOLUMAB IN THE FIRST LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC GASTRIC CANCER. THE EXPERIENCE OF THE ONCOLOGICAL SERVICE OF MOSCOW
N.N. Semenov, M.Y. Fedyanin, L.G. Zhukova, I.E. Khatkov, D.L. Stroyakovsky, I.A. Pokataev
- 36 CHOICE OF TREATMENT TACTICS IN ELDERLY PATIENTS WITH NON-METASTATIC PROSTATE CANCER
M.I. Volkova, Al-I.S. Akel, Ya.V. Gridneva, M.Yu. Fedyanin, I.A. Pokataev, S.G. Vardanyan, R.I. Ryabinin, V.N. Galkin
- 46 SPECIFICS OF VEGF-A, VEGF-C AND THEIR RECEPTORS LEVELS IN THE TUMOR AND BLOOD OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER DEPENDING ON THE HISTOLOGICAL TYPE
E.M. Frantsiants, V.A. Bandovkina, E.I. Surikova, I.V. Neskubina, N.D. Cheryarina, T.I. Moiseenko, A.P. Menshenina, M.A. Rogozin

Original Reports. Oncosurgery Issues

- 55 TRENDS AND OUTCOMES OF BLADDER CANCER TREATMENT OVER THE PAST DECADE
M.V. Berkut, A.M. Belyaev, A.K. Nosov

Clinical Notes

- 68 NGS AS AN AUXILIARY TOOL FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SOLID TUMORS: A CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW
R.I. Absalyamov, Yu.N. Savenko, E.M. Veselovskii, A.I. Kavun, O.A. Kuznetsova, A.A. Lebedeva, E.V. Belova, V.A. Mileiko, M.V. Ivanov

Consensus

- 76 RUSSIAN CONSENSUS ON PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GASTRIC CANCER. SYSTEMIC THERAPY ISSUES
E.V. Artamonova, N.S. Besova, L.V. Bolotina, L.Yu. Vladimirova, L.G. Zhukova, E.O. Ignatova, V.M. Moiseenko, I.A. Pokataev, N.E. Semenov, D.L. Stroyakovskii, A.A. Tryakin, S.A. Tjulandin, A.A. Fedenko, M.Yu. Fedyanin, L.N. Shevkunov

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-034>

Режим паклитаксел, ифосфамид, цисплатин (TIP) в индукционном лечении при несеминомных герминогенных опухолях неблагоприятного прогноза с замедленным снижением концентрации онкомаркеров: финальные результаты

Э.Р. Израелян¹, А.А. Трякин¹, А.А. Румянцев¹, М.Ю. Федянин^{1,2,3}, П.В. Кононец¹, С.С. Герасимов¹, В.Б. Матвеев¹, М.И. Волкова^{4,5}, А.В. Климов¹, А.И. Семенова⁶, А.А. Пайчадзе⁷, А.С. Царева¹, Г.С. Юнаев¹, С.А. Тюляндин¹

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

² ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 108814, Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

³ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

⁴ Онкологический центр № 1 «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁶ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁷ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.

Контакты: Эдгар Рудикович Израелян e.israelyan@yandex.ru

Введение: Пациенты с герминогенными опухолями (ГО) и неблагоприятным прогнозом демонстрируют неудовлетворительные онкологические результаты, однолетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составляет около 50%. Мы предположили, что смена режима химиотерапии (ХТ) на TIP (паклитаксел, ифосфамид (месна), цисплатин) в случае замедленной скорости снижения онкомаркеров после 1 курса ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) сможет улучшить результаты лечения в данной подгруппе пациентов.

Материалы и методы: В многоцентровое проспективное нерандомизированное исследование II фазы включены пациенты с несеминомными ГО и неблагоприятным прогнозом по IGCCCG. Всем пациентам проведен 1 курс ХТ в режиме ВЕР. Пациентам с замедленным снижением концентрации опухолевых маркеров далее проведено 4 курса ХТ в режиме TIP (паклитаксел 120 мг/м² в день 1, 2 + ифосфамид 1500 мг/м² в дни 2–5 (+ месна) + цисплатин 25 мг/м² в дни 2–5 + Г-КСФ). При наличии остаточной опухоли размером более 1 см и технической возможности ее удаления выполнялось хирургическое лечение. Первичной конечной точкой явилась 1-летняя ВБП.

Результаты исследования: С 2017 по 2023 годы в исследование включено 34 пациента. Набор в исследование досрочно прекращен в связи с крайне низкой вероятностью достижения первичной конечной точки. Однолетняя ВБП и общая выживаемость составили 57,1% и 74,4% соответственно. Благоприятная частота ответов, расцениваемая как полный ответ и маркер-негативный неполный ответ, отмечена у 55,7% пациентов. Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 21 пациента, у 8 (37%) из них первым сайтом прогрессирования явилась центральная нервная система. Хирургическое лечение выполнено 16 пациентам, жизнеспособная злокачественная резидуальная опухоль обнаружена у 4 больных. Проведение первого курса в «стабилизационном» режиме пациентам «сверхвысокого риска» не оказало влияния ни на ВБП ($p=0,28$), ни на ОВ ($p=0,434$). Профиль токсичности режима TIP оказался приемлемым.

Выводы: Смена режима ВЕР на TIP для пациентов с несеминомными ГО и замедленным снижением скорости опухолевых маркеров не продемонстрировало своей эффективности. Необходимо изучение иных лекарственных подходов с целью улучшения результатов лечения.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, неблагоприятный прогноз, снижение скорости опухолевых маркеров, стабилизационный курс, паклитаксел, ифосфамид, цисплатин, блеомицин, этопозид

Для цитирования: Израелян Э.Р., Трякин А.А., Румянцев А.А. и соавт. Режим паклитаксел, ифосфамид, цисплатин (TIP) в индукционном лечении при несеминомных герминогенных опухолях неблагоприятного прогноза с замедленным сни-

жением концентрации онкомаркеров: финальные результаты. Злокачественные опухоли 2025;15(1):7–16. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-034>

TIP regimen (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) in nonseminomatous germ cell tumors with poor-prognosis and unfavorable decline of serum tumor markers: final results

E. R. Israelyan¹, A. A. Tryakin¹, A. A. Romyantsev¹, M. Yu. Fedyanin^{1,2,3}, P. V. Kononets¹, S. S. Gerasimov¹, V. B. Matveev¹, M. I. Volkova^{4,5}, A. V. Klimov¹, A. I. Semenova⁶, A. A. Paichadze⁷, A. S. Tsareva¹, G. S. Yunaev¹, S. A. Tjulandin¹

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

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia;

³ National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov; 70, Nizhnaya Pervomaiskaya St., Moscow 105203, Russia

⁴ Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

⁶ N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁷ National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Edgar Rudikovich Israelyan e.israelyan@yandex.ru

Background: Patients with germ cell tumors (GCTs) and poor-prognosis demonstrate unsatisfactory oncological outcomes, with a one-year progression-free survival (PFS) rate of approximately 50 %. We hypothesized that switching the chemotherapy regimen to TIP (paclitaxel, ifosfamide (mesna), cisplatin) in cases of unfavorable decline of serum tumor markers (STMs) after the first cycle of BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) could improve treatment outcomes in this subgroup of patients.

Materials and methods: A multicenter, prospective, non-randomized phase II study included patients with nonseminomatous GCTs and poor-prognosis according to IGCCCG. All patients received the first cycle of chemotherapy in BEP regimen. Patients with an unfavorable decline of STMs subsequently received 4 cycles of TIP regimen (paclitaxel 120 mg/m² on days 1 and 2 + ifosfamide 1500 mg/m² on days 2–5 (+ mesna) + cisplatin 25 mg/m² on days 2–5 + G-CSF). In the presence of residual tumors larger than 1 cm and the technical feasibility of removal, surgical treatment was performed. The primary endpoint was one-year PFS.

Results: From 2017 to 2023, 34 patients were included in the study. Enrollment was prematurely closed due to an extremely low likelihood of achieving the primary endpoint. One-year PFS and overall survival (OS) were 57.1 % and 74.4 %, respectively. The favorable response rate (complete response + partial response with normalization STM) was observed in 55.8 % of patients. Disease progression was observed in 21 patients, with the central nervous system being the first site of progression in 8 (37 %) of them. Surgical treatment was performed in 16 patients, with viable tumor obtained in 4 patients. Conducting the first cycle in a “stabilization” mode for ultra-high-risk patients did not affect PFS ($p = 0.28$) or OS ($p = 0.434$). The toxicity profile of the TIP regimen was acceptable.

Conclusion: Switching from BEP to TIP for patients with nonseminomatous GCTs and an unfavorable decline of STMs did not demonstrate efficacy. Further exploration of alternative therapeutic approaches is needed to improve treatment outcomes.

Keywords: germ cell tumors, poor-prognosis, unfavorable decline of serum tumor markers, paclitaxel, ifosfamide, cisplatin, bleomycin, etoposide.

For citation: Israelyan E.R., Tryakin A.A., Romyantsev A.A., et al. TIP regimen (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) in nonseminomatous germ cell tumors with poor-prognosis and unfavorable decline of serum tumor markers: final results. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2025;15(1):7–16 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-034>

ВВЕДЕНИЕ

Герминогенные опухоли (ГО) являются курабельными даже при метастатическом процессе ввиду высокой чувствительности к цисплатин-содержащей химиотерапии

(ХТ) [1]. ВЕР — стандарт первоначального лечения диссеминированных ГО [2]. Использование современных режимов ХТ позволяет достичь показатель 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) на уровне 90 % и 78 % для пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозами

по классификации IGCCG, однако при плохом прогнозе неблагоприятные исходы отмечаются примерно у 50% больных [3]. Именно пациенты с плохим прогнозом нуждаются в разработке более эффективных методов лечения, но на данный момент все попытки оказались безуспешными [4–11].

В многофакторном анализе крупного ретроспективного исследования [12] продемонстрировано, что группу пациентов с плохим прогнозом можно разделить в зависимости от биологической чувствительности к химиотерапии, косвенно оцениваемой по темпам снижения концентрации опухолевых маркеров на фоне ХТ. Замедленное снижение скорости опухолевых маркеров демонстрирует прогностическую значимость как для ВБП, так и общей выживаемости (ОВ) пациентов с неблагоприятным прогнозом.

В исследовании III фазы GETUG-13 [13] дозоинтенсивный многокомпонентный режим ХТ (2 курса паклитаксел-ВЕР, оксалиплатин + 2 курса цисплатин, ифосфамид (+ месна), блеомицин) позволил достоверно улучшить 3-летнюю ВБП в сравнении с ВЕР в этой подгруппе пациентов, хотя значимых различий в ОВ не получено. Экспериментальный подход оказался более токсичным и маловоспроизводимым в клинической практике, что не позволило ему стать новым стандартом лечения.

Режим T1P (паклитаксел, ифосфамид (+ месна), цисплатин) — предпочтительная опция второй линии терапии диссеминированных ГО и демонстрирует сопоставимую с ВЕР эффективность в первоначальном лечении пациентов при удовлетворительном профиле безопасности [14]. Мы предположили, что ранний переход на T1P при замедленном снижении концентрации опухолевых маркеров может позволить повысить эффективность ХТ у пациентов неблагоприятной прогностической группы и с замедленным снижением АФП и/или бета-ХГЧ после 1 курса ХТ в режим ВЕР. Для проверки этой гипотезы нами проведено исследование II фазы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное проспективное многоцентровое исследование II фазы включены пациенты возрастом старше 18 лет с морфологически подтвержденным диагнозом несеминомной ГО (при тяжелом состоянии больного, обусловленном распространенностью опухолевого процесса, диагноз мог основываться на типичной клинической картине и высоком уровне АФП и/или ХГЧ; пациенты, у которых в гистологическом заключении фигурировал диагноз «семинома», но наблюдался повышенный уровень АФП, также относились к несеминомным ГО), удовлетворяющие критериям неблагоприятного прогноза по IGCCG (уровень бета-ХГЧ ≥ 50000 мМЕ/мл и/или АФП ≥ 10000 нг/мл и/или лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ≥ 10 ВГН, и/или наличие висцеральных нелегочных метастазов), любым статусом по шкале ECOG, удовлетворительными показателями гемограммы (число нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, тромбо-

циты $\geq 100 \times 10^9$ /л), функциями почек (уровень креатинина не более 1,5 ВГН либо расчетный клиренс креатинина (Cockcroft–Gault) ≥ 40 мл/мин) и печени (уровень билирубина до 2 ВГН), уровень АЛТ и АСТ до 5 ВГН). Исследование одобрено локальным этическим комитетом в каждой медицинской организации, принявшей участие в исследовании. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение лечения до начала терапии.

СКРИНИНГ

Процедуры скрининга включали: сбор анамнеза, осмотр, проведение электрокардиографии, общий анализ крови, определение уровня АФП, бета-ХГЧ, ЛДГ, биохимический анализ крови, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием при наличии показаний (неврологическая симптоматика, уровень бета-ХГЧ свыше 5000 мМЕ/мл и/или множественные метастазы в легких).

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем больным проводился один курс ХТ по программе ВЕР (блеомицин 30 мг в/в в дни 1, 3, 5, этопозид 100 мг/м² в дни 1–5, цисплатин 20 мг/м² в дни 1–5). Пациентам «сверхвысокого риска» (с уровнем опухолевых маркеров АФП ≥ 100000 нг/мл и/или бета-ХГЧ ≥ 200000 мМЕ/мл, и/или тяжелым соматическим статусом на момент начала терапии) допускалось проведение «стабилизационного» курса ХТ по схеме ЕР с последующей эскалацией доз до режима ВЕР (рис. 1). На основании определения уровней опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ) к 18–21 дню рассчитывалась кинетика их снижения согласно формуле, опубликованной ранее [13]. В случае удовлетворительного снижения концентрации опухолевых маркеров пациенты получали еще 3 курса ХТ по программе ВЕР каждые 3 недели и не включались в исследование. Пациентам с замедленной кинетикой проводилось 4 курса терапии по схеме T1P (паклитаксел 120 мг/м² в дни 1, 2 + ифосфамид 1500 мг/м² в дни 2–5, месна 1500 мг/м² в дни 2–5, цисплатин 25 мг/м² в дни 2–5 + филграстим 5 мг/кг в дни 6–15 п/к) каждые 3 недели. Перед каждым курсом определялись показатели гемограммы, биохимического анализа крови, уровни АФП, ХГЧ и ЛДГ, оценивалась токсичность предыдущего курса терапии. С целью контроля гематологической токсичности еженедельно контролировался общий анализ крови.

После завершения всего запланированного объема ХТ оценка эффективности лечения включала в себя КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с в/в контрастированием, МРТ головного мозга по показаниям, определение уровней опухолевых маркеров. При полном ответе пациенты переходили под динамическое

наблюдение. При сохранении потенциально резектабельных резидуальных опухолевых очагов более 1 см выполнялось хирургическое вмешательство с целью их удаления. При наличии некроза в удаленных резидуальных массах по данным гистологического исследования, пациент переходил под наблюдение. Пациенты с жизнеопасной злокачественной опухолью получали еще 2 курса ХТ по схеме T1P.

После завершения терапии пациенты находились под наблюдением. Анализ проводился на основе данных всех включенных пациентов. Первичная оценка эффективности производилась, когда у 80% больных период наблюдения после завершения химиотерапии превысил один год. Процедуры наблюдения проводились в соответствии с клиническими рекомендациями RUSSCO [15].

День 1 — этопозид 100 мг/м²
 День 2 — цисплатин 20 мг/м²
 День 3 — этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м²
 День 4–7 — Г-КСФ профилактика
 День 9 — блеомицин 30 мг + этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м²
 День 10 — этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м²
 День 11 — блеомицин 30 мг + этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м²
 День 13 — блеомицин 30 мг
 День 14 — старт Г-КСФ профилактики до нормализации АЧН.

Примечание: указанный вариант является примерным, решение о проведении каждого дня принималось индивидуально на основании соматического статуса пациента и осложнений опухолевого процесса

Рисунок 1. Режим ВЕР в «стабилизационном» варианте

Figure 1. The BEP regimen in the “stabilization” version

КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

Первичной конечной точкой являлась однолетняя ВБП — время от момента включения в исследование до прогрессирования либо смерти от любой причины в течение одного года.

Вторичные конечные точки:

- ОВ — время от момента включения в исследование до смерти от любой причины или даты последнего наблюдения.
- Полный ответ — нормализация опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ), отсутствие радиологических проявлений болезни размерами 1 см и более или полностью резецированные опухолевые массы.

- Маркер-негативный неполный ответ — нормализация опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ), остаточная резидуальная опухоль 1 см и более, которая не была полностью хирургически удалена.
- Маркер-позитивный неполный ответ — опухолевые маркеры (АФП или ХГЧ) снизились, но остаются все еще повышенными после завершения всех курсов терапии; если в течение последующего 1 месяца после первичной оценки эффекта (14–30 дней после завершения химиотерапии) наблюдается нормализация опухолевых маркеров самостоятельно или после резекции резидуальной опухоли, то данный ответ классифицируется как полный или маркер-негативный неполный (продолжительность полного и неполного ответов должна быть не менее 1 месяца).
- Прогрессирование заболевания — рост уровня опухолевых маркеров (АФП или ХГЧ) на протяжении двух последовательных измерений с интервалом в 2 недели; рост или появление новых опухолевых очагов, за исключением случаев растущей зрелой тератомы; нерадикальное удаление резидуальной опухоли, содержащей жизнеопасную злокачественную опухоль.
- Влияние «стабилизационного» первого курса ХТ в режиме ВЕР на ОВ.
- Безопасность согласно шкале CTCAE v4.0 — в виде доли пациентов, у которых развились нежелательные явления 3–4 степени.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Нулевая и альтернативная гипотезы основаны на данных рандомизированного исследования GETUG-13. Согласно результатам исследования, 1-летняя ВБП в группе больных, получивших стандартный режим, составила 55%. Следовательно, нулевая гипотеза (H0) равняется 1-летней ВБП 55%. Альтернативная гипотеза (H1) — 1-летняя ВБП составляет 75%. При ошибке первого рода (двусторонняя α) = 0,05 и ошибке второго рода (β) = 0,2 (мощность 0,8), ожидаемой потери данных 10% в исследование должно быть включено 45 пациентов. Однако была предусмотрена возможность преждевременного закрытия набора в исследование при выявлении признаков нецелесообразности данного подхода (в случае низкой вероятности достижения первичной конечной точки).

Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана–Мейера и сравнивалась по лог-ранк тесту. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2 × 2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Для сравнения количественных признаков применен Манн–Уитни тест. Во всех случаях использован 95% доверительный интервал и двусторонний P. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы MedCalc.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2017 по 2023 годы в исследование включено 34 пациента с замедленной кинетикой опухолевых маркеров, медиана возраста составила 28 лет (диапазон 18–46). У 22 (65%) пациентов первичная опухоль локализовалась в яичке, в средостении — у 18%. Орхфуникулектomia на первом этапе выполнена 17 больным (50%). У 19 (56%) пациентов на момент начала лечения выявлены внелегочные висцеральные метастазы, у 12 (35%) — признаки «сверхвысокого риска». Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Двенадцати (35,2%) пациентам 1 курс ВЕР проведен в «стабилизационном» режиме в связи с крайне высокой концентрацией опухолевых маркеров и/или тяжелым соматическим статусом.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of patients

Показатель	N (%)
Количество пациентов	34 (100%)
Патоморфологический вариант	
Несеминоая ГО	
— опухоль желточного мешка	4 (11,7%)
— хорионкарцинома	4 (11,7%)
— эмбриональный рак	6 (17,6%)
— опухоль смешанного строения	11 (34%)
Нет патоморфологического подтверждения	8 (24%)
Семинома + повышенный АФП	1 (3%)
Локализация первичной опухоли	
Яичко	22 (64,8%)
Забрюшинное пространство	6 (17,6%)
Средостение	6 (17,6%)
Метастазы	
Забрюшинные лимфоузлы	26 (76,4%)
Лимфоузлы средостения	7 (20,5%)
Легкие	21 (61,7%)
Печень	12 (35,2%)
Кости	6 (17,6%)
Головной мозг	6 (17,6%)
ECOG PS	
0–1	13 (38,2%)
2	13 (38,2%)
3–4	8 (23,6%)
Уровень онкомаркеров	
бета-ХГЧ > 50000, МЕ/мл	12 (35,2%)
Медиана бета-ХГЧ, МЕ/мл (диапазон)	1419 (0–3019200)
АФП > 10000, нг/мл	12 (35,2%)
Медиана АФП, мМЕ/мл (диапазон)	995 (1–161056)
ЛДГ > 10 ВГН, Ед/л	3 (8,8%)
Медиана ЛДГ, Ед/л (диапазон)	915,5* (180–11351)

Примечание: ECOG PS — шкала оценки тяжести состояния пациента (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status). Бета-ХГЧ — бета-хорионический гонадотропин человека. АФП — альфа-фетопротеин. ЛДГ — лактатдегидрогеназа. ВГН — верхняя граница нормы. IGCCCG — Международная консенсусная группа по изучению герминогенных опухолей (International Germ Cell Cancer Collaborative Group).

* верхняя граница нормы ЛДГ до 450 Ед/л.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

При медиане наблюдения 23,8 месяцев (диапазон, 4,9–80 мес.) 1-летняя ВБП составила 57,1% (рис. 2), 1-летняя ОВ — 74,4% (рис. 3). Медиана ВБП и ОВ составили 24 мес. (95% ДИ, 7,6–47,1 мес.) и 36 мес. (95% ДИ, 18,4–35,9 мес.) соответственно. В связи с невозможностью достижения первичной конечной точки было принято решение о досрочном завершении набора пациентов в данное исследование в октябре 2023 года после обсуждения с независимым надзорным комитетом.

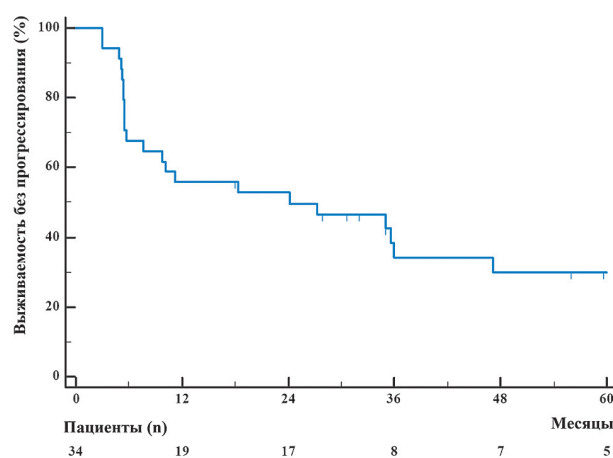


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования

Figure 2. Progression-free survival

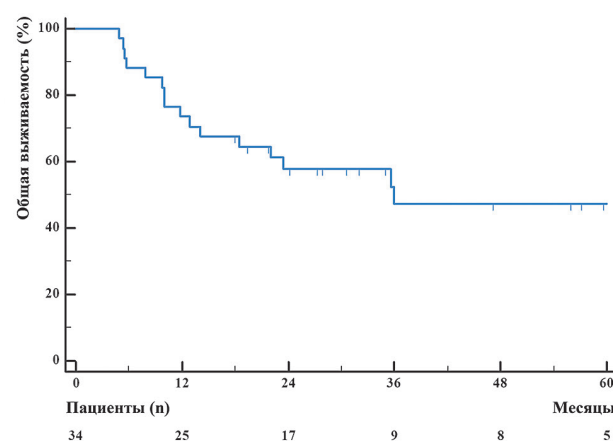


Рисунок 3. Общая выживаемость

Figure 3. Overall survival

Полный ответ (ПО) отмечен у 13 пациентов (38,4%), только после ХТ — у 3 (8,8%) пациентов, у остальных 10 — после последующего хирургического лечения (табл. 2). Шестнадцать (47%) пациентов подвергнуты хирурги-

ческому лечению после завершения 1 линии. Наиболее часто выполнялась ЗЛАЭ (26,4%) и удаление опухоли средостения (14,7%). У 9 (26,4%) пациентов при гистологическом исследовании обнаружен некроз/фиброз, у 6 — тератома, у 4 — злокачественная жизнеспособная ткань (у 1 пациента обнаружена соматическая трансформация тератомы в рабдомиосаркому). Частота благоприятных ответов, рассчитываемая как сумма пациентов с ПО после завершения ХТ или удаления резидуальной опухоли и маркер-негативным неполным ответом, составила 55,8%.

Таблица 2. Непосредственная эффективность лечения

Table 2. Effectiveness of treatment

Показатель	N (%)
Все пациенты	34 (100%)
Эффект после ХТ	
Полный ответ	13 (38,4%)
МННО	6 (17,6%)
МПНО	8 (23,5%)
Прогрессирование	7 (20,5%)
Хирургическое лечение	16 (47%)
ЗЛАЭ	9 (26,4%)
Удаление опухоли средостения	5 (14,7%)
ОФЭ	3 (8,8%)
Резекция печени	1 (3%)
Патоморфологический ответ	
Некроз, фиброз	9 (26,4%)
Тератома	6 (17,6%)
Жизнеспособная опухоль	4 (11,7%)

Примечание: ХТ — химиотерапия. МПНО — маркер-позитивный неполный ответ. МННО — маркер-негативный неполный ответ. ЗЛАЭ — забрюшинная лимфаденэктомия.

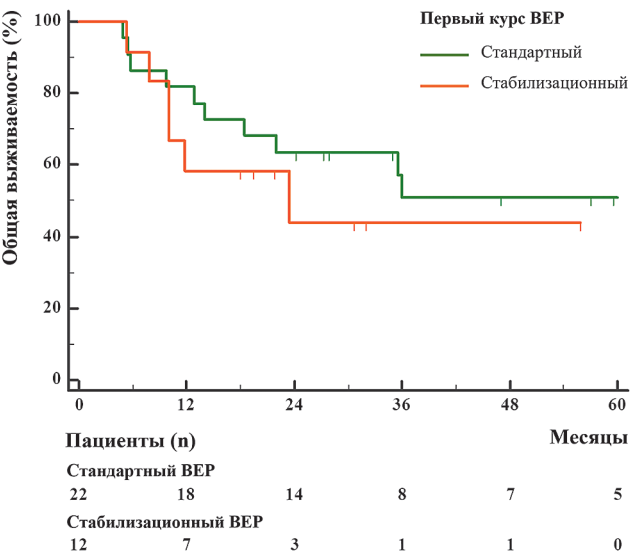


Рисунок 4. Влияние дозового режима 1 курса на общую выживаемость

Figure 4. Effect of the first course dose regimen on overall survival

Проведение 1 курса ВЕР в «стабилизационном» режиме не продемонстрировало негативного влияния на ВБП (ОР 0,60; 95% ДИ, 0,23–1,55; $p = 0,208$) и ОВ (ОР 0,67; 95% ДИ, 0,23–1,99; $p = 0,434$) в сравнении с пациентами, получившими 1 курс в стандартном дозовом режиме (рис. 4).

Прогрессирование заболевания отмечено у 21 (61,7%) пациента, непосредственно сразу после ХТ — у 7 (20,5%). Наиболее часто первым сайтом прогрессирования явилось поражение головного мозга ($n = 8$ (38%)) и висцеральных органов (за исключением легких) ($n = 7$ (33%)). Преимущественно прогрессирование отмечалось в течение первого года после завершения ХТ (у 71% пациентов). Один пациент отнесен к группе низкого риска согласно классификации The International Prognostic Factor Study Group, 3 — к группе промежуточного риска, 9 — к высокому риску и 7 — очень высокому риску.

По поводу прогрессирования заболевания 12 пациентов получили вторую линию терапии: по 3 пациента — ВЕР и Т-ВЕР (паклитаксел + ВЕР), 2 пациента — модифицированный TGO (паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин) с последующей высокодозной химиотерапией (карбоплатин/этопозид), по 1 пациенту — режимы VIP (цисплатин, этопозид, ифосфамид), GemOX, TGO, TGP (паклитаксел, гемцитабин, цисплатин).

ТОКСИЧНОСТЬ ТЕРАПИИ

Медиана числа курсов ХТ составила 5 (диапазон 3–5). Из 34 пациентов 23 (67,6%) получили весь запланированный объем лекарственной терапии (1 ВЕР + 4 ТП). Десятерым (29,4%) проведено 3 курса в режиме ТП (последний курс отменен в связи с гематологической токсичностью у 6 пациентов, по причине рецидивирующего инфекционного процесса — у 2 пациентов, прогрессирования заболевания — у 2 больных). Одному больному проведено лишь 2 курса ХТ в режиме ТП в связи с агрессивным протекавшим синдромом растущей зрелой тератомы в средостении. У одного пациента с первичной локализацией опухоли в средостении после проведения первого курса ТП развился синдром лизиса опухоли с исходом в острое почечное повреждение, эмпиему плевры, хилоторакс. Тем

Таблица 3. Нежелательные явления 3–4 степени

Table 3. Adverse events grade 3–4

Токсичность 3–4 степени	N (%)
Анемия	15 (44,1%)
Тромбоцитопения	11 (20,3%)
Нейтропения	18 (53%)
Фебрильная нейтропения	15 (44%)
Тошнота	1 (3%)
Синдром лизиса опухоли	2 (3%)
Тромбоз/эмболическое событие	2 (6%)
Инфекционные осложнения	3 (9%)
Кровотечение из органов ЖКТ	1 (3%)

не менее, пациенту удалось провести суммарно 3 курса ХТ в режиме ТІР с последующим полным патоморфологическим ответом после хирургического лечения. Летальных исходов, связанных с проведенным лечением, не было. Нежелательные явления 3–4 степени отмечены у 20 (59%) пациентов, подробнее они представлены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании II фазы не удалось улучшить 1-летнюю ВБП в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом и замедленным снижением скорости опухолевых маркеров после 1 курса стандартной ХТ путем смены на режим ТІР. После обсуждения промежуточных данных с независимым надзорным комитетом было принято решение о досрочном прекращении набора пациентов в связи с крайне низкой вероятностью достижения первичной конечной точки. Однолетняя ВБП и ОВ составили 57,1% и 74,4% соответственно. У больных наблюдалась преимущественно гематологическая токсичность и, несмотря на использование Г-КСФ профилактики, у 44% пациентов отмечена фебрильная нейтропения. Режим продемонстрировал схожую эффективность с режимом ВЕР.

В GETUG-13 [16], проспективном валидивавшем прогностическую значимость скорости снижения опухолевых маркеров, при медиане наблюдения 7 лет 1-годичная ВБП составила в группе дозоинтенсивного режима и ВЕР — 64% и 55% соответственно. При этом превосходство экспериментального подхода над стандартной терапией кажется сомнительным в отношении ВБП (ОР 0,67; 95% ДИ, 0,45–0,99; $p = 0,0436$), а в ОВ различия оказались не достоверны (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,44–1,14; $p = 0,1494$). Полученные данные 1-летней ВБП для группы ВЕР согласуются с аналогичным показателем в нашем исследовании, что указывает на нецелесообразность смены режима ВЕР на ТІР после 1 курса.

Словацким коллективом авторов также было инициировано исследование II фазы с аналогичным нашей работе планом лечения [17]. В исследование включено 19 пациентов, полный ответ отмечен у 3, что не удовлетворяло критериям продолжения исследования (≥ 6). Частота благоприятных ответов составила 73,7%, 1-летняя ВБП и ОВ — 52,2% и 79,3% соответственно. Безусловно, выбранная первичная конечная точка не может в полной мере коррелировать с эффективностью лечения ввиду массивной распространенности опухоли у большинства больных и невозможностью удалить все резидуальные проявления после ХТ. Тем не менее, 1-летняя ВБП аналогична таковой в ранее упомянутом французском исследовании [16] и данной работе.

Концепция оценки снижения концентрации опухолевых маркеров не нова [18,19]. В двух рандомизированных исследованиях, посвященных роли высокодозной химиотерапии (ВДХТ) при неблагоприятном прогнозе, оценивалась прогностическая значимость кинетики маркеров, но стоит отметить, что использованная формула учитывала значения маркеров после двух первых курсов ХТ. В исследовании R. Motzer с соавторами, сравнившего 4 курса ВЕР и 2 курса ВЕР + 2 курса ВДХТ (карбоплатин/этопозид/циклофосфамид), продемонстрировано, что однолетняя частота полных ответов не различается между двумя группами, но в случае замедленной кинетики маркеров ВДХТ была лучше, чем ВЕР (61% против 34%, $p = 0,03$) [18].

В работе G. Daugaard с соавторами, посвященной оценке эффективности 1 курса VIP + 3 курса высокодозного VIP и 4 курсов ВЕР, замедленное снижение не оказывало какого-либо влияния ни на бессобытийную выживаемость (БСВ), ни на ОВ. При благоприятном снижении маркеров ифосфамид-содержащий режим ХТ демонстрирует некий выигрыш в отношении 2-летней БСВ, но с пограничной значимостью (71,7% против 42,6%, $p = 0,05$) [19].

Обращает на себя внимание большая частота интракраниального прогрессирования в нашем исследовании, составившая 38%. В поданализе исследования GETUG-13 [20] показано, что из 109 пациентов с прогрессированием заболевания у 21 (19%) первым сайтом рецидива стал головной мозг (ГМ). При этом частота поражения ГМ нумерически выше в группе дозоинтенсивного подхода, чем в группе ВЕР (29% против 12%). Авторы предположили, что это может быть связано с низкой пенетрантностью в центральную нервную систему препаратов, входящих в дозоинтенсивный режим. Вероятно, более низкая кумулятивная доза этопозиды, полученная пациентами в экспериментальной группе (1500 мг/м² вместо стандартных 2000 мг/м²), могла оказать влияние на частоту интракраниального прогрессирования, учитывая высокую пенетрацию данного лекарственного агента сквозь гематоэнцефалический барьер в отличие от ифосфамида [21].

Двенадцати пациентам потребовалось проведение первого курса ХТ в «стабилизационном» режиме в связи с распространенностью опухолевого процесса и/или «сверхвысокими признаками». В нашей работе модифицированный режим ВЕР не оказал негативного влияния ни на ВБП, ни на ОВ. В работе Трякина А.А. с соавторами [22] проведение дозоредуцированного первого курса ЕР позволило снизить частоту развития жизнеугрожающих осложнений с 76% до 44% ($p = 0,01$), при этом не отмечено влияния на ОВ. В ранее упомянутом словацком исследовании [17] первый курс в «стабилизационном» режиме также не оказал негативного влияния на отдаленные онкологические результаты ($p = 0,49$ для ВБП, $p = 0,20$ для ОВ). В многофакторном анализе исследования TE23 [23], оценивавшем эффективность ВЕР и СВОР/ВЕР в категории пациентов с неблагоприятным прогнозом, продемонстрировано, что «стабилизационный» курс ХТ негативно влияет на ВБП ($p = 0,017$) и ОВ ($p < 0,001$). Сами авторы отмечают, что определение показаний к «стабилизационному» курсу ХТ непосредственно лечащими врачами может играть роль в полученных результатах.

В то же время стоит обратить внимание и на некоторые недостатки нашего исследования: отсутствие рандомизации, гетерогенная популяция пациентов внутри неблагоприятного прогноза, большое число больных «сверхвысокого риска».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Смена режима химиотерапии на TIP для пациентов с неблагоприятным прогнозом и с замедленной кинетикой опухолевых маркеров после 1 курса ВЕР оказалась

неэффективной, несмотря на негативное прогностическое значение данного маркера. Необходимо изучение новых режимов терапии для улучшения результатов лечения пациентов с неблагоприятными характеристиками опухоли.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mead GM. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clinical Oncol* 1997;15(2):594–603. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.594>
2. Williams S.D., Birch R., Einhorn L.H., et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987;316(23):1435–1440. <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162302>
3. Gillessen S., Sauv   N., Collette L., et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): results from the IGCCCG update consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1563–1574. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03296>
4. Nichols C.R., Catalano P.J., Crawford E.D., et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1287–1293. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1287>
5. Christian J.A., Huddart R.A., Norman A., et al. Intensive induction chemotherapy with CBOP/BEP in patients with poor prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2003;21(5):871–877. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.05.155>
6. Feldman D.R., Hu J., Srinivas S., et al. Multicenter randomized phase 2 trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) for first-line treatment of patients (pts) with intermediate- or poor-risk germ cell tumors (GCT). *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):4508–4508. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4508
7. Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Meisner C., et al. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: A multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1999;17(11):3450–3456. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.11.345>
8. Droz J.P., Kramar A., Biron P., et al. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol* 2007;51(3):739–748. <https://doi.org/10.1016/j.EURURO.2006.10.03>
9. Necchi A., Mariani L., Di Nicola M., et al. High-dose sequential chemotherapy (HDS) versus PEB chemotherapy as first-line treatment of patients with poor prognosis germ-cell tumors: mature results of an Italian randomized phase II study. *Ann Oncol* 2015;26(1):167–172. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu485>
10. Tryakin A., Fedyanin M., Kanagavel D., et al. Paclitaxel + BEP (T-BEP) regimen as induction chemotherapy in poor prognosis patients with nonseminomatous germ cell tumors: A phase II study. *Urology* 2011;78(3):620–625. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.05.005>
11. Grimsen P.S., Stockler M.R., Chatfield M., et al. Accelerated BEP for metastatic germ cell tumours: A multicenter phase II trial by the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP). *Ann Oncol* 2014;25(1):143–148. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt369>
12. Fizazi K., Culine S., Kramar A., et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3868–3876. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.008>
13. Fizazi K., Pagliaro L., Laplanche A., et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(13):1442–1450. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70490-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70490-5)
14. Oldenburg J., Berney D.M., Bokemeyer C., et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(4):362–375. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.01.002>
15. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Гладков О.А. и соавт. Герминогенные опухоли у мужчин. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):267–299. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-11>

- Matveev V.B., Volkova M.I., Gladkov O.A., et al. Germ cell tumors in men. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):267–299 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-11>
16. Fizazi K., Le Teuff G., Fléchon A., et al. Personalized chemotherapy on the basis of tumor marker decline in poor-prognosis germ-cell tumors: updated analysis of the GETUG-13 phase III trial. *J Clin Oncol* 2024;42(28):3270–3276. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01960>
 17. Mego M., Rejlekova K., Svetlovska D., et al. Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin in Patients with Poor-prognosis Disseminated Nonseminomatous Germ Cell Tumors with Unfavorable Serum Tumor Marker Decline After First Cycle of Chemotherapy. The GCT-SK-003 Phase II Trial. *Eur Urol Open Sci* 2021;33:19–27. <https://doi.org/10.1016/j.EUROS.2021.09.002>
 18. Motzer R.J., Nichols C.J., Margolin K.A., et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(3):247–256. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.4528>
 19. Daugaard G., Skoneczna I., Aass N., et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTC SG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol* 2011;22(5):1054–1061. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq575>
 20. Loriot Y., Pagliaro L., Fléchon A., et al. Patterns of relapse in poor-prognosis germ-cell tumours in the GETUG 13 trial: Implications for assessment of brain metastases. *Eur J Cancer* 2017;87:140–146. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.09.029>
 21. Pitz M.W., Desai A., Grossman S.A., Blakeley J.O. Tissue concentration of systemically administered antineoplastic agents in human brain tumors. *J Neurooncol* 2011;104(3):629–638. <https://doi.org/10.1007/S11060-011-0564-y>
 22. Tryakin A., Fedyanin M., Bulanov A., et al. Dose-reduced first cycle of chemotherapy for prevention of life-threatening acute complications in nonseminomatous germ cell tumor patients with ultra high tumor markers and/or poor performance status. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(9):1817–1823. <https://doi.org/10.1007/S00432-018-2695-4>
 23. Cafferty F.H., White J.D., Shamash J., et al. Long-term outcomes with intensive induction chemotherapy (carboplatin, bleomycin, vincristine and cisplatin/bleomycin, etoposide and cisplatin) and standard bleomycin, etoposide and cisplatin in poor prognosis germ cell tumours: A randomised phase II trial (ISRCTN53643604). *Eur J Cancer* 2020;127:139–149. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.028>

ВКЛАД АВТОРОВ

Э.Р. Израелян: сбор и обработка статистических данных, написание статьи;

А.А. Трякин, А.А. Румянцев, М.Ю. Федянин: статистическая обработка данных, написание статьи, научная редакция текста статьи;

П.В. Кононец, С.С. Герасимов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, А.В. Климов, А.И. Семенова, А.А. Пайчадзе,

А.С. Царева, Г.С. Юнаев, С.А. Тюляндин: сбор и статистическая обработка данных.

ORCID АВТОРОВ

Израелян Эдгар Рудикович

<https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>

Трякин Алексей Александрович

<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Румянцев Алексей Александрович

<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Федянин Михаил Юрьевич

<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Кононец Павел Вячеславович

<https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>

AUTHORS' CONTRIBUTION

E. R. Israelyan: collection and processing of statistical data, writing the article;

A. A. Tryakin, A. A. Rumyantsev, M. Yu. Fedyanin: statistical data processing, writing the article, scientific editing of the article text;

P. V. Kononets, S. S. Gerasimov, V. B. Matveev, M. I. Volkova, A. V. Klimov, A. I. Semenova,

A. A. Paichadze, A. S. Tsareva, G. S. Yunaev, S. A. Tjulandin: collection and processing of statistical data.

ORCID OF AUTHORS

Israelyan Edgar Rudikovich

<https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>

Tryakin Aleksei Aleksandrovich

<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Rumyantsev Aleksey Aleksandrovich

<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Fedyanin Mikhail Yurevich

<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Kononets Pavel Vyacheslavovich

<https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>

Герасимов Сергей Семенович

<https://orcid.org/0000-0002-0833-6452>

Матвеев Всеволод Борисович

<https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Волкова Мария Игоревна

<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Климов Алексей Вячеславович

<https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>

Семенова Анна Игоревна

<https://orcid.org/0000-0003-4538-8646>

Пайчадзе Анна Александровна

<https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>

Царева Анастасия Сергеевна

<https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>

Юнаев Григорий Сергеевич

<https://orcid.org/0000-0002-9562-9113>

Тюляндин Сергей Алексеевич

<https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках клинической апробации.

Статья поступила в редакцию 01.01.2025,
прошла рецензирование 05.02.2025,
принята в печать 06.02.2025.

Gerasimov Sergei Semenovich

<https://orcid.org/0000-0002-0833-6452>

Matveev Vsevolod Borisovich

<https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Volkova Maria Igorevna

<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Klimov Alexey Vyacheslavovich

<https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>

Semenova Anna Igorevna

<https://orcid.org/0000-0003-4538-8646>

Paichadze Anna Aleksandrovna

<https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>

Tsareva Anastasiya Sergeevna

<https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>

Yunaev Grigory Sergeevich

<https://orcid.org/0000-0002-9562-9113>

Tjulandin Sergey Alekseevich

<https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

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

Funding. The study was conducted as part of a clinical trial.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-038>

Клинико-морфологические параметры и оценка прогноза заболевания у больных раком молочной железы в возрасте до 40 лет

В.А. Комиссарова^{1,2}, И.П. Сафонцев^{1,2}, Р.А. Зуков^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

² КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

Контакты: Валерия Алексеевна Комиссарова lera21734tkd@gmail.com

Введение: За период с 2013 по 2023 гг. в Красноярском крае наблюдается тенденция к росту числа впервые выявленных случаев рака молочной железы (РМЖ) среди женского населения в возрасте до 40 лет, не входящих в скрининговую программу, направленную на раннее выявление злокачественного новообразования данной локализации. Прирост числа впервые выявленных случаев составил 63,9% (с 83 случаев в 2013 до 136 случаев в 2023 г.).

Цель исследования: Анализ клинико-морфологических параметров и оценка прогноза заболевания у молодых женщин в возрасте до 40 лет, больных РМЖ на территории Красноярского края.

Материалы и методы: Представлен ретроспективный анализ данных, полученных из Популяционного ракового регистра, Онкорегистра ТФОМС и МИС qMS, характеризующих больных РМЖ в возрасте до 40 лет в Красноярском крае за 2013–2023 гг. Статистический анализ проводился с использованием программных продуктов Microsoft Excel, Statistica 12 и StatTech 4.0.6. Анализ выживаемости проводился с использованием кривых Каплана-Мейера, для оценки различий в выживаемости использовался лог-ранговый тест. Исходами, представляющими интерес, были бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ). БСВ определялась как период времени от диагноза до рецидива заболевания, прогрессирования заболевания или смерти. ОВ определялась как период времени от постановки диагноза до момента окончательного анализа (31.03.2024) или смерти. Уровень значимости критерия считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты: На территории края среди молодых женщин в возрасте до 40 лет преобладают случаи выявления РМЖ на ранних стадиях (73,0%), по морфологическому типу преобладают инвазивные карциномы (89,6%), по молекулярно-биологическому подтипу — HR(+) Her2(–) (50,6%). Пятилетняя выживаемость за исследуемый период увеличилась на 48,1%, одногодичная летальность снизилась на 81,7%. ОВ и БСВ для пациентов с поздними стадиями РМЖ статистически значимо меньше по сравнению с ранними стадиями. Корреляции между ОВ и БСВ в зависимости от подтипа опухоли не наблюдается. Более низкие показатели ОВ у пациентов с HR(–) Her2(–) в сравнении с другими подтипами. Более низкие показатели БСВ у пациентов с HR(+) Her2(–), чем у пациенток с остальными молекулярно-биологическими подтипами.

Выводы: Результаты проведенного анализа показали, что рак молочной железы у молодых женщин более чем в четверти случаев (27,0%) встречается на поздних стадиях, большой процент агрессивного молекулярно-биологического подтипа HR(–) Her2(–) — 14,2%. Влияние этих факторов на ОВ и БСВ говорит о необходимости наблюдения за молодыми женщинами, не входящими в скрининговую программу по раннему выявлению РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, женщины молодого возраста, качество жизни, онкоэпидемиология, ОВ, БСВ.

Для цитирования: Комиссарова В.А., Сафонцев И.П., Зуков Р.А. Клинико-морфологические параметры и оценка прогноза заболевания у больных раком молочной железы в возрасте до 40 лет. Злокачественные опухоли 2025;15(1):17–26. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-038>

Clinical and morphological parameters and assessment of disease prognosis in patients with breast cancer under 40 years of age

V. A. Komissarova^{1,2}, I. P. Safontsev^{1,2}, R. A. Zukov^{1,2}

¹ V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

² A. I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia

Contacts: Valeriya Alekseevna Komissarova lera21734tkd@gmail.com

Background: Over 10 years from 2013 to 2023, the number of new cases of breast cancer (BC) among women under the age of 40 increased in the Krasnoyarsk region. The increase in new cases was 63.9% (from 83 cases in 2013 to 136 cases in 2023).

Aim: The analysis of clinical and morphological parameters and assessment of the prognosis of the disease in young women under 40 years old with breast cancer in the Krasnoyarsk region.

Materials and methods: We performed a retrospective analysis of data from the Population Cancer Registry, the TFOMS Oncology Registry and MIS qMS on breast cancer patients under 40 years diagnosed in the Krasnoyarsk region for the period of 2013–2023. Statistical analysis was carried out using Microsoft Excel, Statistica 12 and StatTech 4.0.6 software products. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier curves, and the log-rank test was used to evaluate differences in survival. Outcomes of interest were event-free survival (EFS) and overall survival (OS). EFS was defined as the time period from diagnosis to disease relapse, disease progression, or death, whichever occurred first. OS was defined as the time period from diagnosis until final analysis (3/31/2024) or death, whichever occurred first. The significance level of the test was considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results: In the region, women with breast cancer were detected in the early stages predominately (73.0%), mostly invasive carcinomas by morphological type (89.6%) and HR(+) Her2(–) molecular genetic subtype (50.6)%. Five-year survival rate during the study period increased by 48.1%, one-year mortality decreased by 81.7%. OS and EFS for patients with advanced breast cancer are statistically significantly lower. There was no correlation between OS and EFS by tumor subtype. Lower OS rates in patients with HR(–) Her2(–). Lower EFS rates in patients with HR(+) Her2(–).

Conclusions: The results of the analysis to identify the clinical features of the course and assess the prognosis of the disease in patients with breast cancer under the age of 40 years indicate the need to revise the age for starting screening studies aimed at detecting breast cancer in the early stages.

Key words: breast cancer, young women, quality of life, cancer epidemiology, OS, EFS

For citation: Komissarova V.A., Safontsev I.P., Zukov R.A. Clinical and morphological parameters and assessment of disease prognosis in patients with breast cancer under 40 years of age. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2025;15(1):17–26 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-038>

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным видом рака среди женского населения в возрасте до 40 лет, которые не входят в программу скрининга по раннему выявлению заболевания. Согласно рекомендациям Европейской школы онкологии и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), молодыми женщинами считаются женщины в возрасте до 40 лет на момент постановки диагноза рак молочной железы [1]. Эпидемиологические исследования указывают на медленное, но устойчивое снижение среднего возраста, в котором выявляется заболевание, что свидетельствует о роли изменяющихся факторов окружающей среды [2].

По данным международного агентства по исследованию рака (МАИР) в 2022 году было выявлено 246 тыс. (26,2%) новых случаев РМЖ у молодых женщин в возрасте до 40 лет [3]. В Российской Федерации (РФ) данная патология также занимает первое место: в 2022 году было выявлено 6191 новых случаев РМЖ, что составляет 25,3% в структуре всех локализаций. Второе место в данной возрастной группе занимает рак шейки матки — 5253 новых случаев (21,5%), на третьем месте рак щитовидной железы — 2783 впервые выявленные случаи (11,4%). Фактически каждая четвертая опухоль, выявляемая у женщин молодого возраста, является опухолью молочной железы.

В Красноярском крае в 2022 году зарегистрировано 1649 случаев заболевания РМЖ (10 у мужчин

и 1639 у женщин), его доля в общей структуре заболеваемости составила 11,9% всех случаев ЗНО. Среди женского населения РМЖ занимает первое место — 23,3%. Максимальное число заболевших приходится на возрастной период 60–74 лет — 46,9%. При этом стоит отметить прирост за последние 10 лет числа впервые выявленных случаев среди молодых женщин в возрасте до 40 лет, которые не входят в скрининговую программу на 63,9% (с 83 случаев в 2013 году до 136 случаев в 2023) [4].

По количеству летальных исходов РМЖ занимает второе место — 776 (16,7%) случаев в 2022 году, уступая только раку шейки матки — 1150 летальных исходов (24,9%). В возрастном периоде 30–34 лет за тот же год было зарегистрировано 212 летальных случаев, в возрастном периоде 35–39 лет — 524 случая [3].

Злокачественные новообразования молочной железы, обнаруженные у молодых женщин, остаются серьезной проблемой для самих пациенток, их семей, медицинского персонала и государства. Ущерб, причиненный раком молочной железы, является весьма значительным. Это не только затраты на лечение, но и потери в экономике, связанные с инвалидностью, снижением производительности труда и преждевременной смертностью.

Цель исследования — анализ клинико-морфологических параметров и оценка прогноза заболевания у молодых женщин в возрасте до 40 лет, больных РМЖ на территории Красноярского края.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы данные, полученные из Популяционного ракового регистра, Онкорегистра ТФОМС и МИС qMS, характеризующие пациенток в возрастном периоде до 40 лет, больных раком молочной железы (РМЖ) в Красноярском крае за 2013–2023 гг. Клинические данные получены о 1288 пациентах, 79 из них были исключены из исследования по причине неподтвержденного диагноза ЗНО по данным иммуногистохимического исследования. Данные об этих пациентах переданы в раковый регистр и Онкорегистр ТФОМС для снятия пациентов с диспансерного наблюдения.

Эпидемиологические и клинические данные, собранные из различных источников, перечисленных выше, включали: возраст на момент постановки диагноза, гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) подтипы опухоли и стадию заболевания. Критерии оценки эффективности лечения: показатели бессобытийной выживаемости, общей выживаемости, а также локализация отдаленных метастазов.

Статистический анализ проводился с использованием программных продуктов Microsoft Excel, Statistica 12 и StatTech 4.0.6. Анализ выживаемости проводился с использованием кривых Каплана-Мейера, для оценки различий в выживаемости использовался лог-ранговый тест. Исходами, представляющими интерес, были бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ). БСВ определялась как период времени от постановки диагноза до рецидива заболевания, прогрессирования или смерти, в зависимости от того, что наступило раньше. ОВ определялась как период времени от постановки диагноза до момента летального исхода. Если летальный исход не наступал, то на момент окончания анализа (31.03.2024) наблюдение за пациентом считалось цензурированным. Уровень значимости критерия считался статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За десятилетний период с 2013 по 2023 гг. в Красноярском крае наблюдается тенденция к росту числа впервые выявленных случаев рака молочной железы среди женского населения всех возрастных групп (рис. 1).

Для женщин в возрасте до 40 лет так же просматривается тенденция к росту числа впервые выявленных случаев рака молочной железы. За 10-летний период прирост числа впервые выявленных случаев составил 63,9%. Динамика отображена на рисунке 2: с 83 случаев в 2013 до 136 новых случаев РМЖ в 2023 году.

Чаще всего впервые выявленные случаи рака молочной железы встречаются в возрастных группах 55–59, 60–64 и 65–69 лет. Суммарно на эти три возрастные группы за 10 лет пришлось 43,8% от всех впервые выявленных случаев злокачественного новообразования молочной железы. На возрастной период до 40 лет при-

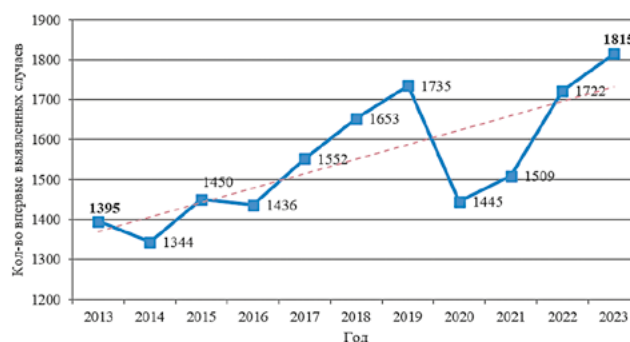


Рисунок 1. Впервые выявленные случаи РМЖ в 2013–2023 гг. в Красноярском крае

Figure 1. New cases of breast cancer in 2013–2023 in Krasnoyarsk region

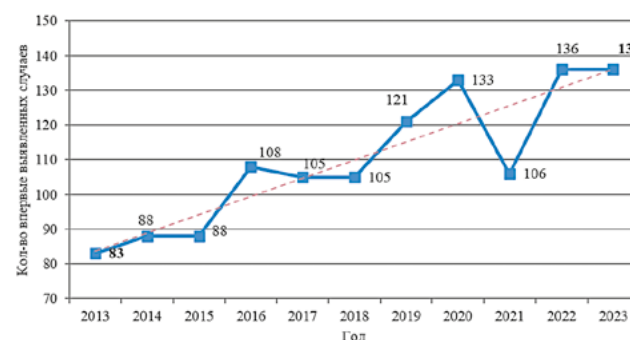


Рисунок 2. Впервые выявленные случаи РМЖ в 2013–2023 гг. в Красноярском крае для возрастной группы до 40 лет

Figure 2. New cases of breast cancer in women under 40 years of age in 2013–2023 in the Krasnoyarsk region

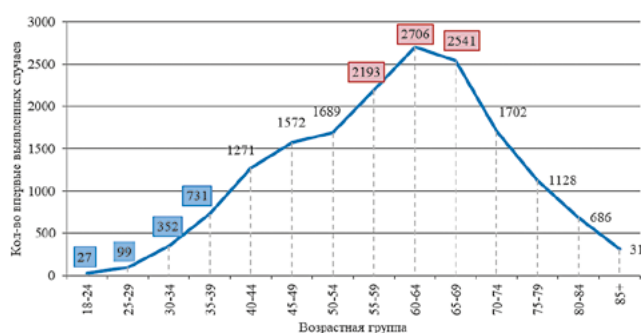


Рисунок 3. Впервые выявленные случаи РМЖ по возрастным группам в 2013–2023 гг.

Figure 3. New cases of breast cancer by age group in 2013–2023

ходится 7,1% случаев. Вариабельность повозрастных показателей за изучаемый период большая. Допускается, что чем больше вариабельность распространения опухоли, тем более значимо влияние факторов риска окружающей среды в развитии рака, чем меньше вариабельность, тем более весом вклад эндогенных факторов [5]. Распределение впервые выявленных случаев для

Таблица 1. Основные характеристики пациентов возрастной группы до 40 лет

Table 1. Main characteristics of patients under 40 years of age

Критерий	n	%
Сторона поражения:		
Слева	597	49,4%
Справа	573	47,4%
Двустороннее	39	3,2%
Стадия заболевания:		
in situ	44	3,6%
I	246	20,4%
II	599	49,5%
III	258	21,3%
IV	62	5,2%
T (размер первичной опухоли):		
0	44	3,6%
1	366	30,3%
2	571	47,2%
3	141	11,7%
4	83	6,9%
не установлено	4	0,3%
N (вовлечение регионарных л/у):		
0	591	48,9%
1	403	33,3%
2	109	9,1%
3	102	8,4%
не установлено	4	0,3%
M (отдаленные метастазы):		
0	1148	94,9%
1	61	5,1%
Локализация отдаленных МТС:		
кожа	1	1,6%
кости	16	26,3%
отдаленные л/у	2	3,2%
печень	12	19,8%
яичники	2	3,2%
множественные	28	45,9%

всех возрастных групп за 10-летний период представлено на рисунке 3.

Далее представлено подробное описание пациентов возрастного периода до 40 лет от общих характеристик до оценки прогноза заболевания.

Общее количество пациентов, включенных в ретроспективное исследование, составило 1209 пациентов. Медиана возраста (Me) составила 37 лет, межквартильный размах (Q1-Q3) — 34–39 лет. В таблице 1 представлены описательные данные для пациенток выбранной возрастной группы.

По соотношению выявления РМЖ на ранних стадиях к запущенным в возрастных группах, где РМЖ чаще выявляется (указаны на рис. 3), к выбранному возрастному периоду представлено в таблице 2. По результатам сравнения приведенных данных установлено, что процент впервые выявленных случаев РМЖ на поздних стадиях у женщин до 40 лет не имеет существенных различий с возрастными группами, где РМЖ обнаруживается чаще. Данная возрастная группа не входит в программу скрининга рака молочной железы, что снижает вероятность благоприят-

Критерий	n	%
Топография:		
C50.0	10	0,8%
C50.1	84	6,9%
C50.2	104	8,7%
C50.3	45	3,7%
C50.4	327	27,1%
C50.5	75	6,2%
C50.8	166	13,7%
C50.9	353	29,3%
D05.0	2	0,2%
D05.1	32	2,6%
D05.9	10	0,8%
Наличие молекулярно-генетических нарушений:		
BRCA 1,2	62	5,1%
PIK3CA	17	1,4%
Тип мутации BRCA 1,2:		(из популяции с + мутацией)
Делеция 185delAG	1	1,6%
Делеция 2080delA	4	6,5%
Делеция 3819delGTAA	1	1,6%
Делеция 4153delA	3	4,8%
Замена 300 T > G (Cys61Gly)	4	6,5%
Инсерция 5382insC	26	41,9%
Тип мутации неизвестен	23	37,1%
Тип мутации PIK3CA:		(из популяции с + мутацией)
C420R	1	5,9%
E542K	1	5,9%
E545X	4	23,5%
H1047X	5	29,4%
N345K	1	5,9%
Q546X	1	5,9%
тип мутации неизвестен	4	23,5%
Молекулярно-биологический подтип опухоли:		
HR(-) Her2(-)	165	14,2%
HR(-) Her2(+)	71	6,1%
HR(+) Her2(-)	590	50,6%
HR(+) Her2(+)	154	13,2%
нет данных	186	16,0%

Таблица 2. Соотношение выявления РМЖ на разных стадиях

Table 2. Correlation of detection of breast cancer at different stages

Характеристика	Возрастная группа			
	до 40	55–59	60–64	65–69
Впервые выявленные случаи РМЖ	1209	2193	2706	2541
Ранние стадии (in situ, I, II)	889	1596	1990	1935
Поздние стадии (III, IV)	320	597	716	606
Распределение по стадиям ранние/поздние от общего числа, %	73/27	73/27	74/26	74/26

ного исхода заболевания и приводит к увеличению риска рецидива и уменьшению общей выживаемости у данных пациенток.

Качество и надежность данных о пациентах с онкологическими заболеваниями отображает удельный вес



Рисунок 4. Процентное соотношение морфологических типов РМЖ для женщин до 40 лет

Figure 4. Percentage of morphological types of breast cancer for women under 40 years of age

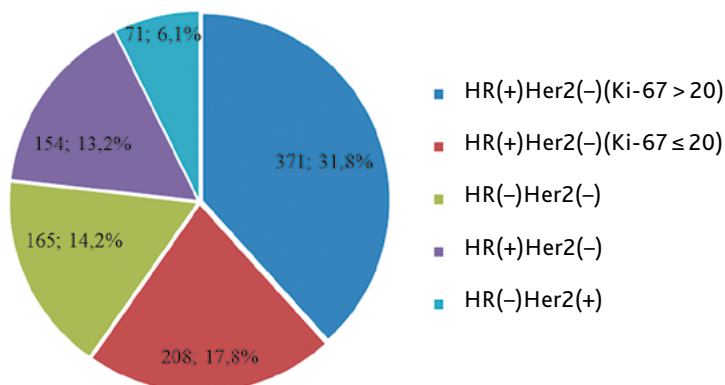


Рисунок 5. Процентное соотношение морфологических подтипов РМЖ у пациенток до 40 лет

Figure 5. Percentage ratio of morphological subtypes of breast cancer for patients under 40 years of age

морфологического подтверждения диагнозов в структуре методов верификации ЗНО. С 2013 по 2023 гг. доля данного метода подтверждения среди женщин возрастной группы до 40 лет возросла с 95,7% в 2013 до 99,7% в 2023 году. С учетом последних изменений в гистологической классификации рака молочной железы (ВОЗ, 2019) к специфическому гистологическому типу отнесены 14 пациенток, 1195 пациенток отнесены к неспецифическому типу (NST), в том числе 6 пациенток с медуллярным паттерном, который прежде был отнесен к отдельной рубрике — медуллярные типы рака.

На рисунке 4 представлены морфологические типы опухоли РМЖ по международной гистологической классификации в исследуемой возрастной группе.

Обычно рак молочной железы у молодых женщин имеет более агрессивное течение, менее благоприятный прогноз и худшие показатели выживаемости по сравнению с пациентками старшего возраста [6]. Трижды негативный РМЖ и Her2 + также чаще встречаются у молодых пациенток

по сравнению с общей популяцией [6]. Характеристика пациенток Красноярского края в возрастной группе до 40 лет по подтипам опухоли отображена на рис. 5. На долю рецептор-позитивного и HER2-негативного подтипа опухоли (HR(+) Her2(-)) приходится 50,6%. На трижды негативный подтип РМЖ, характеризующийся высокоинвазивным характером и слабым ответом на терапию, приходится 14,2% от всех случаев выявления злокачественного новообразования молочной железы у молодых женщин.

Для выбранной возрастной группы рассчитаны два основных показателя федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», входящего в национальный проект «Здравоохранение», методики расчета которых утверждены приказом министерства здравоохранения Российской Федерации № 276 от 31.03.2021 [8]. Показатель «удельный вес больных, состоящих на учете 5 лет и более» имеет тенденцию к росту, за период с 2013 по 2019 гг. показатель увеличился на 48,7% (рис. 6). Показатель одногодичной летальности рассчитан на проме-

жуток с 2014 по 2022, так как в знаменателе для расчета показателя используется количество пациентов с впервые установленным диагнозом РМЖ, взятых под диспансерное наблюдение в предыдущем году. В целом показатель имеет тенденцию к снижению, но наблюдается скачкообразная динамика (рис. 7). С 2013 по 2021 гг. показатель снизился на 81,7%

За период с 2013 по 2023 год неблагоприятный исход (прогрессирование, рецидив, смерть) наступил у 307 пациенток из 980, у которых известны и стадия заболевания, и подтип опухоли (31,3%). Для данной группы проведена оценка времени жизни до наступления неблагоприятного исхода — бессобытийная выживаемость (БСВ) — с момента постановки диагноза в зависимости от стадии заболевания (рис. 8). Анализ показал, что медиана бессобытийной выживаемости в группе пациентов с ранними стадиями не была достигнута, медиана срока дожития в группе пациентов с поздними стадиями составила 25,0 месяцев от момента постановки диагноза РМЖ (95% ДИ: 21,0–30,0). Различия БСВ, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p < 0,001$).

Риск наступления неблагоприятного исхода (HR) на поздних стадиях в 5,2 раз выше, чем на ранних стадиях.

Для оценки времени наступления неблагоприятного исхода в зависимости от подтипа опухоли пациенты были разделены на 5 групп, представленных ранее на рисунке 6. Медиана БСВ была достигнута для пациентов со следующими подтипами опухоли: HR(–) Her2(+) — 53,0 месяца (95% ДИ: 29,0–114,0), HR(+) Her2(–) ($ki-67 > 20$) — 96,0 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 73,0 – ∞). Различия в БСВ, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p < 0,001$). Оценка отношения рисков наступления неблагоприятного исхода в зависимости от подтипа опухоли с использованием метода регрессии Кокса дала следующий результат: риск наступления неблагоприятного исхода (HR) уменьшается при HR(+) Her2(–) ($ki-67 \leq 20$) в 2 раза в сравнении с другими подтипами. Визуализацию данных значений можно наблюдать на рисунке 9.

За период с 2013 по 2023 год летальный исход наступил у 170 пациенток из 980, у которых известны и стадия заболевания, и подтип опухоли (17,3%). Для оценки времени наступления летального исхода в зависимости от стадии опухолевого процесса все больные были разделены на две группы: пациенты на ранних (in situ, I, II) и поздних (III, IV) стадиях. Результаты сравнительного анализа отображены на рисунке 10. Анализ показал, что медиана срока дожития в группе пациентов с ранними стадиями не была достигнута, медиана срока дожития в группе пациентов с поздними стадиями составила 59,0 месяцев от момента выявления диагноза РМЖ (95% ДИ: 47,0–87,0). Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p < 0,001$). Оценка отношения рисков наступления летального исхода в зависимости от стадии заболевания с использованием метода регрессии Кокса дала следующий результат — риск

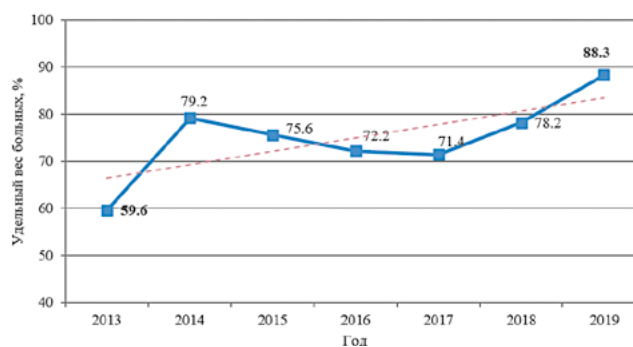


Рисунок 6. Пятилетняя выживаемость пациенток возрастной группы до 40 лет

Figure 6. Five-year survival rate of patients under 40 years of age

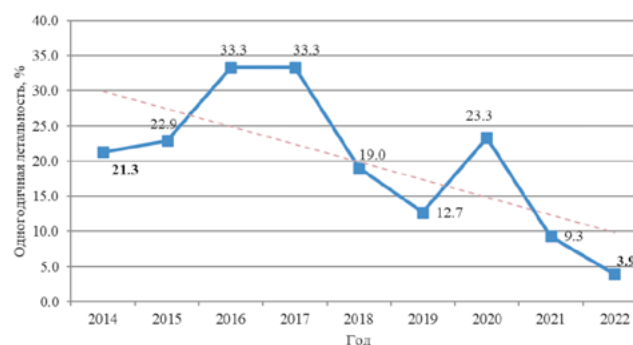


Рисунок 7. Одногодичная летальность пациенток возрастной группы до 40 лет

Figure 7. One-year mortality in patients under 40 years of age

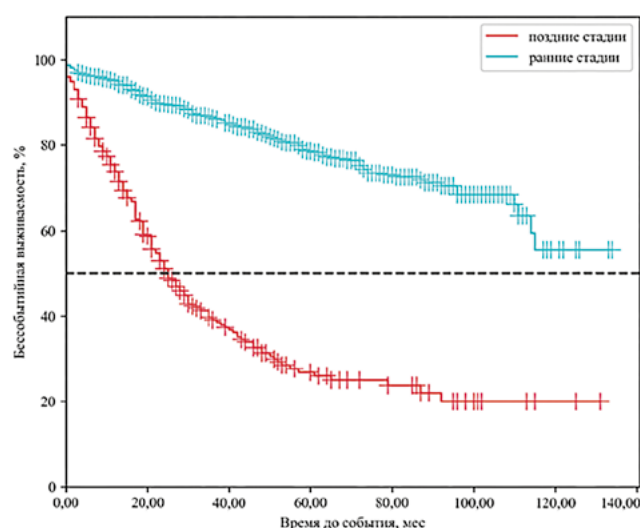


Рисунок 8. Бессобытийная выживаемость пациентов с РМЖ в зависимости от стадии заболевания

Figure 8. Event-free survival of patients with breast cancer depending on the stage of the disease

наступления летального исхода (HR) на поздних стадиях в 7,3 раз выше, чем на ранних стадиях.

Для оценки времени наступления летального исхода в зависимости от подтипа опухоли пациенты были разделены на 5 групп, представленных ранее на рисунке 6. Анализ показал, что медиана срока дожития не была достигнута ни в одной группе, поэтому сравнение произведено по 75 перцентилю. Для HR(-) Her2(-) — 44,0 месяца (95% ДИ: 34,0 — ∞), для HR(-) Her2(+) — 73,0 месяца (95% ДИ:

32,0 — ∞), для HR(+) Her2(-) (ki-67 > 20) — 58,0 месяцев (95% ДИ: 47,0–87,0), для HR(+) Her2(-) (ki-67 ≤ 20) — 75,0 месяцев (95% ДИ: 54,0–92,0) — не был достигнут, для HR(+) Her2(+) — 78,0 месяцев (95% ДИ: 54,0 — ∞). Визуализацию данных значений можно наблюдать на рисунке 11. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p < 0,001$). Оценка отношения рисков наступления летального исхода в зависимости от подтипа опухоли

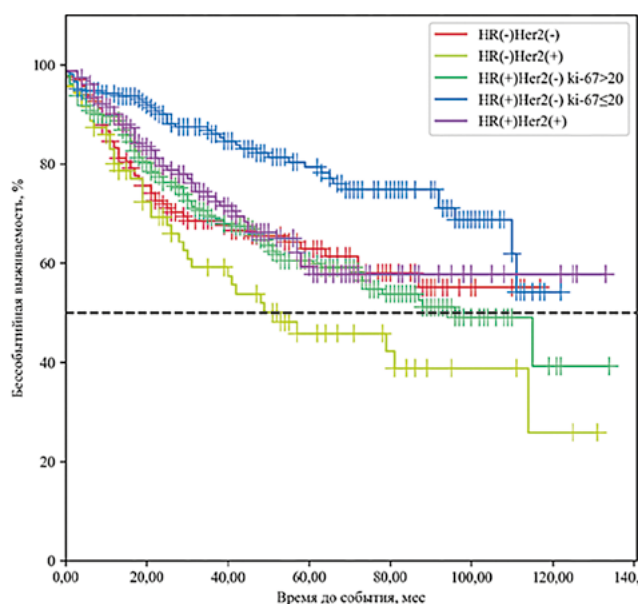


Рисунок 9. Бессобытийная выживаемость пациентов с РМЖ в зависимости от подтипов опухоли

Figure 9. Event-free survival of patients with breast cancer depending on tumor subtypes

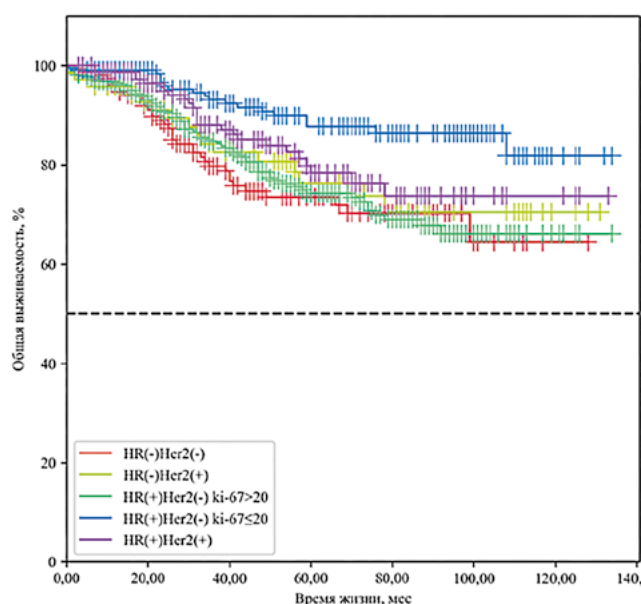


Рисунок 11. Общая выживаемость пациентов с РМЖ в зависимости от подтипов опухоли

Figure 11. Overall survival of patients with breast cancer depending on tumor subtypes

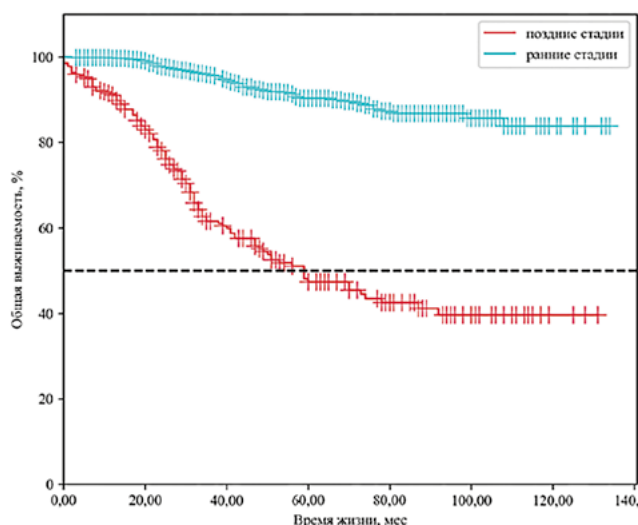


Рисунок 10. Общая выживаемость пациентов с РМЖ в зависимости от стадии заболевания

Figure 10. Overall survival of patients with breast cancer depending on the stage of the disease

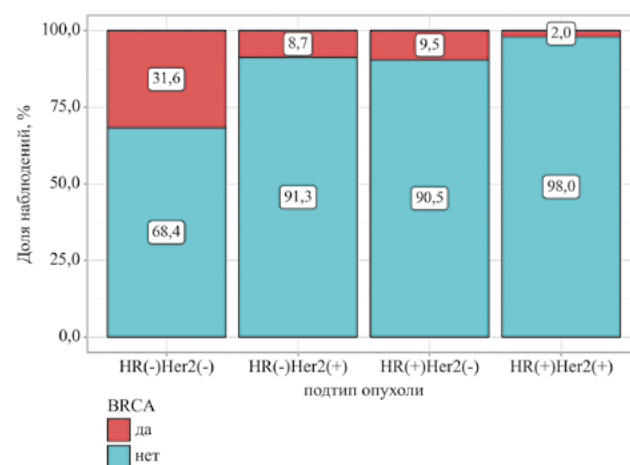


Рисунок 12. Распределение мутации BRCA у молодых пациентов

Figure 12. BRCA mutation in young patients

с использованием метода регрессии Кокса дала следующий результат: риск наступления летального исхода (HR) снижался при HR(+) Her2(-) ($ki-67 \leq 20$) в 2,8 раза в сравнении с другими подтипами.

Стоит отметить, что ОВ и БСВ для пациентов с РМЖ, обнаруженным на поздних стадиях, статистически значимо меньше для пациентов с РМЖ, обнаруженным на ранних стадиях. Корреляция между ОВ и БСВ в зависимости от подтипа опухоли не наблюдается. Более высокие показатели ОВ у пациентов с HR(+) Her2(-) при $ki-67 \leq 20$.

Для 446 (36,7%) пациенток из выбранной возрастной группы были известны данные об исследовании, проведенном методом ПЦР (полимеразная цепная реакция), на наличие мутации *BRCA1/2*. Для 62 пациенток (13,9%) результат оказался положительным. Из этих женщин чаще встречается мутация при двух молекулярно-биологических подтипов: 31 случай с HR(-) Her2(-) и 24 случая с HR(+) Her2(-). Анализ выживаемости пациентов в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе мутации в гене *BRCA* не дал статистически значимого результата ($p > 0,05$), графическое изображение частоты распространения мутации в зависимости от подтипа опухоли представлено на рисунке 12.

Для 54 пациенток было проведено исследование на наличие мутации *PIK3CA*. Распределение по стадиям было следующее: I — 3 пациентки (5,7%), II — 23 пациентки (42,7%), III — 18 пациенток (33,3%), IV — 10 пациенток (18,6%). Распределение по молекулярно-биологическим подтипам у пациенток, прошедших исследование на мутацию *PIK3CA*, следующее: HR(-) Her2(-) — 3 женщины (5,7%), HR(-) Her2(+) — 3 женщины (5,7%), HR(+) Her2(-) — 48 женщин (88,6%). У 17 (31,5%) результат оказался положительный, у всех при положительной мутации *PIK3CA* наблюдается отрицательный результат *BRCA1/2*. Анализ выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия мутации *PIK3CA* не продемонстрировал статистически значимых результатов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рак молочной железы у молодых женщин настолько актуален, что подтверждается проведением периодических международных конференций, организованных Европейской школой онкологии (ESO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO) [9,10].

Исследование, проведенное на ретроспективных данных, предназначено для получения представления о клинических особенностях течения и оценки прогноза заболевания РМЖ и направлено на планирование дальнейших этапов исследования — определение факторов риска возникновения рака молочной железы среди женщин, которые не включены в программу по скринингу, направленному на раннее выявление патологий молочной железы.

Рак молочной железы у женщин до 40 лет ассоциирован с неблагоприятными патологическими факторами, вклю-

чая опухоли высокой степени злокачественности, негативность гормональных рецепторов и гиперэкспрессию Her2. Это влияет на частоту местных рецидивов и общую выживаемость.

Несмотря на эти особенности, возраст является признанным независимым прогностическим фактором риска, но его относительная важность среди молекулярных подтипов рака молочной железы имеет большое значение [11,12]. Согласно данным Европейского института онкологии, рак молочной железы, возникающий у более молодых пациенток, характеризуется более агрессивным фенотипом, имеет более высокий процент рецептор-отрицательных подтипов, а также немаловажный фактор — у молодых женщин рак молочной железы выявляется на поздних стадиях у каждой четвертой пациентки [13]. В Красноярском крае на трижды негативный подтип РМЖ приходится 14,1% всех случаев выявления РМЖ у молодых женщин. Доля впервые выявленных случаев РМЖ на III–IV стадиях составляет 27%. Это влечет за собой более агрессивные методы лечения и необходимость более тщательного мониторинга и дальнейшего диспансерного наблюдения.

В исследовании Дженифера Гнерлиха на тему смертности от рака молочной железы у женщин моложе 40 лет представлены данные о вероятности наступления летального исхода у пациенток данной возрастной группы на 39,0% выше, чем у пациенток в возрасте 40 лет и старше. Большой процент объясняется неблагоприятными прогностическими особенностями и более поздней стадией при верификации диагноза [14]. Среди пациенток с РМЖ в Красноярском крае также найдены статистически значимые различия времени до наступления летального исхода с ранними и поздними стадиями рака молочной железы.

Результаты, опубликованные Американским институтом рака по данным регистров SEER [15–17] в рамках программы «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты», о пятилетней выживаемости женщин с диагнозом рак молочной железы в различных возрастных группах, сопоставимы с данными о пятилетней выживаемости пациенток на территории края. По данным SEER, пятилетняя выживаемость пациенток возрастной группы 35–39 лет составляет 80%, в Красноярском крае — 88,3%.

К настоящему времени приведено подробное описание нескольких мутаций в генах, ответственных за генетически детерминированный РМЖ. Наиболее известными являются мутации *BRCA1/2*. Дисфункция в данных генах приводит к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы. По патоморфологическим характеристикам *BRCA1*-ассоциированные опухоли чаще, чем спорадические, соответствуют трижды-негативному молекулярному подтипу [18]. Коллектив авторов, опубликовавших свою работу в журнале Springer Nature, показал, что пациенты с HR(-) Her2(-) в 17% случаев имеют мутацию в гене *BRCA*, в то время как пациенты с HR(+) Her2(-) только в 6% случаев являются носителями данной мутации [19]. В Красноярском крае среди

пациенток в возрасте до 40 лет при HR(–) Her2(–) подтипе мутация BRCA выявлена в 31,6% случаев, у женщин с HR(+) Her2(–) распространённость мутации составляет 9,5%. Положительная мутация PIK3CA выявляется у пациенток с РМЖ в зависимости от молекулярно-генетического подтипа в следующем соотношении: на долю HR(+) — 40–50%, Her2(+) — 20–30%, HR(–) Her2(–) — 6–12% [20]. Среди молодых женщин в Красноярском крае распределение получилось в следующее: HR(+) — 82,4%, Her2(+) — 0,0%, HR(–) Her2(–) — 11,7%.

Результаты исследования I.F. Eiriz с соавторами продемонстрировали важность и необходимость более ранней диагностики РМЖ для обеспечения лучшего ухода и лечения пациентов [21]. Авторы выделяют главную причину диагностики на более поздних стадиях — отсутствие скрининга в данной возрастной группе. Коллектив авторов Американского колледжа радиологов опубликовал исследование, в котором обсуждается выбор метода скрининга молодых женщин в зависимости от оценки риска развития рака молочной железы, основанной на факторах риска [22]. Специалисты из научно-исследовательского университета Торонто выделяют оценку факторов риска в качестве перспективного направления не только для поиска оптимального метода диагностики, но и для улучшения прогноза бессобытийной и общей выживаемости [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак молочной железы у молодых женщин часто диагностируется на поздних стадиях, у таких пациенток хуже клинические исходы и осложнения лечения по сравнению с пациентами старшего возраста. РМЖ у молодых характеризуется плохой дифференцировкой опухоли, повышенной экспрессией ki-67 и большим количеством гормонорезистентных опухолей по сравнению с женщинами старше 50 лет [21]. Несмотря на все эти различия, РМЖ у молодых женщин остается малоизученным. В исследованиях, посвященных факторам риска, диагностике, прогнозированию и лечению имеются пробелы. На сегодняшний день выделено много факторов, способствующих развитию РМЖ. Однако для целенаправленного осуществления профилактических мер этого недостаточно. Сложность и многоаспектность этой по сути социальной проблемы требует глубокого раскрытия причин, которые способствуют росту заболеваемости. Результаты проведенного анализа по выявлению клинических особенностей течения и оценки прогноза заболевания у пациенток, больных раком молочной железы, в возрастной группе до 40 лет говорят о необходимости пересмотра возраста начала скрининговых исследований, направленных на обнаружение РМЖ на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kataoka A., Iwamoto T., Tokunaga E., et al. Young adult breast cancer patients have a poor prognosis independent of prognostic clinicopathological factors: a study from the Japanese Breast Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat* 2016;160(1):163–172. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3984-8>
2. Kumisbekova R.K., Shanazarov N.A., Bimbetov B.R., et al. Current view on the epidemiology of breast cancer: a literature review. *Oncology and Radiology of Kazakhstan* 2022;65(3):37–41. <https://doi.org/10.52532/2663-4864-2022-3-65-37-41>
3. CANCER TODAY. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. International Agency for Research on Cancer: [site. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home> (accessed: 27.04.2024)]
4. Состояние онкологической помощи населению Красноярского края в 2023 году. Зуков Р.А., Сафонцев И.П., Наумова Т.Н. и др. Красноярск: тип. КрасГМУ, 2024. – 233 с.
5. Gnerlich J.L., Deshpande A.D., Jeffe D.B., et al. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 2009;208(3):341–347. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.001>
6. Eiriz I.F., Batista M.V., Tomás T.C., et al. Breast cancer in very young women – a multicenter 10-year experience. *ESMO Open* 2021;6(1):100029. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100029>
7. Erić I., Erić A.P., Kristek J., et al. Breast cancer in young women: pathologic and immunohistochemical features. *Acta Clin Croat* 2018;57(3):497–502. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.03.13>
8. Приложение №2: приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.03.2021 № 276. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400547974/> (дата обращения 15.04.2024)
9. Assi H.A., Houry K.E., Dbouk H., et al. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis* 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):S2–8. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.24>
10. Luen S.J., Viale G., Nik-Zainal S., et al. Genomic characterisation of hormone receptor-positive breast cancer arising in very young women. *Ann Oncol* 2023;34(4):397–409. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.01.009>
11. Anastasiadi Z., Lianos G.D., Ignatiadou E., et al. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg* 2017;69(3):313–317. <https://doi.org/10.1007/s13304-017-0424-1>
12. Liu Z., Sahli Z., Wang Y., et al. Young age at diagnosis is associated with worse prognosis in the Luminal A breast cancer subtype: a retrospective institutional cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2018;172(3):689–702. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4950-4>

13. Liu K.H., Zhang L., Chen J.X., et al. Should women with early breast cancer under 40 years of age have a routine 21-gene recurrence score testing: A SEER database study. *Breast* 2020;49:233–241. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.12.013>
14. Ruddy K.J., Vierkant R.A., Jahan N., et al. Reproductive risk factors associated with breast cancer in young women by molecular subtype. *Breast* 2022;66:272–277. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.11.004>
15. Maliko N., Bijker N., Bos M.E., et al. Patterns of care over 10 years in young breast cancer patients in the Netherlands, a nationwide population-based study. *Breast* 2022;66:285–292. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.11.002>
16. Paluch-Shimon S., Cardoso F., Partridge A.H., et al. ESO–ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol* 2022;33(11):1097–1118. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.007>
17. Reyna C., Lee M.C. Breast cancer in young women: special considerations in multidisciplinary care. *J Multidiscip Healthc* 2014;7:419–429. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S49994>
18. Гиголаева Л.П. Роль статуса гена BRCA в выборе неоадьювантной терапии больных раком молочной железы. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург, 2019
19. Aleskandarany M., Caracappa D., Nolan C.C., et al. DNA damage response markers are differentially expressed in BRCA-mutated breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150(1):81–90. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3306-6>
20. Gampenrieder S.P., Rinnerthaler G., Greil R. SABCS 2016: systemic therapy for metastatic breast cancer. *Memo* 2017;10(2):86–89. <https://doi.org/10.1007/s12254-017-0326-4>
21. Colleoni M., Rotmensz N., Robertson C., et al. Very young women (< 35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002;13(2):273–9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf039>
22. Ribnikar D., Ribeiro J.M., Pinto D., et al. Breast cancer under age 40: a different approach. *Curr Treat Options Oncol* 2015;16(4):16. <https://doi.org/10.1007/s11864-015-0334-8>
23. Zhu J.W., Charkhchi P., Adekunle S., Akbari M.R. What is known about breast cancer in young women? *Cancers* 2023;15(6):1917. <https://doi.org/10.3390/cancers15061917>

ВКЛАД АВТОРОВ

В.А. Комиссарова: сбор и обработка статистических данных, написание текста статьи;
И.П. Сафонцев: сбор и обработка материалов, редактирование текста статьи;
Р.А. Зуков: концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи.

ORCID АВТОРОВ

Комиссарова Валерия Алексеевна:
<https://orcid.org/0000-0002-5862-1761>
Сафонцев Иван Петрович:
<https://orcid.org/0000-0002-8177-6788>
Зуков Руслан Александрович:
<https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 21.01.2025,
 прошла рецензирование 17.02.2025,
 принята в печать 25.02.2025.

AUTHORS' CONTRIBUTION

V. A. Komissarova: collection and processing of statistical data, article writing;
I. P. Safontsev: collection and processing of materials, editing article text;
R. A. Zukov: concept and design of the study, editing article text

ORCID OF AUTHORS

Komissarova Valeriya Alekseevna:
<https://orcid.org/0000-0002-5862-1761>
Safontsev Ivan Petrovich:
<https://orcid.org/0000-0002-8177-6788>
Zukov Ruslan Aleksandrovich:
<https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

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

Funding. The study was conducted as part of a clinical trial.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-039>

Результаты применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) пембролизумаба и ниволумаба у больных метастатическим раком желудка в I линии. Опыт онкологической службы г. Москвы

Н.Н. Семёнов^{1,2}, М.Ю. Федянин^{3,4,5}, Л.Г. Жукова¹, И.Е. Хатьков^{1,6}, Д.Л. Строяковский⁷, И.А. Покатаев⁸

¹ 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 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

⁵ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

⁶ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

⁷ ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

⁸ Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А

Контакты: Николай Николаевич Семёнов nn.semenov@mknc.ru

Введение: Применение препаратов иммунотерапии в комбинации с химиотерапией показало свою эффективность в рандомизированных исследованиях в I линии лечения метастатического рака желудка. В работе рассмотрен опыт онкологической службы г. Москвы по оценке эффективности пембролизумаба и ниволумаба у больных метастатическим раком желудка в зависимости от морфологических (CPS, MSI) характеристик.

Цель исследования: сравнить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) в первой линии у больных распространенным раком желудка, которым проводилась иммунотерапия (в монорежиме или в комбинации с химиотерапией) или стандартная химиотерапия с включением оксалиплатина и фторпиримидинов.

Результаты: Критериям включения соответствовали 194 пациента. Из них ингибиторы контрольных точек (ИКТ) получали 52 пациента (18 — только иммунотерапию; 31 — в сочетании с химиотерапией, пембролизумаб получали 15, ниволумаб — 37 больных). Химиотерапию CAPOX или FOLFOX без ИКТ получили 142 пациента. Медиана наблюдения составила 29,5 мес. (17,4–62,0 мес.). Мужчин в группах было 55,8% и 57,7%, средний возраст — 64,5 и 65,9 лет, ECOG 2 отмечен у 15,4% и 8,5%. Другие характеристики также были сопоставимы: CPS > 10 у 69,2% и 19,7% ($p = 0,0001$), MSI — у 26,2% и 4,9% ($p = 0,009$), 2 и более линий лечения получали 36,5% и 69,3% ($p = 0,0001$) соответственно. ВБП в общей группе составила 7,9 мес. и 6,4 мес. (ОР 0,46; 95% ДИ 0,32–0,67, $p = 0,0001$), а ОВ — 17,3 мес. и 14,6 мес. (ОР 0,71; 95% ДИ 0,49–1,04, $p = 0,076$) соответственно. При проведении однофакторного анализа был установлен только 1 фактор прогноза выживаемости: число органов, пораженных метастазами. В соответствии с этим анализ показал, что при наличии метастазов в 1–2 органах использование ИКТ имело преимущество в ВБП ($p = 0,051$ и $p = 0,001$), при 3 и более метастазах преимущество отсутствовало ($p = 0,62$). Оценивая влияние уровня CPS у больных с MSS фенотипом показано, что при CPS 0–9 преимущества в ВБП (6,1 мес. и 6,9 мес., $p = 0,7$) и ОВ (8,8 мес. и 14,9 мес., $p = 0,39$) не было. При CPS > 10 отмечено преимущество при добавлении ИКТ по ВБП (9,9 мес. и 4,4 мес., $p = 0,0001$), и ОВ 18,2 мес. и 12,1 мес. ($p = 0,23$). Однако при уровне CPS > 50 результаты не отличались. При оценке результатов лечения больных с MSI показано, что при медиане ВБП 6,6 мес. и 5,2 мес. (ОР 0,48; 95% ДИ 0,17–1,4; $p = 0,165$) медиана ОВ у пациентов, получивших ИКТ с или без ХТ, была значимо выше — 24,3 мес. и 11,1 мес., соответственно (ОР 0,4; 95% ДИ 0,13–1,21; $p = 0,11$).

Выводы: использование ИКТ в I линии терапии метастатического рака желудка (по сравнению с только ХТ) увеличивает долю пациентов, живущих без прогрессирования 12 и более месяцев, и более чем в 2 раза увеличивает общую выживаемость. Пороговый уровень CPS для назначения ИКТ, возможно, должен составлять > 10. Взаимосвязь эффективности иммунотерапии и экспрессии PD-L1 при раке желудка с MSI опухолями требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов. Информация об уровне CPS, наличии MSI и HER2/neu должны быть известны к моменту обсуждения тактики лечения в дебюте метастатической болезни.

Ключевые слова: рак желудка, ингибиторы контрольных точек иммунитета, химиотерапия

Для цитирования: Семёнов Н.Н., Федянин М.Ю., Жукова Л.Г. и соавт. Результаты применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) пембролизумаба и ниволумаба у больных метастатическим раком желудка в I линии. Опыт онкологической службы г. Москвы. Злокачественные опухоли 2025;15(1):27–35. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-039>

The results of the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) pembrolizumab and nivolumab in the first line treatment of patients with metastatic gastric cancer. The experience of the oncological service of Moscow

N. N. Semenov^{1,2}, M. Y. Fedyanin^{3,4,5}, L. G. Zhukova¹, I. E. Khatkov^{1,6}, D. L. Stroyakovsky⁷, I. A. Pokataev⁸

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

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³ Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka», Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia;

⁴ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁵ National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow 105203, Russia;

⁶ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

⁷ Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

⁸ Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia

Contacts: Nikolay Nikolaevich Semenov nn.semenov@mknc.ru

Introduction: the use of immunotherapy agents in combination with chemotherapy has shown its effectiveness in randomized trials for the first-line treatment of metastatic gastric cancer. The paper considers the experience of the Moscow oncological service in evaluating the effectiveness of pembrolizumab and nivolumab in patients with metastatic gastric cancer, depending on morphological (CPS, MSI) characteristics.

Aim of the study: to compare progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with advanced gastric cancer who underwent immunotherapy (as monotherapy or in combination with chemotherapy) or standard chemotherapy with oxaliplatin and fluoropyrimidines.

Patients and methods: 194 patients met the inclusion criteria. Of these, 52 patients received checkpoint inhibitors (ICI) (18-immunotherapy alone; 31-in combination with chemotherapy, 15 patients received pembrolizumab and 37 patients received nivolumab); 142 patients received chemotherapy CAPOX or FOLFOX without ICI. The median follow-up was 29.5 months (17.4–62 months). Males were 55.8% and 57.7% with average age of 64.5 and 65.9 years, ECOG 2 was detected in 15.4% and 8.5% of patients. Other characteristics were also comparable: CPS > 10 69.2% and 19.7% ($p = 0.0001$), MSI 26.2% and 4.9% ($p = 0.009$), 2nd lines and further treatment were received by 36.5% and 69.3% ($p = 0.0001$), respectively.

Results: in the entire population PFS was 7.9 months and 6.4 months (HR 0.46; 95% CI 0.32–0.67, $p = 0.0001$), and OS was 17.3 months and 14.6 months (HR 0.71; 95% CI 0.49–1.04, $p = 0.076$), respectively. The univariate analysis showed that only 1 prognostic factor for survival — the number of organs with metastases. In accordance with this, in case of the presence of metastases in 1–2 organs the use of ICI had an advantage in terms of PFS ($p = 0.051$ and $p = 0.001$), while in case of 3 or more organs involved there was no advantage ($p = 0.62$). Assessing the effect of the CPS level in patients with MSS phenotype, it was shown that at CPS0–9 there was no advantage in PFS (6.1 months and 6.9 months, $p = 0.7$) and OS (8.8 months and 14.9 months, $p = 0.39$). With CPS > 10, an advantage was noted when adding ICI for PFS (9.9 months and 4.4 months, $p = 0.0001$), and OS 18.2 months and 12.1 months ($p = 0.23$). However, the results did not differ at the CPS level > 50. When evaluating patients with MSI, we demonstrated that with a median PFS of 6.6 months and 5.2 months, respectively (HR 0.48; 95% CI 0.17–1.4; $p = 0.165$), the median OS in patients who received ICI with or without CT was significantly higher — 24.3 months and 11.1 months, respectively (HR 0.4; 95% CI 0.13–1.21; $p = 0.11$).

Conclusions: the use of ICI in the first line therapy for metastatic gastric cancer (compared with CT alone) increases the proportion of patients living without progression for 12 months or more, and the overall survival rate was also increased by more than 2 times. The threshold level of CPS for ICI assignment needs to be > 10. The relationship between the effectiveness of immunotherapy and PD-L1 expression in gastric cancer with MSI tumors requires further study in a larger sample of patients. Information at the CPS level, the presence of MSI and HER2/neu should be presented at the time of discussion of treatment tactics at the onset of metastatic disease.

Keywords: gastric cancer, immune checkpoint inhibitors, chemotherapy

For citation: Semenov N.N., Fedyanin M.Y., Zhukova L.G., et al. The results of the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) pembrolizumab and nivolumab in the first line treatment of patients with metastatic gastric cancer. The experience of the oncological service of Moscow. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2025;15(1):27–35 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-039>

ВВЕДЕНИЕ

Основой лекарственного лечения метастатического рака желудка до настоящего времени остаются цитостатики. Базовыми препаратами являются производные платины (цисплатин и оксалиплатин) и фторпиримидины (5-фторурацил (ФУ), капецитабин, S-1, фторафур). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) при использовании стандартных режимов химиотерапии с включением фторпиримидинов и препаратов платины составляет 5–6 мес. и 8–11 мес., соответственно [1,2]. Добавление доцетаксела, по результатам исследований, несколько улучшает отдаленные результаты и позволяет достичь медианы ВБП 7,5 мес и ОВ 12–15 мес. [3,4]. Назначение поддерживающей терапии с включением фторпиримидинов и рамуцирумаба по результатам исследования ARMANI приводит к увеличению медианы ВБП и ОВ 6,6 и 12,6 мес., по сравнению с 3,5 мес. и 10,4 мес. без поддерживающей терапии рамуцирумабом соответственно [5].

В целом исследования потенциала использования только цитостатиков, в том числе попытки увеличения эффективности за счет количества препаратов, были завершены к 2009 году, и медиана ОВ составила примерно 12 мес. В настоящее время самыми используемыми режимами являются комбинации оксалиплатина с ФУ (FOLFOX) или капецитабином (CAPOX). При удовлетворительном общем состоянии пациента нередко используется режим FLOT (оксалиплатин/ФУ/доцетаксел).

Добавление в I линию анти-HER2/neu препарата трастузумаба к стандартной химиотерапии было успешным у пациентов с HER2/neu положительными опухолями (23% в исследовании TOGA) [6], и позволило увеличить как ВБП с 5,5 мес. до 6,7 мес. ($p = 0,0002$), так и ОВ с 11,1 мес. до 13,8 мес. ($p = 0,0046$). Можно отметить, что эффект был более выраженным при использовании режима химиотерапии с капецитабином.

В последние годы значительно вырос интерес к лекарственной активации иммунной системы при лечении злокачественных опухолей (в рекомендациях RUSSCO препараты иммунотерапии впервые рекомендованы к применению с 2017 года при меланоме, почечноклеточном раке и немелкоклеточном раке легкого).

При химиорефрактерном раке желудка сообщения об активности анти-PD-1 препаратов пембролизумаб и ниволумаб появились в 2016 (KEYNOTE-012) [7] и в 2018 году (CheckMate-032) [8]. Результаты исследований оказались весьма скромными, в связи с чем было предложено использовать ряд маркеров по отбору пациентов на данный вариант терапии — экспрессия PD-L1, с преимуществен-

ной оценкой по CPS (отношение всех PD-L1 позитивных клеток, как иммунных, так и опухолевых, к общему числу опухолевых клеток $\times 100$), и наличие микросателлитной нестабильности (MSI) в клетках опухоли.

Применение данных прогностических маркеров позволило выделить группу пациентов с более высокой вероятностью улучшения выживаемости в исследованиях по комбинации анти-PD-1 антител с оксалиплатин-содержащими схемами лечения. Так, в исследовании CheckMate 649 [9] добавление ниволумаба к химиотерапии при опухолях с экспрессией PD-L1, оцененных как CPS > 5 , определило улучшение медианы ОВ до 14,4 мес. против 11,1 мес. в группе плацебо, $p = 0,0001$. Аналогичная взаимосвязь экспрессии PD-L1 и выживаемости продемонстрирована и в исследовании KEYNOTE-859 с пембролизумабом [10]. И если данные по неэффективности комбинаций четко представлены для групп с CPS < 1 , то определить эффективность добавления иммунотерапии в подгруппах с CPS 1–5 или 5–9 и при более высоких пороговых значениях экспрессии биомаркера не представляется возможным из приведенных исследований. Также ограничены данные по эффективности комбинации иммунотерапии и оксалиплатин-содержащих режимов и монотерапии анти-PD1 антителами в I линии при наличии в опухоли MSI.

Именно этим целям посвящено данное ретроспективное многоцентровое исследование.

Цели исследования: сравнить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) в первой линии у больных с распространенным раком желудка, которым проводилась иммунотерапия (в монорежиме или в комбинации с химиотерапией) или стандартная химиотерапия с включением оксалиплатина и фторпиримидинов.

Материалы и методы: нами проведено ретроспективное, многоцентровое, когортное исследование.

Критерии включения в исследование

1. Пациенты с метастатическим или местнораспространенным раком желудка, которым невозможно провести радикальное хирургическое лечение;
2. С момента завершения периперационной или адъювантной химиотерапии прошло более 6 месяцев;
3. Проведение химиотерапии первой линии с включением оксалиплатина и фторпиримидинов с 2019 по 2023 гг. в муниципальных клиниках г. Москвы;
4. ECOG 0–2 балла на момент начала 1 линии лечения (PS);

- Наличие доступной информации по характеристикам пациента и заболевания и данных по общей выживаемости;
- Отсутствие терапии трастузумабом при гиперэкспрессии Her-2/neu;
- У пациентов, которым назначалась иммунотерапия — наличие доступных данных по оценке экспрессии PD-L1 в опухоли в соответствии с CPS¹.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) исчислялась как время от начала противоопухолевого лечения до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины, а ОВ — до даты смерти или последнего наблюдения.

Обследование проводилось каждые 2–3 месяца. Ни одного случая, соответствующего критериям псевдопрогрессирования при терапии ИКТ не было отмечено

Статистический анализ

Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics версия 26.

Непараметрические данные анализировались с использованием теста χ^2 или критерия Фишера в зависимости от количества наблюдений. Выживаемость рассчитывалась методом Каплана–Мейера, различия оценивались log-rank-тестом; для медианы выживаемости указывался 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Отношение рисков прогрессирования и смерти рассчитывалось с помощью регрессии Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Критериям включения соответствовали 194 пациента. Из них ингибиторы контрольных точек (ИКТ) получали 52 пациента, из них 18-только иммунотерапию (12 пембролизумаб, 6 ниволумаб); 31-в сочетании с химиотерапией CAPOX или FOLFOX (2 с пембролизумабом, 29 с ниволумабом), 3 пациента — с химиотерапией FLOT (1 с пембролизумабом, 2 с ниволумабом). Пембролизумаб получали 15, ниволумаб — 37 больных. Химиотерапию CAPOX или FOLFOX без ИКТ получили 142 пациента.

Медиана наблюдения составила 29,5 мес. (17,4–62 мес.).

Планировалось деление на группы CPS1–5 и CPS6–9, но в связи с тем, что CPS6–9 отмечалось только у 4 и 3 пациентов, группы были объединены в CPS0, CPS1–9 и CPS > 10.

Подробнее характеристика пациентов представлена в таблице 1.

В целом, группы были сопоставимы по основным параметрам, однако отмечено ожидаемое превалирование пациентов с MSI и CPS > 10 опухолями в группе ИКТ.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в анализ

Table 1. Characteristics of patients included in the analysis

Характеристика	ИКТ + химиотерапия (n = 52)	Химиотерапия (n = 142)	p
Мужчины	29 (55,8%)	82 (57,7%)	0,74
Возраст (лет)	64,5 (32,8–88,6)	65,9 (37,9–84,6)	0,82
> 60	37 (71,2%)	108 (76,1%)	0,58
ECOG			0,77
0	6 (11,5%)	11 (7,7%)	0,15
1	38 (73,1%)	118 (83,1%)	0,18
2	8 (15,4%)	12 (8,5%)	
Первичная опухоль	44 (84,6%)	117 (82,4%)	0,82
Желудок			
Синхронные метастазы	36 (69,2%)	114 (80,3%)	0,2
Метахронные	15 (28,8%)	27 (23,5%)	0,17
Только первичная опухоль	1 (1,9%)	1 (0,7%)	0,46
Локализация метастазов			
Печень	17 (32,7%)	53 (37,3%)	0,74
Брюшина	21 (40,4%)	70 (49,3%)	0,33
Другое	14 (26,9%)	27 (19,0%)	0,23
Число зон метастазирования			
1	11 (21,2%)	21 (14,8%)	0,27
2	36 (69,2%)	97 (68,3%)	1
3 и более	5 (9,6%)	24 (16,9%)	0,26
Аденокарцинома	45 (86,5%)	120 (84,5%)	0,61
Перстневидноклеточный	7 (13,5%)	22 (15,5%)	
HER2/neu			
Положительный	2 (4,7%)	4 (2,9%)	0,48
MSI			
Неизвестно	11 (26,2%)	7 (4,9%)	0,009
	9 (19,2%)	13 (9,2%)	0,04
CPS			
0	4 (7,7%)	54 (38,0%)	0,0001
1–9	11 (21%)	60 (42,3%)	0,017
> 10	36 (69,2%)	28 (19,7%)	0,0001
2 линия	19 (36,5%)	104 (69,3%)	0,0001
ИКТ	—	20 (19,2%)	0,04
Трастузумаб	1 (5,2%)	3 (2,9%)	0,24
Рамуцирумаб	12 (63,1%)	66 (63,4%)	1
3 линия и последующие	3 (5,8%)	46 (30,7%)	0,0001
ИКТ	—	38 (82,6%)	0,0001
Трастузумаб	1 (20%)	2 (4,3%)	0,27
Рамуцирумаб	1 (20%)	17 (37,0%)	0,64
Общая выживаемость на II и последующих линиях лечения	9,5 мес.	10,1 мес.	0,82

¹ CPS (combined positive score) — это качественный иммуногистохимический анализ с использованием антител против PD-L1 для обнаружения белка PD-L1 в тканях аденокарциномы желудка. На предметном стекле, окрашенном PD-L1, должно присутствовать минимум 100 опухолевых клеток, чтобы образец считался адекватным для оценки PD-L1. Считается, что образец имеет экспрессию PD-L1, если совокупный положительный балл (CPS) ≥ 1 . CPS — это количество клеток (опухолевых, лимфоцитов и макрофагов), окрашивающихся PD-L1, в отношении общего количества жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100.

Таблица 2. Результаты ВБП и ОВ в группах ИКТ и химиотерапии

Table 2. PFS and OS results in the ICI and chemotherapy groups

Режим	n	ВБП (мес.)	p	ОВ (мес.)	p
ИКТ ± ХТ	52	7,9	0,0001	17,3	0,076
ХТ	142	6,4	(ОР 0,71; 95%ДИ 0,46–0,32–0,67)	14,6	(ОР 0,71; 95%ДИ 0,49–1,04)

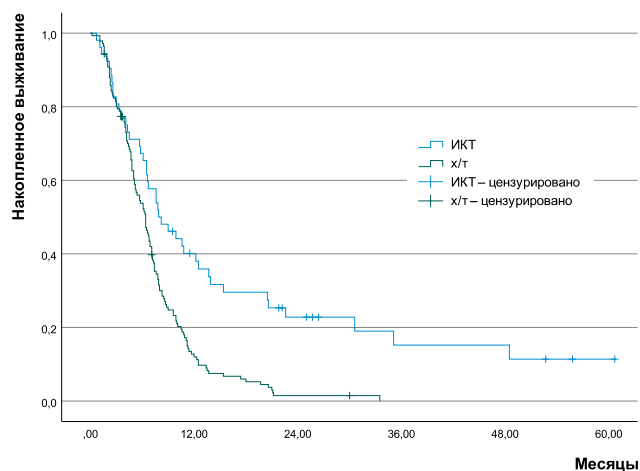
**Рисунок 1. ВБП в общей группе**

Figure 1. PFS in the overall group

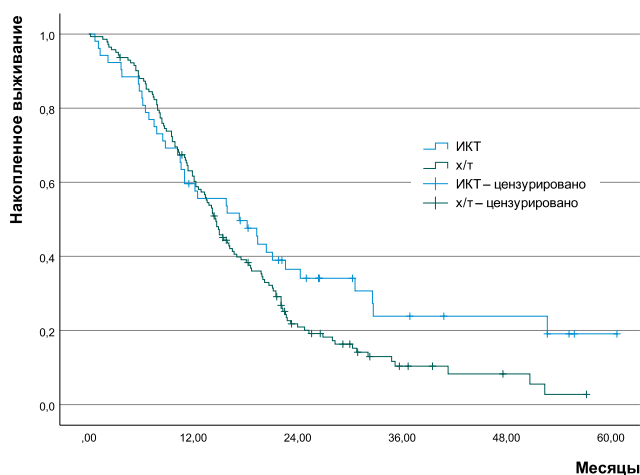
**Рисунок 2. ОВ в общей группе**

Figure 2. OS in the general group

Также значительно большее число пациентов продолжали лечение после прогрессирования на 1 линии в группе химиотерапии.

В дальнейшем из числа пациентов, продолжавших лечение, в группе химиотерапии практически все получали ИКТ. Трастузумаб во 2–3 линиях лечения был назначен пациентам

Таблица 3. Оценка факторов, влияющих на общую выживаемость

Table 3. Assessment of factors affecting overall survival

Характеристика	n	Общая выживаемость (n = 194)	p, ОР, 95%ДИ
Мужчины	111	15,0 мес.	0,58
Женщины	81	13,5 мес.	0,91
			0,67–1,25
Возраст (лет)			0,6
< 60	48	14,2 мес.	1,1
> 60	146	14,9 мес.	0,77–1,56
ЕСОГ			
0	17	19,4 мес.	Реф.
1	156	14,7 мес.	0,88 (0,98; 0,4802,01)
2	20	14,5 мес.	0,96 (1,03; 0,6–1,76)
Желудок	161	14,5 мес.	0,12
КЭП	28	14,9 мес.	0,81
			0,51–1,3
Синхронные метастазы	150	14,3 мес.	0,16
Метахронные метастазы	44	19,3 мес.	1,32
			0,9–1,9
Локализация метастазов			
Печень	70	15,5 мес.	0,29 (1,31; 0,82–2,07)
Брюшина	91	14,5 мес.	0,099 (1,4; 0,92–2,2)
Другое	33	19,8 мес.	Реф.
Число зон метастазирования			
1	32	19,8 мес.	Реф.
2	133	14,7 мес.	0,093 (0,87; 0,56–1,35)
3 и более	29	13,3 мес.	0,004 (0,48; 0,27–0,88)
Аденокарцинома	165	14,5 мес.	0,38
Перстневидноклеточный рак	29	14,7 мес.	0,87
			0,54–1,28
HER2/neu			0,96
Пол	6	14,7 мес.	1,03
Отр	177	19,4 мес.	0,45–2,33
CPS			0,169
0–9	129	14,7 мес.	1,25
> 10	64	15,8 мес.	0,89–1,76
MSI	18	14,6 мес.	0,13
MSS	152	12,2 мес.	1,56
			0,86–2,8

с HER2-позитивным мРЖ, не получавшим его в 1 линии. Рамуцирумаб получало сопоставимое число пациентов. Тем не менее, на общую выживаемость лечение, проводимое во II и далее линиях, влияния не оказало.

Оценка ВБП и ОВ

Во всей группе пациентов медиана ВБП и ОВ составила 6,6 мес. и 16,7 мес., соответственно. При сравнении ВБП и ОВ в группе ИКТ и ХТ получены следующие данные (табл. 2, рис. 1, 2).

В группе ИКТ (без учета уровня CPS и наличия MSI) продемонстрированы преимущества в отношении ВБП и ОВ по сравнению с только химиотерапией (хоть и не достигшие статистически значимого различия в ОВ).

Таблица 4. Результаты ОВ в группах ИКТ и ХТ в зависимости от числа органов, пораженных метастазами

Table 4. OS results in the ICI and CT groups depending on the number of organs with metastases

Режим	п	ОВ (мес.)	р
1 орган			
ИКТ ± ХТ	11	52,7	0,132 (ОР 0,46; 95%ДИ 0,17–1,26)
ХТ	21	19,8	
2 органа			
ИКТ ± ХТ	36	18,2	0,213 (ОР 0,75; 95%ДИ 0,48–1,18)
ХТ	97	14,5	
3 и более органа			
ИКТ ± ХТ	5	10,6	0,38 (ОР 1,55; 95%ДИ 0,57–4,2)
ХТ	24	13,8	

Проведен однофакторный анализ признаков, влияющих на ОВ (табл. 3).

Таким образом, при однофакторном анализе влияние на отдаленные результаты имело только метастатическое поражение 3 и более органов.

Проведено сравнение ОВ группах с ИКТ и ХТ с коррекцией по прогностическим факторам. (табл. 4).

Продemonстрировано, что использование ИКТ у пациентов с невысокой опухолевой нагрузкой сохраняет свое преимущество (несмотря на отсутствие статистически значимого различия), а при его наличии преимуществ не отмечено.

Оценка влияния экспрессии PD-L1 (CPS) на ВБП и ОВ

Данный анализ проведен для пациентов с наличием MSS фенотипа опухоли или неизвестным его статусом (табл. 5).

Показано, что при уровне CPS 0–9 использование ИКТ не влияет на отдаленные результаты, в то время как при CPS > 10 ВБП была очевидно лучше при использовании ИКТ, и отсутствие статистически значимого преимущества в ОВ можно объяснить различной частотой лечения во II и последующих линиях. Также складывается впечатление, что с увеличением степени CPS эффективность химиотерапии снижается.

Оценка эффективности иммунотерапии при раке желудка с MSI опухолями

Согласно рекомендациям RUSSCO, иммунотерапия может применяться у пациентов с метастатическим раком желудка в I линии при наличии микросателлитной нестабильности (MSI) опухоли, поэтому нами также оценено влияние иммунотерапии у этой группы пациентов (n = 18). Из них 11 получали ИКТ (8-моно и 3 в сочетании с ХТ) и 7-только химиотерапию. Оценка микросателлитной нестабильности в опухоли осуществлялась методом

Таблица 5. ВБП и ОВ у пациентов с MSS или неизвестным фенотипом опухоли, получавших ИКТ или химиотерапию в зависимости от уровня CPS

Table 5. PFS and OS in patients with MSS or unknown tumor phenotype who received ICI or chemotherapy depending on the CPS level

Режим	п	ВБП (мес.)	р	ОВ (мес.)	р
CPS0–9					
ИКТ	10	6,1	0,7 (ОР 1,15; 95%ДИ 0,58–2,29)	8,8	0,39 (ОР 1,36; 95%ДИ 0,68–2,71)
ХТ	107	6,9		14,9	
CPS > 10					
ИКТ	31	9,9	0,0001 (ОР 0,26; 95%ДИ 0,15–0,49)	18,2	0,23 (ОР 0,7; 95%ДИ 0,39–1,26)
ХТ	28	4,4		12,1	
CPS > 50					
ИКТ	14	10,8	0,012 (ОР 0,23; 95%ДИ 0,07–0,72)	19,3	0,68 (ОР 0,78; 95%ДИ 0,24–2,54)
ХТ	6	4,3		9,9	

ПЦР у 1-го и 4-х пациентов, соответственно, у остальных — методом ИГХ.

Оценка показала, что при медианах ВБП 6,6 мес. и 5,2 мес. соответственно (ОР 0,48; 95%ДИ 0,17–1,4; p = 0,165) медиана ОВ у пациентов, получивших ИКТ с или без ХТ, была значительно выше — 24,3 мес. и 11,1 мес. соответственно (ОР 0,4; 95%ДИ 0,13–1,21; p = 0,11), отсутствие достоверного различия может быть объяснено малым числом наблюдений.

Результаты по ВБП и ОВ представлены на рисунке 3 и 4.

Необходимо отметить, что в группе пациентов, получавших в качестве I линии только химиотерапию, 91,7% больных в последующих линиях получали ИКТ.

Более наглядно результаты представлены в виде диаграммы (рис. 5).

В качестве критерия эффективности была выбрана выживаемость без прогрессирования, для исключения влияния последующего лечения. Медиана ВБП в общей группе, получивших ИКТ в I линии, составила 6,5 мес.

На рисунке 3 представлены данные о выживаемости без прогрессирования пациентов с MSI.

Можно отметить, что треть пациентов имела ВБП больше 12 мес., и почти все (5 из 6) получали ИКТ. Сочетание MSI с CPS > 10 у 4 (2 только ИКТ, 2 в сочетании с химиотерапией) из 5 больных обеспечило выживаемость без прогрессирования более 12 мес. Это позволяет рассматривать пациентов с MSI и CPS > 10 как наиболее перспективных кандидатов на терапию ИКТ в I линии терапии распространенного рака желудка.

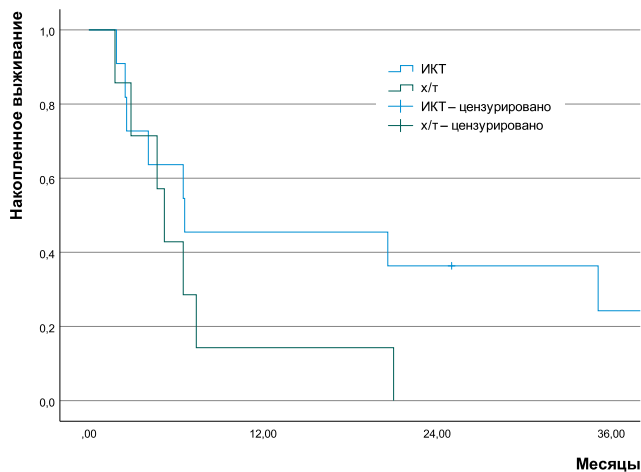


Рисунок 3. ВБП у больных с MSI фенотипом

Figure 3. PFS in patients with MSI phenotype

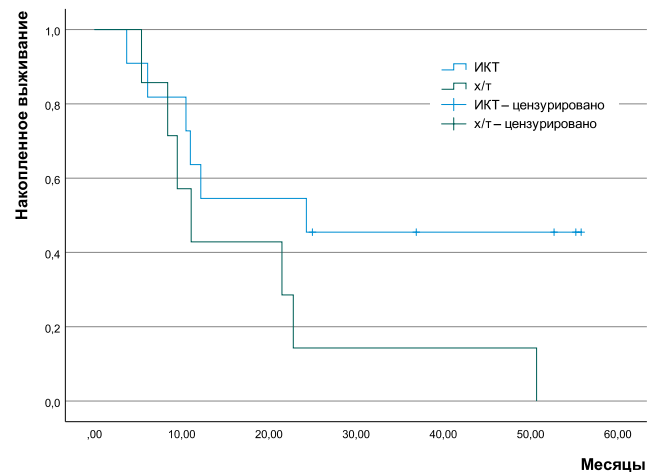


Рисунок 4. ОВ у больных с MSI фенотипом

Figure 4. OS in patients with MSI phenotype

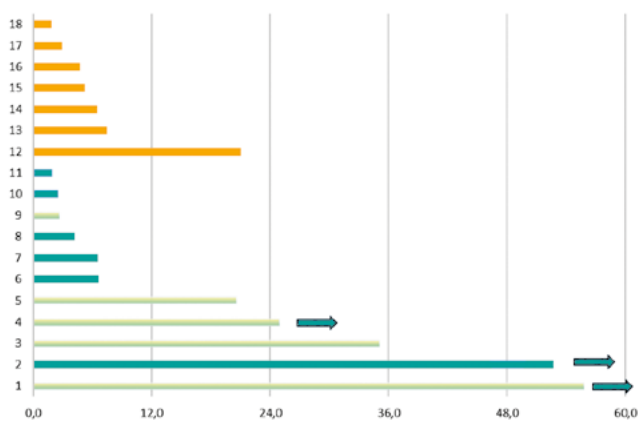


Рисунок 5. Медиана ВБП у пациентов с MSI

Пациенты 1–11 получали ИКТ, 12–18 — только химиотерапию. Светлым отмечены пациенты с CPS > 10, стрелка — отсутствие прогрессирования на момент последнего наблюдения.

Figure 5. Median PFS in patients with MSI

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что усиление эффекта цитостатиков стало возможным при добавлении анти-HER2/neu препаратов (трастузумаб) и ингибиторов контрольных точек (пембролизумаб и ниволумаб), но лишь в таргетных популяциях.

Только около 40–45% больных метастатическим раком желудка имеют гиперэкспрессию HER2/neu или уровень CPS > 10, или MSI, у которых возможно увеличить эффект химиотерапии добавлением других лекарств. У остальных 60% пациентов с «трижды негативными» опухолями (HER2-, PD-L1-, MSS) в настоящее время остается только использование цитостатиков и добавление анти-VEGF препаратов в последующих линиях лечения.

Результаты, полученные при обобщении опыта онкологической службы г. Москвы по использованию ИКТ в лечении метастатического рака желудка в I линии, в целом коррелируют с данными международных клинических исследований, положенных в основу рекомендаций. В то же время, необходимо отметить, что использование ИКТ вне рамок рекомендаций не приводило к желаемому результату.

Несмотря на трудности (на основе наших данных) в обсуждении порогового уровня CPS для назначения ИКТ, складывается вполне обоснованное суждение о том, что этот уровень, возможно, должен составлять 10 и более. Малое число наблюдений не позволило определить группу пациентов, которым будет достаточно монотерапии ИКТ, но, по всей видимости, это могут быть пациенты с MSI и CPS > 10 опухолями.

Оценка результатов применения ИКТ у пациентов с MSI опухолями показывает, что добавление ИКТ может улучшить отдаленные результаты, в особенности, если наличие MSI сочетается с CPS > 10. В то же время если референсным тестом для определения наличия микросателлитной нестабильности является ПЦР исследование, то определение при ИГХ наличия белков системы репарации (Mismatch Repair) может быть ошибочным в 10–15% случаев. В частности, в работе J. Chao [11], посвященной оценке эффективности пембролизумаба у пациентов метастатическим раком желудка в разных линиях лечения, наличие MSI определялось методом ПЦР. Было показано, что в I линии 1-летняя ОВ на фоне химиотерапии + пембролизумаб составила 71% в сравнении с 47% на фоне химиотерапии, а 2-летняя — 65% и 26%, соответственно. Также и по результатам подгруппового анализа исследования CheckMate 649, ОВ при наличии MSI составила 44,8 мес. при использовании ниволумаба против 8,8 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,29 (95% ДИ 0,12–0,71) [12]. В нашем исследовании 1-летняя ВБП составила 45,0%, 2-летняя — 27,3%, а 1- и 2-летняя ОВ 64% и 53% на фоне терапии ИКТ в I линии. Несколько худшие результаты в нашем анализе

можно объяснить двумя факторами: большинство получили иммунотерапию без химиотерапии и у большинства заключение о наличии MSI в опухоли делалось на основании ИГХ исследования, что могло не отражать реальное наличие такого фенотипа.

Также становится очевидным, что как для больных раком молочной железы и легкого данные молекулярно-генетического исследования (CPS и MSI, а также HER2/neu) должны быть известны к моменту обсуждения тактики лечения в дебюте метастатической болезни (на наш взгляд, в том числе и при обсуждении варианта неoadъювантной терапии).

Выводы: использование ИКТ в I линии терапии метастатического рака желудка (по сравнению с только ХТ) увеличивает долю пациентов, живущих без прогрессирования 12 и более месяцев, и более чем в 2 раза увеличивает общую выживаемость. Пороговый уровень CPS для назначения ИКТ, возможно, должен составлять > 10. Взаимосвязь эффективности иммунотерапии и экспрессии PD-L1 при раке желудка с MSI опухолями требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов. Информация об уровне CPS, наличии MSI, и HER2/neu должны быть известны к моменту обсуждения тактики лечения в дебюте метастатической болезни.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Kang Y.K., Kang W.K., Shin D.B., et al. Capecitabine / cisplatin versus 5-fluorouracil / cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666–73. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn717>
2. Al-Batran S.E., Hartmann J.T., Probst S., et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1435–42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9378>
3. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S.A., et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8429>
4. Al-Batran S.E., Hartmann J.T., Hofheinz R., et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008;19(11):1882–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn403>
5. Pietrantonio F., Randon G., Lonardi S., et al. Ramucirumab plus paclitaxel as switch maintenance versus continuation of oxaliplatin-based chemotherapy in patients (pts) with advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: The ARMAN1 phase III trial. *J Clin Oncol* 2024; suppl 17 (abstr LBA4002). https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4002
6. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyerislova A., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687–697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
7. Muro K., Chung H.C., Shankaran V., et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):717–726. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00175-3)
8. Janjigian Y.Y., Bendell J., E. Calvo, et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(28):2836–2844. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6212>
9. Janjigian Y.Y., Shitara K., Moehler M., et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10294):27–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
10. Rha S.Y., Wyrwicz L., Weber P.E.Y., et al. KEYNOTE-859 study of pembrolizumab plus chemotherapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Outcomes in the protocol-specified PD-L1-selected populations. *J Clin Oncol* 2023;41 (suppl 16; abstr 4014)
11. Chao J., Fuchs C.S., Shitara K., et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials. *JAMA Oncol* 2021;7(6):895–902. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>
12. Janjigian Y.Y., Ajani J.A., Moehler M., et al. First-Line nivolumab plus chemotherapy for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: 3-year follow-up of the phase III CheckMate 649 trial. *J Clin Oncol* 2024;42(17):2012–2020. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01601>

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Н. Семёнов: общее руководство проектом; разработка концепции научной работы; разработка дизайна исследования; разработка концепции и дизайна научной работы; сбор и обработка данных; подбор и анализ литературных источников; обзор литературы; обработка результатов исследования; написание статьи; работа с графическим материалом; статистическая обработка данных; утверждение окончательного варианта статьи; оформление статьи

М.Ю. Федянин: разработка концепции и дизайна научной работы; сбор материала исследования; критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; утверждение окончательного варианта статьи

Л.Г. Жукова: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; утверждение окончательного варианта статьи

И.Е. Хатьков: общее руководство проектом

Д.Л. Строяковский: сбор и обработка данных

И.А. Покатаев: сбор материала исследования

ORCID АВТОРОВ

Семёнов Николай Николаевич:
<https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>

Федянин Михаил Юрьевич:
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Жукова Людмила Григорьевна:
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Хатьков Игорь Евгеньевич:
<https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>

Строяковский Даниил Львович:
<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>

Покатаев Илья Анатольевич:
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Статья поступила в редакцию 25.10.2024,
прошла рецензирование 09.02.2025,
принята в печать 26.02.2025.

AUTHORS' CONTRIBUTION

N. N. Semenov: general project management; development of the concept of scientific work; development of research design; development of the concept and design of scientific work; data collection and processing; selection and analysis of literary sources; literature review; processing of research results; writing an article; work with graphic material; statistical data processing; approval of the final version of the article; design of the article

M. Y. Fedyanin: development of the concept and design of scientific work; collection of research material; critical revision with the introduction of valuable intellectual content; approval of the final version of the article

L. G. Zhukova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content; approval of the final version of the article

I. E. Khatkov: general project management

D. L. Stroyakovskiy: data collection and processing

I. A. Pokataev: collecting research material.

ORCID OF AUTHORS

Semenov Nikolai Nikolaevich:
<https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>

Fedyanin Mikhail Yurevich:
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Zhukova Lyudmila Grigorevna:
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Khatkov Igor Evgenovich:
<https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>

Stroyakovskii Daniil Lvovich:
<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>

Pokataev Ilya Anatolevich:
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Respect for patients' rights. The patient signed an informed consent for the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-037>

Выбор лечебной тактики у пациентов старческого возраста с неметастатическим раком предстательной железы

М.И. Волкова^{1,2}, Аль-И.С. Акел¹, Я.В. Грднева^{1,3}, М.Ю. Федянин^{4,5,6}, И.А. Покатаев¹, С.Г. Варданян⁴, Р.И. Рябинин¹, В.Н. Галкин¹

¹ Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

⁶ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Мария Игоревна Волкова volkovami1@zdrav.mos.ru

Цель: сравнить результаты используемых в реальной клинической практике подходов к лечению больных старческого возраста с первичным неметастатическим раком предстательной железы (РПЖ).

Материал: в ретроспективное исследование, основанное на базе данных ЕМИАС, была отобрана медицинская информация о пациентах 75 лет и старше с верифицированным неметастатическим РПЖ, находившихся под наблюдением в ЦОП ЦАО ДЗМ с 31.07.2000 г. по 18.01.2024 г. Больные включались в исследование при наличии доступной информации о сопутствующих заболеваниях, распространенности опухолевого процесса, лечебной тактике, хронологии течения и исходе РПЖ, дате последнего наблюдения или смерти, а также причине смерти в случае ее регистрации.

Результаты: включены данные 401 пациента ≥ 75 лет с верифицированным неметастатическим РПЖ. Медиана возраста — 84,0 (75,0–99,0) года. Медиана индекса коморбидности Чарльсона — 7 (4–12). Медиана исходного уровня простатического специфического антигена (ПСА) — 12,0 (0,3–182,1) нг/мл. У всех больных верифицирована аденокарцинома простаты (грейд ISUP 4–5–87 (21,7%)). Категория cT расценена как cT3–4 у 91 (22,7%), категория cN1 диагностирована у 22 (5,5%) пациентов. Больные были классифицированы в группы промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска в 235 (58,6%) случаях. В 113 (28,2%) наблюдениях проводилось радикальное лечение (дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) — 113 (28,2%), радикальная простатэктомия — 37 (9,2%), брахитерапия — 14 (3,5%), абляция — 2 (0,5%)), в 202 (50,4%) случаях — немедленная противоопухолевая терапия, 33 (8,2%) пациента получали отсроченное лечение в рамках активно-наблюдательной (10 (2,5%)) или выжидательной тактики (23 (5,7%)). Группа отсроченного лечения была несопоставима с группами немедленного радикального и лекарственного лечения по размеру выборки и отличалась меньшей долей пациентов групп промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска ($p < 0,05$ для всех). По остальным признакам лечебные группы были сбалансированы. Медиана наблюдения за всеми больными — 54,1 (1,1–275,7) месяца. Во всей популяции исследования 4-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 95,0%, специфическая выживаемость (СВ) — 99,4%, кардиоспецифическая выживаемость (КСВ) — 95,3%; безрецидивная выживаемость (БРВ) радикально пролеченных пациентов равнялась 74,4%, выживаемость без прогрессирования (ВБП) на фоне 1 линии лекарственной терапии — 78,3%, ВБП больных, не получавших немедленного лечения, — 46,6%. Не выявлено влияния лечебной тактики на ОВ и СВ всей популяции пациентов, в том числе с поправкой на группу риска ($p > 0,05$ для всех). Отмечено снижение 4-летней КСВ в группе отсроченного лечения по сравнению с группой радикального лечения (83,1% против 95,2%, $p = 0,036$) за счет подгруппы с индексом коморбидности Чарльсона ≥ 8 (72,5% против 94,8%, $p = 0,060$). БРВ оперированных пациентов была ниже, чем у облученных больных ($p = 0,032$), что не отразилось на показателях СВ и ОВ ($p > 0,05$ для всех). В подгруппе выжидательной тактики ВБП оказалась ниже, чем у пациентов, находившихся под активным наблюдением ($p = 0,015$), однако СВ и ОВ в данных когортах была одинакова.

Закключение: у пациентов старческого возраста с неметастатическим РПЖ немедленное радикальное и лекарственное лечение, не приводит к увеличению СВ и ОВ по сравнению с отсроченным.

Ключевые слова: старческий возраст, неметастатический рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, лучевая терапия, отсроченное лечение

Для цитирования: Волкова М.И., Аль-Акел И.С., Гриднева Я.В. и соавт. Выбор лечебной тактики у пациентов старческого возраста с неметастатическим раком предстательной железы. Злокачественные опухоли 2025;15(1):36–45. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-037>

Choice of treatment tactics in elderly patients with non-metastatic prostate cancer

M. I. Volkova^{1,2}, Al-I. S. Akel¹, Ya. V. Gridneva^{1,3}, M. Yu. Fedyanin^{4,5,6}, I. A. Pokataev¹, S. G. Vardanyan⁴, R. I. Ryabinin¹, V. N. Galkin¹

¹ Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³ Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka», Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia;

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁵ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁶ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Mariya Igorevna Volkova volkovami1@zdrav.mos.ru

Objective: to compare the results of approaches used in real clinical practice to the treatment of elderly patients with primary non-metastatic prostate cancer (PCa).

Material: a retrospective study based on the EMIAS database included medical information on patients aged 75 years and older with verified non-metastatic PCa who were under observation at the Central Administrative District Clinical Hospital of the Moscow Health Department from July 31, 2000 to January 18, 2024. Patients were included in the study if there was available information on concomitant diseases, the prevalence of the tumor process, treatment tactics, the chronology of the course and outcome of PCa, the date of the last observation or death, as well as the cause of death if it was registered.

Results: The data of 401 patients aged ≥ 75 years with verified non-metastatic prostate cancer were included. The median age was 84.0 (75.0–99.0) years. The median Charlson comorbidity index was 7 (4–12). The median baseline prostate-specific antigen (PSA) level was 12.0 (0.3–182.1) ng/ml. All patients had verified prostate adenocarcinoma (ISUP grade 4–5–87 (21.7 %)). The cT category was assessed as cT3–4 in 91 (22.7 %), the cN1 category was diagnosed in 22 (5.5 %) patients. Patients were classified into intermediate unfavorable, high and very high risk groups in 235 (58.6 %) cases. In 113 (28.2 %) cases, radical treatment was performed (external beam radiotherapy (EBRT) — 113 (28.2 %), radical prostatectomy — 37 (9.2 %), brachytherapy — 14 (3.5 %), ablation — 2 (0.5 %)), in 202 (50.4 %) cases — immediate antitumor therapy, 33 (8.2 %) patients received deferred treatment within the framework of active observation (10 (2.5 %)) or expectant tactics (23 (5.7 %)). The deferred treatment group was incomparable with the immediate radical and drug treatment groups in sample size and had a smaller proportion of patients in the intermediate unfavorable, high and very high risk groups ($p < 0.05$ for all). For other characteristics, the treatment groups were balanced. The median follow-up for all patients was 54.1 (1.1–275.7) months. In the entire study population, 4-year overall survival (OS) was 95.0 %, specific survival (SS) was 99.4 %, and cardiospecific survival (CSS) was 95.3 %; relapse-free survival (RFS) of radically treated patients was 74.4 %, progression-free survival (PFS) with first-line systemic therapy was 78.3 %, and PFS in patients who did not receive immediate treatment was 46.6 %. No effect of treatment approach was found on OS and CSS in the entire patient population, including those adjusted for risk group ($p > 0.05$ for all). A decrease in 4-year DFS was noted in the deferred treatment group compared with the radical treatment group (83.1 % vs. 95.2 %, $p = 0.036$) due to the subgroup with the Charlson comorbidity index ≥ 8 (72.5 % vs. 94.8 %, $p = 0.060$). RFS in operated patients was lower than in irradiated patients ($p = 0.032$), which did not affect the DFS and OS indicators ($p > 0.05$ for all). In the watchful waiting subgroup, DFS was lower than in patients under active surveillance ($p = 0.015$), but DFS and OS in these cohorts were similar.

Conclusion: in elderly patients with non-metastatic prostate cancer, immediate radical and drug treatment does not lead to an increase in SV and OS compared with delayed treatment.

Keywords: old age, non-metastatic prostate cancer, radical prostatectomy, radiation therapy, delayed treatment

For citation: Volkova M.I., Al-Akel I.S., Gridneva Ya.V., et al. Choice of treatment tactics in elderly patients with non-metastatic prostate cancer. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2025;15(1):36–45 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-037>

Рак предстательной железы (РПЖ) вышел на первое место по уровню заболеваемости и величине ее прироста и является пятой по значимости причиной смерти от рака у мужчин. В связи с увеличением продолжительности жизни и прогрессирующим старением населения заболеваемость РПЖ закономерно возросла среди мужчин ≥ 75 лет во многих странах, включая Россию [1,2].

Внедрение оценки сывороточного уровня простатического специфического антигена (ПСА) в клиническую практику и совершенствование методов радиологической диагностики привели к миграции стадии рака предстательной железы (РПЖ) в сторону увеличения доли неметастатических форм заболевания. В РФ частота первичного РПЖ cT1–4N0–1M0 достигает 79% [1]. Допустимыми подходами к ведению больных первичным неметастатическим РПЖ являются активное наблюдение, радикальная простатэктомия (РПЭ), лучевая терапия в дистанционном (ДЛТ), внутритканевом и сочетанном вариантах, противоопухолевое лекарственное лечение и выжидательная тактика. Выбор кандидатов для того или иного вида лечения зависит от группы риска, ожидаемой продолжительности жизни и наличия симптомов РПЖ [3,4].

Неметастатический РПЖ характеризуется торпидным течением и ассоциирован с высокой отдаленной выживаемостью. Пациенты 75 лет и старше часто имеют сопутствующие заболевания, определяющие естественную продолжительность жизни, по срокам уступающую расчетной выживаемости, обусловленной РПЖ без отдаленных метастазов. Больные старческого возраста редко включаются в крупные рандомизированные клинические исследования (РКИ), и большинство современных руководств по лечению РПЖ не содержит конкретных рекомендаций по лечению данной группы пациентов [3,4]. Представленное исследование направлено на сравнительный анализ результатов разных подходов к ведению больных в возрасте ≥ 75 лет с неметастатическим РПЖ.

МАТЕРИАЛ

В ретроспективное исследование, основанное на базе данных ЕМИАС, была отобрана медицинская информация о пациентах 75 лет и старше с верифицированным неметастатическим РПЖ, находившихся под наблюдением в ЦОП ЦАО ДЗМ с 31.07.2000 г. по 18.01.2024 г. Больные включались в исследование при наличии доступной информации о сопутствующих заболеваниях, распространенности опухолевого процесса, лечебной тактике, хронологии течения и исходе РПЖ, дате последнего наблюдения или смерти, а также причине смерти в случае ее регистрации.

Все данные пациентов внесены в базу на основе электронных таблиц Microsoft Excel с помощью специально разработанного кодификатора. Анализ результатов осуществляли с применением блока статистических программ SPSS Statistics 19. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Продолжительность жизни рассчитывали от даты начала лечения РПЖ или наблюдения до последнего дня наблюдения или неблагоприятного исхода. Выживаемость оценивали по методу Kaplan–Meier, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Указанным критериям соответствовали данные о 401 больном. Медиана возраста составила 84,0 (75,0–99,0) года. Медиана индекса коморбидности Чарльсона с поправкой на РПЖ равнялась 7 (4–12) и достигла ≥ 8 у 57 (14,2%) пациентов. Медиана исходного уровня ПСА — 12,0 (0,3–182,1) нг/мл. У всех больных верифицирована аденокарцинома простаты (грейд ISUP 4–5 — 87 (21,7%)). При обследовании категория cT расценена как cT3–4 у 91 (22,7%), категория cN1 диагностирована у 22 (5,5%) пациентов, отдаленных метастазов не выявлено ни в одном наблюдении. Больные были классифицированы в группу очень низкого в 2 (0,5%), низкого — в 62 (15,5%), промежуточного благоприятного — в 102 (25,4%), промежуточного неблагоприятного — в 58 (14,5%), высокого — в 108 (26,9%) и очень высокого риска — в 69 (17,1%) случаях.

Пациенты старческого возраста с неметастатическим РПЖ чаще всего получали немедленную системную противоопухолевую терапию (202 (50,4%)). Немедленное радикальное лечение использовалось в 166 (41,4%) случаях, наиболее популярным методом являлась ДЛТ (113 (28,2%)); гораздо реже выполнялись РПЭ (37 (9,2%)), брахитерапия (14 (3,5%)) или абляция (криоабляция — 1 (0,25%), абляция высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой волной (HIFU) — 1 (0,25%)). Тридцать три (8,2%) пациента получали отсроченное лечение в рамках активно-наблюдательной (10 (2,5%)) или выжидательной тактики (23 (5,7%)).

В группе немедленного лекарственного лечения при медиане наблюдения 60,5 (2,1–244,1) месяца 202 больных получили от 1 до 5 линий противоопухолевой терапии

(1 линия — 202 (100,0%), 2 линии — 31 (15,3%), 3 линии — 10 (4,9%), 4 линии — 6 (3,0%), 5 линий — 3 (1,5%)). На фоне первой линии терапии, основанной на андрогенной депривации (АДТ), во всех случаях зарегистрирован биохимический ответ на лечение, снижение ПСА на $\geq 90\%$ от исходного уровня отмечено в 143 (70,7%) случаях. Медиана длительности первой линии терапии составила 42,8 (1,0–243,8) месяца.

Из 113 пациентов, получавших ДЛТ, запланированный курс терапии завершен в 109 (96,5%) наблюдениях. Неoadъювантная АДТ проводилась 74 (65,5%), адъювантная — 79 (70,0%) больным (краткосрочная — 39 (34,5%), длительная — 40 (35,5%)).

В группе из 37 оперированных больных во всех случаях гистологически подтверждено наличие аденокарциномы простаты. Не менее 1 фактора риска прогрессирования выявлено у 19 (51,4%) пациентов (грейд ISUP 4–5 — 8 (21,6%), pT3–4 — 16 (43,2%), pN1 — 6 (16,2%), R1 — 1 (2,7%)). Уровень ПСА через 4–6 недель после операции составлял $< 0,2$ нг/мл в 34 (91,9%) случаях. Адъювантное лечение проведено 8 (21,6%) больным, включая гормоно-лучевую терапию в 1 (2,7%) и АДТ — в 7 (18,9%) наблюдениях.

При медиане длительности активного наблюдения 30,4 (1,0–71,0) месяца у 2 (20,0%) из 10 пациентов развились симптомы, не связанные с прогрессированием РПЖ: острая задержка мочи, послужившая показанием к установке цистостомы (1 (10,0%)) или РПЭ (1 (10,0%)). В про-

цессе наблюдения ни один больной не имел признаков клинически значимого прогрессирования, послужившего показанием к активному лечению РПЖ.

Из 23 больных группы выжидательной тактики 11 (47,8%) пациентов не получили противоопухолевого лечения. В 12 (52,2%) случаях проведена противоопухолевая терапия в связи с симптомным прогрессированием РПЖ, в том числе — при появлении метастазов у 1 (4,3%) больного. Медиана времени от диагноза до старта противоопухолевого лечения у 12 пролеченных пациентов составила 41,1 (4,0–156,0) месяца, медиана наблюдения за пациентами в подгруппе — 57,6 (1,0–267,1) месяца.

Группы отсроченного, немедленного радикального и лекарственного лечения оказались сбалансированы по возрасту, исходному уровню ПСА, индексу коморбидности Чарльсона, частоте выявления аденокарцином с грейдами ISUP 4–5, категориям cT3–4 и N1, а также медиане наблюдения ($p > 0,05$ для всех). Группа отсроченного лечения была сопоставима с группами немедленного радикального и лекарственного лечения по размеру выборки, а также отличалась значимо меньшей долей пациентов групп промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска ($p < 0,05$ для всех) (табл. 1).

При медиане наблюдения за 401 больным 54,1 (1,1–275,7) месяца 365 (91,0%) пациентов живы (123 (30,7%) — без признаков болезни, 242 (60,3%) — с проявлениями РПЖ), 36 (9,0%) больных умерли (9 (2,3%) — от РПЖ,

Таблица 1. Характеристики пациентов старческого возраста с неметастатическим раком предстательной железы в лечебных группах

Table 1. Characteristics of elderly patients with non-metastatic prostate cancer in treatment groups

Характеристики	Отсроченное лечение (n = 33)		Радикальное лечение (n = 166)		Немедленное лекарственное лечение (n = 202)		p
	n	%	N	%	n	%	
Возраст, медиана (min-max)	83,1	(76–97)	81,5	(75–97)	85,2	(75–99)	$> 0,05$ для всех
ПСА, медиана (min-max), нг/мл	22,5	(0,3–179,0)	19,7	(1,8–172,0)	34,7	(1,7–182,1)	$> 0,05$ для всех
Индекс коморбидности Чарльсона ¹ , медиана (min-max)	7,0	(4–10)	7,0	(4–12)	7,0	(4–12)	$> 0,05$ для всех
Индекс коморбидности Чарльсона ¹ ≥ 8	4	12,1	19	11,4	34	16,8	$> 0,05$ для всех
Грейд ISUP 4–5	5	15,2	33	19,8	49	24,2	$> 0,05$ для всех
Категория cT3–4	4	12,1	38	22,8	49	24,2	$> 0,05$ для всех
Категория cN1	2	6,1	10	6,0	10	5,0	$> 0,05$ для всех
Категория cM0	33	100,0	166	100,0	202	100,0	–
Промежуточный неблагоприятный, высокий, очень высокий риск	13	39,4	97	58,4	125	61,9	0,035 ² 0,013 ³ 0,256 ⁴
Медиана наблюдения (min-max), месяцы	49,9	(1,1–267,1)	47,2	(1,4–275,7)	60,5	(2,1–244,1)	$> 0,05$ для всех

¹ Рассчитан с учетом возраста и коморбидных состояний, наличие РПЖ в индекс не включено;

² Между отсроченным и немедленным радикальным лечением;

³ Между отсроченным и немедленным лекарственным лечением;

⁴ Между немедленным радикальным и лекарственным лечением.

Таблица 2. Статус жизни пациентов старческого возраста с неметастатическим раком предстательной железы в зависимости от лечебного подхода

Table 2. Life status of elderly patients with non-metastatic prostate cancer depending on the treatment approach

Лечебная тактика	N	Статус жизни, n (%)				
		Жив без признаков РПЖ	Жив с признаками РПЖ	Умер от РПЖ	Умер от ССЗ	Умер от другой причины ¹
Немедленная АДТ	202	0 (0,0)	181 (89,6)	6 (3,0)	9 (4,5)	6 (3,0)
ДЛТ	113	84 (74,3)	23 (20,4)	3 (2,7)	3 (2,7)	0 (0,0)
РПЭ	37	28 (75,7)	6 (16,2)	0 (0,0)	2 (5,4)	1 (2,7)
Брахитерапия	14	10 (71,4)	4 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Абляция	2	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Активное наблюдение	10	0 (0,0)	10 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Выжидательная тактика	23	0 (0,0)	17 (73,9)	0 (0,0)	5 (21,7) ²	1 (4,3)
Всего	401	123 (30,7)	242 (60,3)	9 (2,2)	19 (4,7)	8 (2,0)

¹ COVID-19 — 3 пациента, жировая эмболия после перелома шейки бедра — 1 пациент, желудочно-кишечное кровотечение — 1 пациент, прогрессирующий гломерулонефрит — 1 пациент, бронхиальная астма — 1 пациент, причина неизвестна при отсутствии прогрессирования РПЖ при последнем обследовании — 1 пациент;

² Разница с остальными лечебными группами $p < 0,0001$.

27 (6,7%) — от других причин, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в 19 (4,7%) случаях). Отмечено значимое повышение частоты смертей от ССЗ в подгруппе выжидательной тактики по сравнению с остальными лечебными подгруппами ($p < 0,0001$). Других достоверных различий статуса жизни пациентов в подгруппах не выявлено (табл. 2).

Во всей популяции исследования 4-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 95,0%, специфическая выживаемость (СВ) — 99,4%, кардиоспецифическая выживаемость (КСВ) — 95,3%; безрецидивная выживаемость (БРВ) радикально пролеченных пациентов равнялась 74,4%, выживаемость без прогрессирования (ВБП) на фоне первой линии немедленной лекарственной терапии достигла 78,3%, ВБП больных, не получавших немедленного лечения — 46,6%.

При средних сроках наблюдения не выявлено влияния лечебной тактики (отсроченное, немедленное радикальное или лекарственное лечение) на ОВ и СВ всей популяции пациентов, в том числе — с поправкой на группу риска ($p > 0,05$ для всех). Немедленное лечение, включая АДТ, не повышало риск смерти от ССЗ (рис. 1 А–С). Отмечено снижение 4-летней КСВ в группе отсроченного лечения по сравнению с группой радикального лечения (83,1% vs. 95,2%, $p = 0,036$) за счет подгруппы с индексом коморбидности Чарльсона ≥ 8 (72,5% vs. 94,8%, $p = 0,060$, табл. 3). Сравнение выживаемости в лечебных группах с обратным взвешенным распределением не выполнено в связи с отсутствием сопоставимых по размерам выборок.

Отмечено значимое снижение БРВ оперированных пациентов по сравнению с больными, получавшими ДЛТ ($p = 0,032$), не транслировавшееся в снижение показателей СВ и ОВ при средних сроках наблюдения ($p > 0,05$ для всех).

В подгруппе выжидательной тактики ВБП оказалась значимо ниже, чем у пациентов, находившихся под активным наблюдением ($p = 0,015$), однако СВ в данных когортах оказалась одинакова, а разница ОВ, обусловленная

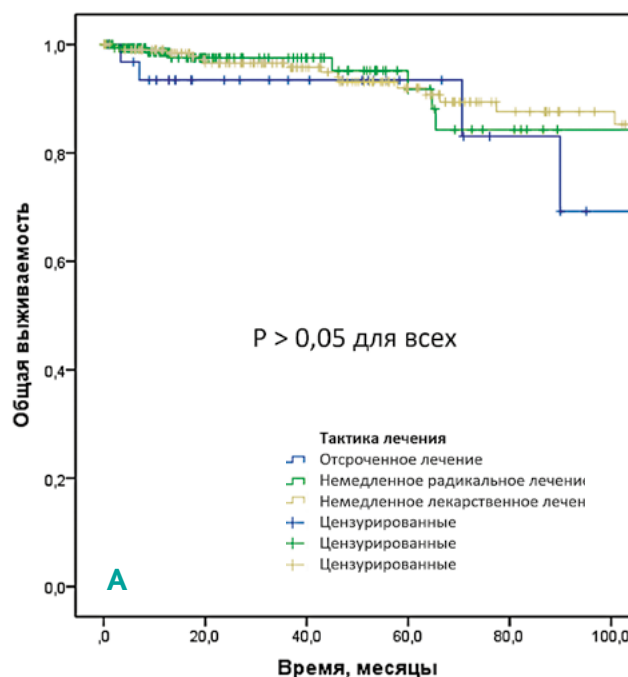


Рисунок 1 А. Общая выживаемость пациентов старческого возраста с неметастатическим раком предстательной железы в зависимости от лечебной тактики

Figure 1 A. Overall survival of elderly patients with non-metastatic prostate cancer depending on the treatment tactics

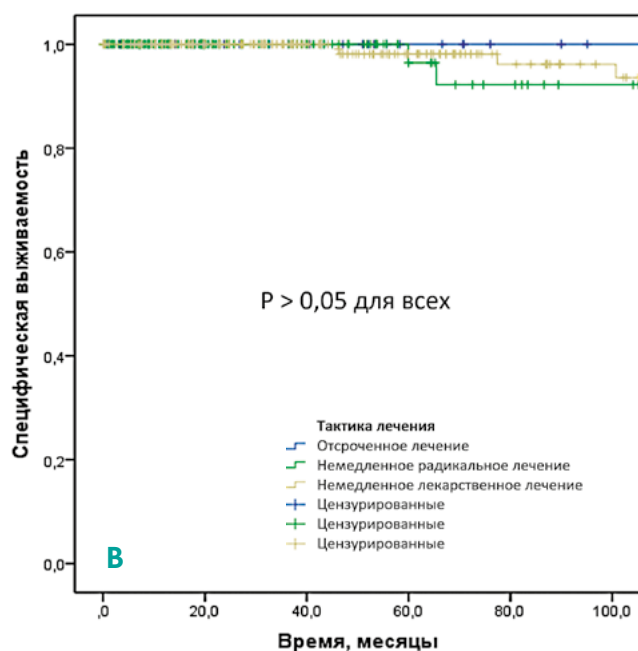


Рисунок 1 В. Специфическая выживаемость пациентов старческого возраста с неметастатическим раком предстательной железы в зависимости от лечебной тактики

Figure 1 B. Specific survival of elderly patients with non-metastatic prostate cancer depending on the treatment tactics

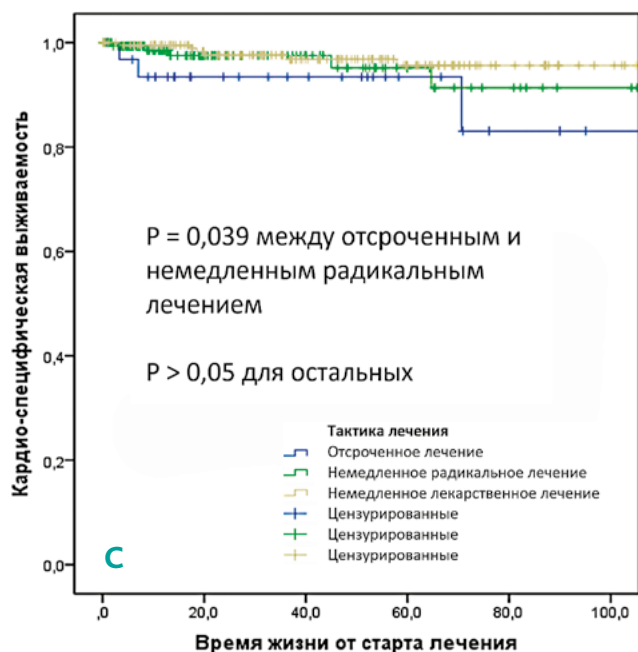


Рисунок 1 С. Кардиоспецифическая выживаемость пациентов старческого возраста с неметастатическим раком предстательной железы в зависимости от лечебной тактики

Figure 1 C. Cardiospecific survival of elderly patients with non-metastatic prostate cancer depending on the treatment tactics

Таблица 3. Выживаемость больных неметастатическим раком предстательной железы в зависимости от вида лечения

Table 3. Survival of patients with non-metastatic prostate cancer depending on the type of treatment

Фактор риска	Выживаемость, 4 года (%)	P
Специфическая выживаемость		
Вся популяция		
Отсроченное лечение	100,0	0,667
Радикальное лечение	96,4	
Лекарственная терапия	98,1	
Группы очень низкого, низкого, промежуточного благоприятного риска		
Отсроченное лечение	100,0	0,867
Радикальное лечение	94,1	
Лекарственная терапия	95,2	
Группы промежуточного неблагоприятного, высокого, очень высокого риска		
Отсроченное лечение	100,0	0,619
Радикальное лечение	94,1	
Лекарственная терапия	93,2	
Общая выживаемость		
Вся популяция		
Отсроченное лечение	100,0	0,667
Радикальное лечение	96,4	
Лекарственная терапия	98,1	
Группы очень низкого, низкого, промежуточного благоприятного риска		
Отсроченное лечение	100,0	0,867
Радикальное лечение	100,0	
Лекарственная терапия	95,2	
Группы промежуточного неблагоприятного, высокого, очень высокого риска		
Отсроченное лечение	100,0	0,619
Радикальное лечение	94,1	
Лекарственная терапия	93,2	
Кардиоспецифическая выживаемость		
Вся популяция		
Отсроченное лечение	83,1	0,036 ¹
Радикальное лечение	95,2	
Лекарственная терапия	97,6	
Индекс коморбидности Чарльсона < 8		
Отсроченное лечение	100,0	0,871
Радикальное лечение	98,4	
Лекарственная терапия	95,0	
Индекс коморбидности Чарльсона ≥ 8		
Отсроченное лечение	72,5	0,060 ¹
Радикальное лечение	94,8	
Лекарственная терапия	96,0	

¹ Между группой отсроченного лечения и радикальными методами лечения.

более низкими показателями КСВ в подгруппе выжидательной тактики, не достигла статистической значимости ($p = 0,278$). Других различий выживаемости между лечебными подгруппами не обнаружено (табл. 4).

Таблица 4. Выживаемость пациентов старческого возраста с неметастатическим раком предстательной железы в зависимости от лечебного подхода

Table 4. Survival of elderly patients with non-metastatic prostate cancer depending on the treatment approach

Лечебная тактика	Выживаемость, 4 года				
	БРВ	ВБП	СВ	КСВ	ОВ
Немедленная АДТ	–	78,3	98,1	95,6	92,0
ДЛТ	77,3 ¹	–	95,0	91,9	92,7
РПЭ	54,6 ¹	–	100,0	87,5	87,5
Брахитерапия	100,0	–	100,0	100,0	100,0
Абляция	100,0	–	100,0	100,0	100,0
Активное наблюдение	–	100,0 ²	100,0	100,0	100,0
Выжидательная тактика	–	37,4 ²	100,0	79,5	79,5

¹ $p = 0,032$;

² $p = 0,015$.

ДИСКУССИЯ

Стандартным подходом к ведению больных РПЖ без отдаленных метастазов является хирургическая или лучевая эрадикация опухоли. Допустимой опцией, резервируемой для пациентов с агрессивными и/или симптомными формами неметастатического РПЖ при малой ожидаемой продолжительности жизни, является немедленная АДТ. В случае бессимптомного течения заболевания у пациентов с малой ожидаемой продолжительностью жизни АДТ может быть отложена до манифестации симптомов. Больные групп очень низкого, низкого и промежуточного благоприятного риска могут рассматриваться в качестве кандидатов для активного наблюдения. Одобренные большинством профессиональных сообществ, эти рекомендации основаны на данных исследований, которые практически не включали пациентов старческого возраста, и имеют низкий уровень доказательности у мужчин 75 лет и старше [3,4].

Мы провели ретроспективное исследование, направленное на сравнение результатов отсроченного и немедленного радикального или лекарственного лечения неметастатического РПЖ у больных ≥ 75 лет. Несмотря на скептическое отношение к скринингу ПСА у пациентов старческого возраста, отраженное в большинстве международных рекомендаций [4,5], в РФ при верификации неметастатического РПЖ мужчинам в возрасте ≥ 75 лет, как правило, назначается немедленное лечение. Так, в нашей серии, включившей 401 больного с медианой возраста 84 года и медианой индекса коморбидности Чарльсона 7, немедленное лечение использовалось в 91,8% случаев, в то время как отсроченное применялось лишь у 8,2% пациентов.

Радикальное лечение, проведенное 41,4% больных, вошедших в нашу работу, при средних сроках наблюдения

позволило добиться результатов, соответствующих данным более крупных исследований [6]. Четырехлетняя ОВ и СВ в группе составили 96,4% и 100,0% соответственно. По мнению большинства авторов, возраст не оказывает существенного влияния на эффект лечения неметастатического РПЖ. Так, в скандинавском исследовании SPCG-4 РПЭ снижала риск метастазирования у пациентов 65 лет и старше ($p = 0,04$) [7]. Аналогичные результаты были получены в субанализе, проведенном у пожилых мужчин, включенных в РКИ PIVOT [8]. Эти данные подтверждают целесообразность радикального лечения отобранных пожилых мужчин с адекватной ожидаемой продолжительностью жизни [9].

В некоторых работах было показано, что риск смерти от прогрессирования опухолевого процесса повышается у пациентов старческого возраста, относящихся к группе высокого риска и получивших нерадикальное лечение неметастатического РПЖ [10,11]. При средних сроках наблюдения нам не удалось подтвердить эти результаты. По нашим данным, немедленная АДТ не уступает радикальному лечению в отношении ОВ и СВ, в том числе при поправке на группу риска. Важно отметить, что проведение кастрационной терапии не приводило к ухудшению показателей КСВ, что косвенно свидетельствует о приемлемом профиле безопасности АДТ у данной категории больных.

При отсутствии симптомов РПЖ у пациентов с малой ожидаемой продолжительностью жизни противоопухолевая терапия может быть отложена без повышения риска смерти от РПЖ. Оптимальные сроки назначения АДТ при неметастатическом РПЖ у пациентов с противопоказаниями или отказом от радикального лечения изучались в РКИ EORTC 30891, не включавшем больных в возрасте ≥ 80 лет. При медиане наблюдения 12,8 года немедленная АДТ снижала риск смерти от любой причины ($p > 0,1$), но не влияла на риск смерти от РПЖ ($p > 0,05$), увеличивая риск смерти от других причин ($p = 0,06$). Медиана времени до старта отсроченного лечения составила 7 лет, при этом в группе отсроченной АДТ 25,6% больных умерли, не получив противоопухолевой терапии [12].

Отсроченное лечение при РПЖ используется в рамках двух принципиально различающихся стратегических подходов — активного наблюдения и выжидательной тактики. Активное наблюдение является привлекательным, но не популярным в РФ методом ведения мужчин с низкоагрессивным неметастатическим РПЖ, который подразумевает намерение проведения радикального лечения при прогрессировании заболевания и направлен на сохранение некоторых преимуществ скрининга при минимизации вреда, причиняемого чрезмерным лечением рака с торпидным течением [3–5]. В нашей серии активное наблюдение использовалось только у 2,5% больных. При медиане наблюдения 30,4 месяца прогрессирование заболевания не было выявлено ни в одном случае, летальных исходов в группе не зарегистрировано. Одному пациенту в связи с симптомами, связанными с доброкачественной гиперплазией простаты, была выполнена РПЭ при отсутствии

прогрессирования РПЖ, что не соответствует основным принципам активного наблюдения, но не противоречит стандартам лечения клинически локализованного РПЖ. Остальные больные противоопухолевого лечения не получали. Эти результаты соответствуют данным более репрезентативных серий наблюдений [6,8,13].

Выжидательная тактика по сути является симптом-направленным лечением и представляет собой вариант ведения мужчин с метастатическим РПЖ, которые имеют ограниченную продолжительность жизни и не реализуют клиническую пользу от радикального лечения, поэтому при симптомном прогрессировании заболевания получают АДТ. В нашу серию вошло 23 больных, у которых использовалась выжидательная тактика. Отсроченное противоопухолевое лечение получили 52,2% пациентов, в среднем, через 41,1 месяца после установки диагноза. Системная противоопухолевая терапия была назначена в связи с развитием симптомов первичной опухоли (47,9%) или метастазов (4,3%). При медиане наблюдения 57,6 месяца общая летальность в группе составила 26,0%, летальность от РПЖ — 0,0%. Эти результаты не противоречат данным, полученным в группе наблюдения из британского РКИ ProtecT, включившей 545 больных клинически локализованным РПЖ. При медиане наблюдения 15 лет частота симптомного прогрессирования составила 25,9%, а частота развития метастазов — 9,4%; АДТ при прогрессировании назначена 12,7% пациентов; общая летальность равнялась 21,7%, летальность от РПЖ — 3,1% [6].

Среди наших больных, получавших отсроченное лечение в рамках активного наблюдения или выжидательной тактики, доля пациентов групп промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска была значимо ниже, чем в когортах больных, которым проводилось радикальное лечение или немедленная лекарственная терапия. При медиане наблюдения 54,1 месяца отсроченное лечение не снижало ОВ и СВ как во всей популяции пациентов, так и при поправке на группу риска. Отсутствие преимуществ немедленного радикального лечения по сравнению с наблюдением в отношении риска смерти было доказано в нескольких РКИ, в том числе проведенных после внедрения оценки ПСА в клиническую практику [8,13,14]. Наиболее убедительным представляется крупное РКИ (n = 1643), в котором при медиане наблюдения 15 лет продемонстрировано отсутствие различий летальности, обусловленной РПЖ, между пациентами всех возрастных групп с клинически локализованной аденокарциномой простаты, подвергнутыми РПЭ, ДЛТ или находившимися под наблюдением [6]. SPCG-4 является единственным РКИ, в котором РПЭ по сравнению с наблюдением обеспечивала преимущество выживаемости, сохраняющееся при наблюдении в течение 15 и 29 лет. Однако клиническое преимущество было значимым только у мужчин моложе 65 лет [7,15]. Следует подчеркнуть, что в рамках протокола исследования SPCG-4 в группе, не получавшей немедленного лечения, не было предусмотрено регулярного обследования пациентов [7], что могло внести свой вклад в сроки выявления прогрессирования, повлиять на

время начала терапии и, как следствие, вызвать увеличение летальности от РПЖ в группе.

В нашей серии наблюдений у пациентов группы отсроченного лечения отмечено снижение КСВ по сравнению с группами радикального лечения за счет подгруппы больных с высоким индексом коморбидности. Этот факт подтверждает гипотезу о более значительном вкладе сопутствующих заболеваний в естественную продолжительность жизни больных старческого возраста по сравнению с РПЖ и подчеркивает необходимость взвешенного принятия решений об оптимальной тактике и сроках начала противоопухолевого лечения.

В клинической практике грань между активным наблюдением и выжидательной тактикой стерта. Как правило, интенсивность наблюдения не соответствует рекомендациям [16]. В течение продолжительных периодов активного наблюдения больные стареют и накапливают коморбидный фон. Это может рассматриваться как показание для перевода пациентов с активного наблюдения, подразумевающего возможность радикального лечения, на выжидательную тактику, предполагающую назначение АДТ в случае симптомного прогрессирования. По данным NPCR, подобное переключение на выжидательную тактику применяется у 48% больных РПЖ группы низкого риска, находящихся под активным наблюдением в Швеции [16]. Однако полный отказ от регулярного мониторинга представляется небезопасным, так как, согласно результатам РКИ SPCG-4 [7,15], это может нанести ущерб ОВ.

Таким образом, выбор тактики лечения метастатического РПЖ у мужчин старческого возраста должен быть индивидуальным и основываться на характеристиках опухолевого процесса, коморбидном фоне и предпочтениях пациентов. Больные с индексом коморбидности Чарльсона < 8 могут рассматриваться как кандидаты для активного наблюдения или немедленного радикального лечения. Больным с более высокой коморбидной нагрузкой, определяющей низкую ожидаемую продолжительность жизни, показана АДТ. Немедленная противоопухолевая терапия рекомендована пациентам с симптомами РПЖ. При бессимптомном течении заболевания лечение может быть отложено. Целесообразно рассмотреть вопрос о переводе пациентов, выбравших активное наблюдение, на выжидательную тактику по мере естественного старения. При обсуждении лечебного подхода необходимо информировать больных об индивидуальных рисках прогрессирования опухолевого процесса и смерти от РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой 2022. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022 (In Russ.)
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144(8):1941–53. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
3. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли* 2023;13(3s2):640–660. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660>.
Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., et al. Practical recommendations for drug treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2023;13(3s2):640–660 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660>
4. NCCN guideline for prostate cancer. Retrieved from <https://www.nccn.org/home>
5. Van Poppel H., Roobol M.J., Chapple C.R., et al. Prostate-specific antigen testing as part of a risk-adapted early detection strategy for prostate cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021. *Eur Urol* 2021;80(6):703–711. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.07.024>
6. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A., et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388(17):1547–1558. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214122>
7. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Garmo H., et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer — 29-year follow-up. *N Engl J Med* 2018;379:2319–2329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807801>
8. Wilt T.J., Brawer M.K., Jones K.M., et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113162>
9. Boyle H.J., Alibhai S., Decoster L., et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer* 2019;116:116–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.031>
10. Akre O., Garmo H., Adolfsson J., et al. Mortality among men with locally advanced prostate cancer managed with noncurative intent: a nationwide study in PCBaSe Sweden. *Eur Urol* 2011;60(3):554–563. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.047>
11. Albertsen P.C., Hanley J.A., Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293(17):2095–2101. <https://doi.org/10.1001/jama.293.17.2095>
12. Bylow K., Mohile S.G., Stadler W. M., Dale W. Does androgen-deprivation therapy accelerate the development of frailty in older men with prostate cancer?: a conceptual review. *Cancer* 2007;110(12):2604–2613. <https://doi.org/10.1002/cncr.23084>
13. Widmark A., Tomic R., Modig H., et al. Prospective randomized trial comparing external beam radiotherapy versus watchful waiting in early prostate cancer (T1b-T2, pN0, grade 1–2, M0). Presented at the 53rd Annual ASTRO Meeting, Miami Beach, FL, October 2–6, 2011
14. Iversen P., Madsen P.O., Corle D.K. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;172:65–72.
15. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M., et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(18):1708–1717. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011967>
16. Van Hemelrijck M., Garmo H., Lindhagen L., et al. Quantifying the transition from active surveillance to watchful waiting among men with very low-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2017;72(4):534–541. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.10.031>

ВКЛАД АВТОРОВ

М.И. Волкова: сбор и анализ данных, написание текста статьи;
И.С. Аль-Акел, Я.В. Гриднева, М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев, С.Г. Варданян, Р.И. Рябинин, В.Н. Галкин: сбор данных, написание текста статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

M. I. Volkova: data collection and analysis, writing the article text;
I. S. Al-Akel, Ya. V. Gridneva, M. Yu. Fedyanin, I. A. Pokataev, S. G. Vardanyan, R. I. Ryabinin, V. N. Galkin: data collection, writing the article text.

ORCID АВТОРОВ

Волкова Мария Игоревна<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>**Аль-Акел Ибрагим Самерович**<https://orcid.org/0000-0002-2855-5767>**Гриднева Яна Владимировна**<https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>**Федянин Михаил Юрьевич**<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>**Покатаев Илья Анатольевич**<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>**Варданын Сергей Гаспарович**<https://orcid.org/0009-0002-2779-0746>**Рябинин Родион Игоревич**<https://orcid.org/0009-0006-2514-4619>**Галкин Всеволод Николаевич**<https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 21.06.2024,
прошла рецензирование 20.02.2025,
принята в печать 10.03.2025.

ORCID OF AUTHORS

Volkova Mariya Igorevna<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>**Al-Akel Ibragim Samerovich**<https://orcid.org/0000-0002-2855-5767>**Gridneva Yana Vladimirovna**<https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>**Fedyanin Mikhail Yurevich**<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>**Pokataev Ilya Anatolevich**<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>**Vardanyan Sergei Gasparovich**<https://orcid.org/0009-0002-2779-0746>**Ryabinin Rodion Igorevich**<https://orcid.org/0009-0006-2514-4619>**Galkin Vsevolod Nikolaevich**<https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

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/10.18027/2224-5057-2025-040>

Особенности содержания VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов в ткани опухоли и крови больных раком эндометрия в зависимости от гистологической структуры

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, Е. И. Сурикова, И. В. Нескубина, Н. Д. Черярина, Т. И. Моисеенко, А. П. Меньшенина, М. А. Рогозин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;

Контакты: Ирина Валерьевна Нескубина neskubina.irina@mail.ru

Актуальность: Серозная (СРЭ) и светлоклеточная карциномы эндометрия (СвРЭ) являются редкими формами рака эндометрия (РЭ) и отличаются агрессивным течением.

Цель: Оценка различий в содержании факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и их растворимых рецепторов (sVEGF-R) в ткани опухолей эндометрия и крови больных различными типами рака эндометрия.

Материалы и методы: Обследована 21 больная СвРЭ: 71,5% с I–II стадией и 28,5% с III–IV стадиями процесса, а также 20 больных СРЭ: 80% — с I–II, 20% — с III–IV стадиями. У всех была опухоль high grade G3. Группу контроля составили пациентки с эндометриодной карциномой G3 (ЭР): 75 с I–II, 25% — с III–IV стадиями. В качестве показателей нормы использовали данные в образцах интактного эндометрия, полученные от пациенток, прооперированных по поводу миомы матки (n = 20) и кровь условно здоровых женщин (n = 20). В 10% гомогенатах образцов опухоли, интактного эндометрия и в образцах крови больных методом ИФА определяли уровень VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, sVEGF-R2. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты: Содержание VEGF-A было выше в образцах опухоли в 1,8–2 раза по сравнению с интактным эндометрием, а в крови — в 3,8–12 раз выше по сравнению с показателями доноров. Содержание VEGF-A в ткани эндометрия у онкологических больных не имело зависимости от гистоструктуры, в крови маркер был значимо выше у пациенток с редкими формами РЭ по сравнению с ЭР. Уровень sVEGF-R1 в крови и опухоли превышал показатели нормы. Соотношение VEGF-A/sVEGF-R1 при ЭР не имело отличий от показателей нормы, тогда как у больных СвРЭ и СРЭ этот показатель в образцах опухоли снижался, а в крови повышался по сравнению с донорами. Содержание VEGF-C в опухоли превышало показатели в интактном эндометрии у всех онкологических больных, но статистически значимо выше при СвРЭ и СРЭ по сравнению с ЭР. Концентрация sVEGF-R2 при редких формах рака в опухоли была снижена. Уровень VEGF-C в крови больных ЭР, СвРЭ и СРЭ был выше показателей здоровых доноров в 1,5–1,6 раза вне зависимости от гистологической структуры рака эндометрия, тогда как sVEGF-R2 не имел достоверных отличий от здоровых доноров.

Заключение: Выраженная активация sVEGF-R1 и ингибирование sVEGF-R2, обнаруженные при СвРЭ и СРЭ дает основание предполагать, что в опухоли при редких гистологических формах рака эндометрия, наряду с процессами ангиогенеза, имеет место васкулогенная мимикрия, вносящая свой вклад в агрессивность этих раков.

Ключевые слова: Рак эндометрия, VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, sVEGF-R2, опухоль, кровь.

Для цитирования: Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И. и соавт. Особенности содержания VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов в ткани опухоли и крови больных раком эндометрия в зависимости от гистологической структуры. Злокачественные опухоли 2025;15(1):46–54. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-040>

Specifics of VEGF-A, VEGF-C and their receptors levels in the tumor and blood of patients with endometrial cancer depending on the histological type

E. M. Frantsiants, V. A. Bandovkina, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, N. D. Cheryarina, T. I. Moiseenko, A. P. Menshenina, M. A. Rogozin

National Medical Research Centre for Oncology; 6314 liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

Contacts: Irina Valerievna Neskubina neskubina.irina@mail.ru

Background: Serous endometrial carcinoma (SEC) and clear cell endometrial carcinoma (CCC) are rare forms of endometrial cancer (EC) characterized by an aggressive clinical course.

Purpose of the study: Evaluation of differences in the content of vascular endothelial growth factors (VEGF) and their soluble receptors (sVEGF-R) in endometrial tumor tissue and blood of patients with various types of EC.

Materials and methods: The study included 21 patients with CCC (71.5% with stage I–II, 28.5% with stage III–IV), as well as 20 patients with SEC (80% with stage I–II, 20% with stage III–IV). All had high grade G3 tumors. The control group included patients with endometrioid endometrial carcinoma G3 (EEC): 75 with stage I–II, 25% with stage III–IV. Samples of intact endometrium obtained from patients who underwent surgical procedures for uterine fibroids (n = 20) and blood samples from conditionally healthy women (n = 20) served as the normal parameters. The levels of VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, and sVEGF-R2 were determined by ELISA in 10% of homogenates of tumor samples, intact endometrium, and blood samples. Statistical processing of the obtained results was performed using the Statistica 10.0 program.

Results: The level of VEGF-A was found to be elevated in tumor samples by 1.8–2 times compared to intact endometrium, and in the blood by 3.8–12 times compared to donor values. The VEGF-A level in the endometrial tissue of cancer patients did not demonstrate a dependence on histology, while in the blood it exhibited a statistically significant increase in patients with rare forms of EC compared to EEC. The sVEGF-R1 levels in the blood and tumor samples were found to exceed standard values, with the highest levels observed in rare forms of EC. The VEGF-A/sVEGF-R1 ratio in EEC did not differ from the normal values, whereas in patients with CCC and SEC, the ratio decreased in tumor samples and increased in the blood compared to donors. The analysis further revealed that the concentration of VEGF-C in the tumor samples was higher than the values observed in the intact endometrium in all cancer patients. However, a statistically significant increase in the level of VEGF-C was observed in CCC and SEC compared to EEC. Conversely, the level of sVEGF-R2 in rare forms of cancer in the tumor was reduced. The level of VEGF-C in the blood of patients with EEC, CCC, and SEC was 1.5–1.6 times higher than that of healthy donors, regardless of the histological structure of endometrial cancer, while sVEGF-R2 did not have reliable differences from healthy donors.

Conclusion: The pronounced activation of sVEGF-R1 and inhibition of sVEGF-R2, as detected in CCC and SEC, suggests that in tumors of rare histological forms of endometrial cancer, along with angiogenesis processes, vasculogenic mimicry occurs, contributing to the aggressiveness of these cancers.

Keywords: Endometrial cancer, VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, sVEGF-R2, tumor, blood.

For citation: Frantsiants E.M., Bandovkina V.A., Surikova E.I., et al. Specifics of VEGF-A, VEGF-C and their receptors levels in the tumor and blood of patients with endometrial cancer depending on the histological type. *Zlokachestvennie opuholi* = Malignant Tumors 2025;15(1):46–54 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-040>

ВВЕДЕНИЕ

Рак эндометрия является наиболее распространённым злокачественным заболеванием женской репродуктивной системы [1]. Помимо установленных прогностических факторов при раке эндометрия, таких как гистологическая степень злокачественности, стадия, глубина инвазии в миометрий и метастазы в тазовых лимфатических узлах, было обнаружено, что ангиогенез также связан с классификацией и прогнозом [2].

Рост опухоли и метастазирование зависят от ангиогенеза, который играет ключевую роль в процессе развития, прогрессирования и регрессии опухоли [3]. Ангиогенез не только обеспечивает опухолевые клетки питательными веществами и кислородом, но и служит каналом, по которому клетки могут выводить отходы жизнедеятельности. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) является наиболее значимым проангиогенным фактором в опухолях, а транскрипция VEGF-A может активироваться гипоксией [4]. Существует множество доказательств того, что доступность кислорода играет решающую роль в регулировании ангиогенеза опухолей. Например, гипоксическая внутриопухолевая среда может способствовать образованию кровеносных сосудов, повышая уровень белка VEGF-A [5]. В условиях гипоксии индуцируемый гипоксией фактор-1 α

(HIF-1 α) перемещается в ядро, где образует гетеродимер с HIF-1 β и связывается с чувствительными к гипоксии элементами различных генов, включая VEGF-A.

Несколько сигнальных путей способствуют такой активности в качестве стимуляторов, действующих синергически с VEGF и рецепторами фактора роста эндотелия сосудов (sVEGF-R). VEGF — это мощный агент, стимулирующий ангиогенез, который действует как специфический митоген для эндотелиальных клеток сосудов через специфические рецепторы на поверхности клеток. И VEGF, и его рецептор экспрессируются на высоком уровне в метастатических карциномах толстой кишки человека и в эндотелиальных клетках, ассоциированных с опухолью, а выработка этих двух белков напрямую коррелирует со степенью васкуляризации опухоли [6]. Согласно распространённой гипотезе, клетки, образующие новую выстилку кровеносных сосудов, которые реагируют на опухолевые цитокины, относятся к примитивным бластам как гемопоэтического, так и эндотелиального происхождения. VEGF-A — это специфический для эндотелиальных клеток фактор роста, который регулирует ангиогенез как в нормальных, так и в патологических условиях [7]. Среди ангиогенных факторов роста VEGF-A играет ключевую роль в пролиферации эндотелиальных клеток и повышенной проницаемости кровеносных сосудов, связанных с опухолью [8].

Хотя VEGF в основном воздействует на эндотелиальные клетки, было показано, что этот фактор оказывает множественное воздействие на другие типы клеток. Существует несколько родственных генов, включая VEGF-B, VEGF-C и фактор роста плаценты (PLGF), однако наибольшее внимание уделяется VEGF-A из-за его ключевой роли в регуляции ангиогенеза во время гомеостаза и при заболеваниях. VEGF необходим для физиологического сосудистого гомеостаза в различных клетках и тканях, также было доказано, что он играет важную роль в молекулярном патогенезе роста и метастазирования опухолей. VEGF-C — это белок, высокая экспрессия которого указывает на повышенную проницаемость сосудов и усиление неоваскуляризации и лимфоангиогенеза [9]. С одной стороны, он может вызывать неоваскуляризацию вокруг раковых клеток, разрушая эндотелиальные клетки, с другой стороны, VEGF-C может способствовать экстравазации фибриногена, повышать проницаемость сосудов и способствовать образованию кровеносных сосудов вокруг раковых клеток, тем самым усиливая их способность к инвазии [10].

В настоящее время отсутствуют данные о роли факторов неоангио- и лимфангиогенеза в агрессивном течении разных форм рака эндометрия (РЭ). Сравнительные исследования исходных характеристик опухолей и связанных с ними различий в прогнозе течения эндометриоидной аденокарциномы и редких неэндометриоидных патологических подтипов РЭ немногочисленны. В частности, Zhang G. и соавторами (2023) было показано ухудшение показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при серозной и светлоклеточной карциномах РЭ, в отличие от смешанного подтипа, что свидетельствует об их негативном влиянии на прогноз [11]. Задачей исследователей является оценка роли ангиогенных факторов в патогенезе различных гистотипов опухолей эндометрия.

Целью исследования явилась оценка различий в содержании факторов роста эндотелия сосудов и их растворимых рецепторов в ткани опухолей эндометрия и крови больных различными типами рака эндометрия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включена 41 пациентка с редкими формами РЭ: светлоклеточного (СвРЭ, $n = 21$) и серозного рака (СРЭ, $n = 20$); все проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону. Среди больных СвРЭ 42,9% ($n = 9$) имели опухоли I стадии, 28,6% ($n = 6$) — II стадии. Среди больных СРЭ 55% ($n = 11$) имели I стадию, 25% ($n = 5$) — II стадию. Распространенный опухолевый процесс (III и IV стадии) отмечен при СРЭ в 20% ($n = 4$), при СвРЭ в 28,5% ($n = 6$). У всех больных степень дифференцировки соответствовала G3. Больные с эндометриоидной карциномой эндометрия (high grade — G3) составили группу контроля. Среди них 60% ($n = 12$) имели опухоли I стадии, 15% ($n = 3$) — II стадии, остальные 25%

больных ($n = 5$) имели распространенный опухолевый процесс (III и IV стадии). В качестве показателей нормы использовали данные в образцах интактного эндометрия, полученные от пациенток, прооперированных по поводу миомы матки ($n = 20$), и кровь условно здоровых женщин ($n = 20$). Средний возраст больных РЭ составил 57 лет, с миомой матки — 55 лет. Возраст менархе во всех группах не отличался. Среднее количество родов и абортов, а также срок наступления менопаузы у больных РЭ и миомой матки существенно не отличались. При анализе коморбидной гинекологической патологии хронический метроррагический синдром выявлен у 40% больных миомой матки, у больных редкими формами РЭ метроррагический синдром встречался менее чем в 10% случаев. Сопутствующий аденомиоз отмечен в 85% случаев при миоме матки, и лишь в 14–15% при РЭ. Ожирением (ИМТ > 30) страдали 14% больных СвРЭ и 20% больных СРЭ, у больных миомой матки сопутствующее ожирение встречалось в 50% случаев. В 10% гомогенатах образцов опухоли матки и интактного эндометрия, а также в образцах крови с использованием стандартных ИФА наборов определяли уровень VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, sVEGF-R2 (Cusabio, Китай). Проводили расчет коэффициентов соотношения показателей VEGF к растворимым рецепторам. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро–Уилка). Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — стандартная ошибка среднего. Сравнение количественных данных в независимых выборках проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса, дальнейшие апостериорные сравнения — с использованием критерия Манна–Уитни с корректировкой уровня значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели факторов роста и их рецепторов в образцах интактного и опухолевого эндометрия, а также в крови больных представлены в таблицах 1 и 2.

Найдено, что уровень VEGF-A в ткани эндометриоидного рака (ЭР), светлоклеточного (СвРЭ) и серозного рака (СРЭ) был выше, чем в ткани интактного эндометрия (ИЭ) в 1,8 раза, 2,0 раза и 1,9 раза соответственно, а уровень sVEGF-R1 в 1,4 раза, 6,7 раза и 4,3 раза соответственно. При этом, уровень свободного VEGF-A, определяемого по соотношению VEGF-A/sVEGF-R1, в ткани ЭР не имел достоверных отличий от ткани ИЭ, тогда как в ткани СвРЭ и СРЭ был снижен в 3,2 раза и 2,3 раза.

Не найдено достоверных отличий в уровне VEGF-A между показателями в ткани опухоли рака эндометрия различной гистологической структуры, в то время как уровень sVEGF-R1 имел выраженные отличия. Так, наименьшее количество определялось в ткани ЭР; в ткани СвРЭ и СРЭ

его уровень был выше показателя при ЭР в 4,8 раза и 3 раза соответственно. Показатель VEGF-A/sVEGF-R1 в ткани ЭР был выше, чем в ткани СвРЭ и СРЭ в 3,9 раза и 2,8 раза.

При сравнении ткани СвРЭ и СРЭ было отмечено только разница в уровне VEGF-R1-в СвРЭ выше в 1,6 раза и в уровне VEGF-A/sVEGF-R1-в СвРЭ ниже в 1,4 раза.

Изучение уровня VEGF-A в крови больных ЭР, СвРЭ и СРЭ показало повышение его относительно такового у здоровых доноров в 3,8 раза, 6,5 раза и 12 раз соответственно. sVEGF-R1 в крови больных ЭР был повышен в 4,4 раза, а при СвРЭ и СРЭ в среднем в 1,6 раза по сравнению с нормой. Уровень VEGF-A/sVEGF-R1 в крови больных ЭР не имел достоверных отличий от показателей доноров, а при СвРЭ и СРЭ был выше в 3,6 раза и 7,5 раза.

При сравнении уровня VEGF-A в крови больных ЭР, СвРЭ и СРЭ оказалось, что он был выше при СвРЭ и СРЭ относительно значений при ЭР в 1,7 раза и 3,1 раза соответственно, а уровень sVEGF-R1-ниже в 2,6 раза и 2,8 раза. Поэтому показатель VEGF-A/sVEGF-R1 в крови больных

СвРЭ и СРЭ был выше значений при ЭР в 4,2 раза и 8,7 раза соответственно.

Далее мы изучили уровень VEGF-C и sVEGF-R2, результаты представлены в таблице 2.

Было установлено, что уровень VEGF-C в ткани эндометриального рака (ЭР), светлоклеточного (СвРЭ) и серозного рака (СРЭ) был выше, чем в ткани интактного эндометрия (ИЭ) в 1,8 раза, 3,3 раза и 3,1 раза соответственно. Относительно ЭР уровень VEGF-C в СвРЭ и СРЭ был выше в среднем в 1,7 раза. Уровень sVEGF-R2 в ткани ЭР не имел достоверных отличий от показателя в интактном эндометрии, а в ткани СвРЭ и СРЭ был снижен в 1,7 раза и 1,5 раза соответственно, как относительно интактной ткани, так и ткани ЭР.

Показатель VEGF-C/sVEGF-R2 в ткани ЭР, СвРЭ и СРЭ был повышен относительно интактного эндометрия в 1,9 раза, 6 раз и 4 раза соответственно, но в ткани ЭР этот показатель был ниже, чем в ткани СвРЭ и СРЭ в 3,2 раза и 2,2 раза.

Изучение уровня VEGF-C в крови больных ЭР, СвРЭ и СРЭ показало повышение его относительно показателей здоровых доноров в 1,5–1,6 раза вне зависимости от

Таблица 1. Содержание VEGF-A, sVEGF-R1 и их соотношение в ткани и крови больных раком эндометрия

Table 1. The content of VEGF-A, sVEGF-R1 and their ratio in the tissue and blood of patients with endometrial cancer

Образцы		VEGF-A	sVEGF-R1	VEGF-A/ sVEGF-R1
Миома матки	Интактный эндометрий (пг/г тк.)	165,6 ± 18,9	9,4 ± 0,83	18,5 ± 2,1
	Кровь (пг/мл)	35,2 ± 3,6	0,7 ± 0,05	52,6 ± 6,6
Эндометриодный рак G3	Опухоль (пг/г тк.)	292,3 ± 32,2 p ¹ = 0,0032	13,3 ± 1,4 p ¹ = 0,0242	22,5 ± 2,0
	Кровь (пг/мл)	134,5 ± 11,6 p ¹ = 0,0000	3,1 ± 0,33 p ¹ = 0,0000	45,4 ± 3,0
Светлоклеточный рак эндометрия	Опухоль (пг/г тк.)	336,2 ± 31,9 p ¹ = 0,0002	63,3 ± 6,9 p ¹ = 0,0000 p ² = 0,0000	5,7 ± 0,65 p ¹ = 0,0000 p ² = 0,0000
	Кровь (пг/мл)	228,3 ± 28,7 p ¹ = 0,0000 p ² = 0,0026	1,2 ± 0,14 p ¹ = 0,0037 p ² = 0,0001	190,1 ± 8,0 p ¹ = 0,0000 p ² = 0,0000
Серозный рак эндометрия G3	Опухоль (пг/г тк.)	317,0 ± 36,6 p ¹ = 0,0017	40,5 ± 5,1 p ¹ = 0,0000 p ² = 0,0000 p ³ = 0,0159	7,9 ± 0,17 p ¹ = 0,0001 p ² = 0,0000 p ³ = 0,0036
	Кровь (пг/мл)	423,6 ± 36,9 p ¹ = 0,0000 p ² = 0,0000 p ³ = 0,0005	1,1 ± 0,12 p ¹ = 0,0072 p ² = 0,0000	394,8 ± 16,1 p ¹ = 0,0000 p ² = 0,0000 p ³ = 0,0000

p¹ — статистически значимо по отношению к показателю в интактной ткани/у здоровых доноров;

p² — статистически значимо по отношению к показателю при эндометриодном раке эндометрия G3;

p³ — статистически значимо по отношению к показателю при светлоклеточном раке эндометрия

Таблица 2. Содержание VEGF-C, sVEGF-R2 и их соотношение в ткани и крови больных раком эндометрия

Table 2. The levels of VEGF-C, sVEGF-R2 and their ratio in the tissue and blood of patients with endometrial cancer

Образцы		VEGF-C	sVEGF-R2	VEGF-C/ sVEGF-R2
Миома матки	Интактный эндометрий (пг/г тк.)	2,4 ± 0,13	1,2 ± 0,13	2,2 ± 0,29
	Кровь (пг/мл)	0,13 ± 0,008	1,7 ± 0,1	0,08 ± 0,006
Эндометриодный рак G3	Опухоль (пг/г тк.)	4,4 ± 0,46 p ¹ = 0,0005	1,2 ± 0,13	4,1 ± 0,59 p ¹ = 0,0117
	Кровь (пг/мл)	0,2 ± 0,02 p ¹ = 0,0210	1,7 ± 0,11	0,13 ± 0,02 p ¹ = 0,0474
Светлоклеточный рак эндометрия	Опухоль (пг/г тк.)	7,8 ± 1,3 p ¹ = 0,0004 p ² = 0,0208	0,7 ± 0,08 p ¹ = 0,0039 p ² = 0,0046	13,2 ± 2,8 p ¹ = 0,0012 p ² = 0,0056
	Кровь (пг/мл)	0,22 ± 0,08 p ¹ = 0,0020	1,4 ± 0,15	0,16 ± 0,007 p ¹ = 0,0000
Серозный рак эндометрия G3	Опухоль (пг/г тк.)	7,5 ± 1,3 p ¹ = 0,0007 p ² = 0,0323	0,8 ± 0,08 p ¹ = 0,0175 p ² = 0,0194	8,9 ± 0,65 p ¹ = 0,0000 p ² = 0,0000
	Кровь (пг/мл)	0,2 ± 0,002 p ¹ = 0,0085	2,0 ± 0,2 p ¹ = 0,0288	0,1 ± 0,004 p ¹ = 0,0140 p ² = 0,0000

p¹ — статистически значимо по отношению к показателю в интактной ткани/у здоровых доноров;

p² — статистически значимо по отношению к показателю при эндометриодном раке эндометрия G3;

p³ — статистически значимо по отношению к показателю при светлоклеточном раке эндометрия.

гистологической структуры рака эндометрия. Уровень sVEGF-R2 в крови всех обследованных больных не имел достоверных отличий от контрольного показателя. Соотношение VEGF-C/sVEGF-R2 в крови больных ЭР и СвРЭ было выше в 1,6 раза и 2 раза соответственно по сравнению с показателями здоровых доноров, только у больных СРЭ данный коэффициент не имел значимых отличий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Открытие VEGF произвело революцию в понимании васкулогенеза и ангиогенеза в процессе развития и физиологического гомеостаза. За короткий промежуток в два десятилетия понимание молекулярных механизмов, с помощью которых VEGF координирует нейрососудистый гомеостаз, стало более глубоким. Также стала очевидной центральная роль VEGF в патогенезе различных видов рака. Изучение молекулярной регуляции VEGF и разработка новых терапевтических методов, нацеленных на VEGF напрямую или косвенно, показывает, как фундаментальные исследования могут способствовать инновациям и внедрению результатов в практику. Считается, что VEGF является самым сильным стимулятором онкологического ангиогенеза [8].

VEGF, выделяемый опухолевыми клетками и окружающей их стромой, стимулирует пролиферацию и выживаемость эндотелиальных клеток, что приводит к образованию новых кровеносных сосудов, которые могут быть структурно аномальными и проницаемыми [12]. mPHK VEGF сверхэкспрессируется в большинстве опухолей человека и коррелирует с инвазивностью, плотностью сосудов, метастазированием, рецидивами и прогнозом. Было разработано несколько стратегий ингибирования сигнального пути VEGF-sVEGFR для лечения рака [13].

Из всех проанализированных белков в цервикально-вагинальных смывах [14] отметили VEGF-A, как единственный, значительно коррелировавший со всеми неблагоприятными характеристиками опухоли, которые оценивали: размер опухоли, степень злокачественности, инвазия в миометрий и статус микросателлитной нестабильности — MMR. Авторы также показали, что уровень VEGF-A значительно выше в опухолях EC с MMRd по сравнению с опухолями EC с MMRp. Интересно, что некоторые исследования колоректального рака также показали, что уровень VEGF-A в опухолях с MMRd т. е. дефицитом репарации мишеней значительно выше, чем в опухолях с микросателлитной стабильностью [3].

Имеются также данные о значении VEGF-C при раке эндометрия. Так, Cai S. и соавторы [15] показали, что частота положительной экспрессии VEGF-C при раке эндометрия составляет 64,47%, что коррелирует со степенью дифференцировки опухоли, стадией по системе FIGO, метастазами в лимфатических узлах и глубиной инвазии в миометрий. Эти данные в целом согласуются с более поздними результатами [16]. Причиной может быть то, что чрезмерная экспрессия VEGF-C способна усиливать стимуляцию ангиогенеза опухоли и изменять проницаемость кровеносных сосудов.

Авторы показали, что частота положительных результатов анализа на VEGF-C у пациентов с разными стадиями рака эндометрия значительно различается. Она выше при метастазировании в лимфатические узлы по сравнению с отсутствием метастазирования, значительно выше при глубокой инфильтрации слоя миометрия по сравнению с поверхностной инфильтрацией слоя миометрия и значительно выше при интерстициальной инфильтрации по сравнению с отсутствием интерстициальной инфильтрации. Это также говорит о том, что положительная экспрессия VEGF-C тесно связана с клинической стадией рака эндометрия и клинкопатологическими особенностями, такими как метастазирование в лимфатические узлы, глубина инвазии в миометрий и интерстициальная инвазия. Кроме того, измерение уровня VEGF-C в сочетании с визуализацией может повысить точность определения стадии рака эндометрия.

Однако мы не встретили работ, в которых указанные факторы роста изучались в ткани серозного и светлоклеточного рака эндометрия. С этих позиций наше исследование представляет интерес. Полученные нами результаты показывают повышенный относительно ткани интактного эндометрия уровень VEGF-A в ткани аденокарциномы эндометрия вне зависимости от гистологических особенностей: не было разницы в содержании эндотелиального фактора роста в ткани опухоли при ЭР, СвРЭ и СРЭ. Это подтверждают имеющиеся данные литературы. Вместе с тем обнаружено, что уровень sVEGF-R1 в ткани опухоли СвРЭ и СРЭ был выше показателя при РЭ.

Уровень VEGF-C был повышен во всех изученных образцах рака эндометрия относительно интактной ткани эндометрия, однако при СвРЭ и СРЭ его содержание было выше, чем при ЭР. Уровень sVEGF-R2, в отличие от sVEGF-R1, был снижен в ткани СвРЭ и СРЭ как относительно интактной ткани, так и относительно ЭР, при котором уровень sVEGF-R2 не имел достоверных отличий от контроля.

Интересно, когда кровь отражает метаболическое состояние опухоли. В крови всех больных нами найдено повышение уровня VEGF-A, особенно выраженное при СвРЭ и СРЭ — в 6,5 раза и 12 раз относительно здоровых доноров и в 1,7 раза и 3,1 раза относительно показателя при ЭР, что может быть использовано как дополнительный дифференциально-диагностический критерий. В то же время, изменение содержания в крови VEGF-C в зависимости от гистологии опухоли не было столь значимо.

Биологические функции VEGF-A реализуются посредством его связывания с двумя рецепторами тирозинкиназы, sVEGF-R1 и sVEGF-R2, которые экспрессируются в эндотелиальных клетках сосудов. VEGF-A играет важную роль в патогенезе опухолей, усиливая пролиферацию и подвижность эндотелиальных клеток [17]. Считается, что VEGF-A может способствовать развитию и прогрессированию опухоли, регулируя пролиферацию и подвижность опухолевых клеток аутокринным способом, а также индуцируя ангиогенез паракринным способом. Степень экспрессии VEGF у онкологических больных в ответ на химиотерапию является одним из маркеров эффективности проводимого лечения [18]. На сегодняшний день

наиболее изученным процессом является активация рецептора 2 (sVEGF-R2) тирозинкиназы VEGF-A в эндотелиальных клетках, которая индуцирует ангиогенез и повышает проницаемость сосудов [19]. В отличие от него, рецептор 1 (sVEGF-R1) частично функционирует как «приманка» для VEGF-A, ослабляя эффекты, опосредованные sVEGF-R2/VEGF-A [20]. Было показано, что экспрессия sVEGF-R1 в некоторых линиях опухолевых клеток способствует их пролиферации в ответ на VEGF [21]. Однако сложности во взаимодействии лигандов и рецепторов и их дифференциальная экспрессия до сих пор препятствовали чёткому пониманию функций sVEGF-R1.

Вместе с тем, известно, что внутриклеточный домен трансмембранного рецептора VEGF-A — sVEGF-R1 обладает тирозинкиназной активностью и играет важную роль в физиологическом ангиогенезе. sVEGF-R1, экспрессируемый клетками гемопоэтического ряда, обладает функциями, не зависящими от ангиогенеза, при злокачественных заболеваниях, позволяя гемопоэтическим предшественникам раковых клеток создавать преметастатические клеточные кластеры и модулировать состав внеклеточного матрикса в метастатической нише, что приводит к усиленному росту опухоли и метастазированию [22].

Как показывают экспериментальные исследования, возможно моделирование факторов запуска неоплазии в зависимости от различных факторов, включающих коморбидную патологию, при этом изменяется и агрессивность течения основного процесса [23]. Очевидно, полученные нами результаты дополняют характеристику серозного и светлоклеточного рака эндометрия, подчеркивая их известную агрессивность и способность к прогрессированию.

В качестве одного из важных способов кровоснабжения в микроокружении опухоли является васкулогенная мимикрия (ВМ). ВМ определяется как канал для проведения жидкости, встроенный во внеклеточный матрикс и независимый от эндотелиальных клеток, сформированный опухолевыми клетками за счёт приобретения ими пластичности для имитации эндотелиальной функции [24,25].

ВМ была обнаружена во многих опухолях, в том числе и прогрессирующем раке эндометрия [26]. VEGFR1 гиперэкспрессируется в субпопуляции ABCB5-позитивных меланома-инициирующих клеток, связанных с васкулоген-

ной мимикрией ВМ. Нокдаун sVEGF-R1 ингибировал ВМ в мышинной ксеномодели [27].

ВМ напоминает эмбриональный васкулогенез и наблюдается при агрессивных формах рака [28]. Примечательно, что активации ВМ при метастатическом раке может способствовать гипоксия посредством эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) и что VEGF, VE-кадгерин, ММП и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) участвуют в ВМ [29]. Сигнальные пути, регулирующие ВМ, активно изучаются, поскольку она усиливает метастазирование рака и повышает уровень смертности онкологических больных. Несмотря на наше понимание сигнальных молекул, участвующих в ВМ, его сложность делает различные антиангиогенные методы лечения неэффективными. Например, введение бевацизумаба вызывало гипоксию в первичных опухолях и аномально усиливали ВМ [30,31]. Этот неожиданный результат мог возникнуть из-за того, что ВМ является независимым и значительно отличающимся механизмом опухолевого ангиогенеза, в котором участвуют опухолевые клетки. Точная роль опухолевых клеток в ВМ изучается. Некоторые данные свидетельствуют о том, что агрессивные опухолевые клетки генетически возвращаются к фенотипу, напоминающему мультипотентные раковые стволовые клетки, и впоследствии способствуют росту опухолевых сосудов, образованию просветов и метастазированию [32]. Другие исследования показывают, что опухолевые клетки, участвующие в ВМ, претерпевают необратимые фенотипические изменения и образуют тонкий слой, похожий на эндотелий, для формирования сосудов [28,29].

Существует мнение, что самой важной характеристикой ВМ является ее подконтрольность сигнальному пути VEGF-A/sVEGF-R1 и отсутствие зависимости от тирозинкиназной активности sVEGF-R2 [33].

Таким образом, выраженная активация sVEGF-R1 и ингибирование sVEGF-R2, обнаруженные нами в ткани СвРЭ и СРЭ, дает основание предполагать, что в ткани опухоли при таких гистологических формах рака эндометрия, наряду с процессами ангиогенеза, имеет место васкулогенная мимикрия, также вносящая свой вклад в агрессивность этих раков. Что касается лимфангиогенеза, этот процесс был активирован во всех образцах опухоли относительно ткани интактного эндометрия и не был особенно значим для какой-либо гистологической формы рака эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fadare O., Parkash V. Pathology of endometrioid and clear cell ovarian carcinoma. *Surg Pathol Clin* 2019;12(2):529–564. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.01.009>
2. Saarelainen S.K., Staff S., Peltonen N., et al. Endoglin, VEGF, and its receptors in predicting metastases in endometrial carcinoma. *Tumour Biol* 2014;35(5):4651–4657. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1609-6>
3. Otto W., Macrae F., Serdzinski J., et al. Microsatellite instability and angiogenesis manifestations in stage IV sporadic colorectal carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(1):e13956. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013956>
4. Mahecha A.M., Wang H. The influence of vascular endothelial growth factor-A and matrix metalloproteinase-2 and -9 in angiogenesis, metastasis, and prognosis of endometrial cancer. *Onco Targets Ther* 2017;10:4617–4624. <https://doi.org/10.2147/OTT.S132558>

5. Shito L., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors: master regulators of cancer progression. *Trends Cancer* 2016;2(12):758–770. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.10.016>
6. De Smedt L., Lemahieu J., Palmans S., et al. Microsatellite instability versus stable colon carcinomas: analysis of tumor heterogeneity, inflammation and angiogenesis. *Br J Cancer* 2015;113(3):500–509. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.213>
7. Ramjiawan R.R., Griffioen A.W., Duda D.G. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? *Angiogenesis* 2017;20(2):185–204. <https://doi.org/10.1007/s10456-017-9552-y>
8. Apte R.S., Chen D.S., Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell* 2019;176(6):1248–1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
9. Oplawski M., Dziobek K., Zmarzly N., et al. Expression profile of VEGF-C, VEGF-D and VEGFR-3 in different stages of endometrial cancer. *Curr Pharm Biotechnol* 2019;20(12):1004–1010. <https://doi.org/10.2174/1389201020666190718164431>
10. Faria S.C., Devine K.E., Rao B., et al. Imaging and staging of endometrial cancer. *Semin Ultrasound CT MR* 2019;40(4):287–294. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2019.04.001>
11. Zhang G., Nie F., Zhao W., et al. Comparison of clinical characteristics and prognosis in endometrial carcinoma with different pathological types: a retrospective population-based study. *World J Surg Oncol* 2023;21(1):357. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03241-0>
12. Ferrara N. Binding to the extracellular matrix and proteolytic processing: two key mechanisms regulating vascular endothelial growth factor action. *Mol Biol Cell* 2010;21(5):687–690. <https://doi.org/10.1091/mbc.e09-07-0590>
13. Ferrara N., Adamis A.P. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(6):385–403. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.17>
14. Harris H.J., Laniewski P., Cui H., et al. Cervicovaginal lavages uncover growth factors as key biomarkers for early diagnosis and prognosis of endometrial cancer. *Mol Biomed* 2024;5(1):55. <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00219-6>
15. Cai S., Zhang Y.X., Han K., Ding Y.Q. Expressions and clinical significance of COX-2, VEGF-C, and EGFR in endometrial carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(1):93–98. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4386-9>
16. Li C., Yu J., Fu Z. Application of CT and MRI combined with VEGF-C and EGFR for staging of endometrial cancer. *Am J Transl Res* 2021;13(6):7164–7171
17. Motwani J., Eccles M.R. Genetic and genomic mechanisms of melanoma development, invasion and metastasis. *Genes (Basel)* 2021;12(10):1543. <https://doi.org/10.3390/genes12101543>
18. Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Ульянова Е.П. и соавт. Динамика изменения экспрессии фактора неовангиогенеза VEGF в биоптатах опухолевой ткани у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта при проведении терапии цетуксимабом и химиотерапии. *Южно-Российский онкологический журнал* 2022;3(4):40–48.
 Lyanova A.A., Vladimirova L.Yu., Ulyanova E.P., et al. Dynamics of changes in the expression of neoangiogenesis factor VEGF in tumor tissue biopsies in patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa during cetuximab therapy and chemotherapy. *South Russian Journal of Cancer* 2022;3(4):40–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-4>
19. Peach C.J., Mignone V.W., Arruda M.A., et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):1264. <https://doi.org/10.3390/ijms19041264>
20. Koch S., Klasson-Welsh L. Vascular endothelial growth factor receptor signaling. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(7):a006502. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006502>
21. Yao J., Wu S., Zhuang G., et al. Expression of functional VEGFR-1 receptor in tumor cells is a major determinant of the efficacy of anti-PlGF antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(28):11590–11595. <https://doi.org/10.1073/pnas.1109029108>
22. Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S., et al. VEGFR1-positive bone marrow hematopoietic progenitor cells initiate a premetastatic niche. *Nature* 2005;438(7069):820–827. <https://doi.org/10.1038/nature04186>
23. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М. и др. Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли. *Российский журнал боли* 2017;54(3–4):17–25.
 Kit O.I., Kotieva I.M., Franzants E.M., et al. Regulation of angiogenesis by growth factors in intact and pathologically altered skin of female mice with malignant melanoma developing on the background of chronic pain. *The Russian Journal of Pain* 2017;54(3–4):17–25 (In Russ.)
24. Mao J.M., Liu J., Guo G., et al. Vasculogenic mimicry of glioblastoma: signaling pathways and potential targets for antiangiogenic therapy. *Biomark Res* 2015;3:8. <https://doi.org/10.1186/s40364-015-0034-3>
25. Donnem T., Hu J., Ferguson M., et al. Vessel co-option in primary human tumors and metastases: an obstacle to effective anti-angiogenic treatment? *Cancer Med* 2013;2(4):427–436. <https://doi.org/10.1002/cam4.105>

26. Yu Z., Zhang Q., Wei S., et al. CD146 + CAFs promote progression of endometrial cancer by inducing angiogenesis and vasculogenic mimicry via IL-10/JAK1/STAT3 pathway. *Cell Commun Signal* 2024;22(1):170. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01550-9>
27. Frank N.Y., Schatton T., Kim S., et al. VEGFR-1 expressed by malignant melanoma-initiating cells is required for tumor growth. *Cancer Res* 2011;71(4):1474–1485. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1660>
28. Shen Y., Quan Q., Wang M., et al. Tumor vasculogenic mimicry formation as an unfavorable prognostic indicator in patients with breast cancer. *Oncotarget* 2017;8(34):56408–56416. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16919>
29. Delgado-Bellido D., Serrano-Saenz S., Fernández-Cortés M., Oliver F.J. Vasculogenic mimicry signaling revisited: focus on non-vascular VE-cadherin. *Mol Cancer* 2017;16(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0631-x>
30. Saravanan S., Vimalraj S., Pavani K., et al. Intussusceptional angiogenesis as a key therapeutic target for cancer treatment. *Life Sci* 2020;252:117670. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117670>
31. Mabeta P., Steenkamp V. The VEGF/VEGFR axis revisited: implications for cancer therapy. *Int J Mol Sci* 2022;23(24):15585. <https://doi.org/10.3390/ijms232415585>
32. Seftor R.E., Hess A.R., Seftor E.A., et al. Tumor cell vasculogenic mimicry: from controversies to therapeutic promise. *Am J Pathol* 2012;181(4):1115–1125. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.07.013>
33. Вартанян А.А. Альтернативное кровоснабжение в костном мозге при онкогематологических заболеваниях. *Клиническая онкогематология* 2014;7(4):491–500.
Vartanyan A.A. Supplemental blood circulation system in hematologic malignancies. *Clin. Oncohematol* 2014;7(4):491–500 (In Russ.).

ВКЛАД АВТОРОВ

- Е.М. Франциянц:** написание текста статьи, концепция и дизайн исследования;
- В.А. Бандовкина, Е.И. Сурикова, И.В. Нескубина, Т.И. Моисеенко:** редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;
- Н.Д. Черярина:** сбор и обработка материалов, статистическая обработка;
- А.П. Меньшенина:** сбор и обработка материалов, редактирование текста статьи;
- М.А. Рогозин:** сбор и обработка материалов, концепция и дизайн исследования.

ORCID АВТОРОВ

- Франциянц Елена Михайловна**
<http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
- Бандовкина Валерия Ахтямовна**
<https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>
- Сурикова Екатерина Игоревна**
<https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>
- Нескубина Ирина Валерьевна**
<https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>
- Черярина Наталья Дмитриевна**
<https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>
- Моисеенко Татьяна Ивановна**
<https://orcid.org/0000-0002-9683-2164>
- Меньшенина Анна Петровна**
<http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>
- Рогозин Марк Андреевич**
<https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHORS' CONTRIBUTION

- E. M. Frantsiyants:** writing the article, concept and design of the study;
- V. A. Bandovkina, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, T. I. Moiseenko:** editing the text of the article, concept and design of the study;
- N. D. Cheryarina:** collection and processing of materials, statistical processing;
- A. P. Menshenina:** collection and processing of materials, editing the text of the article;
- M. A. Rogozin:** collection and processing of materials, concept and design of the study.

ORCID OF AUTHORS

- Frantsiyants Elena Mikhailovna**
<http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
- Bandovkina Valeriya Akhtyamovna**
<https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>
- Surikova Ekaterina Igorevna**
<https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>
- Neskubina Irina Valerevna**
<https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>
- Cheryarina Natalya Dmitrievna**
<https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>
- Moiseenko Tatyana Ivanovna**
<https://orcid.org/0000-0002-9683-2164>
- Menshenina Anna Petrovna**
<http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>
- Rogozin Mark Andreevich**
<https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике (выписка из протокола заседания №22 от 05.09.2023). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статья поступила в редакцию 15.01.2025,
прошла рецензирование 30.01.2025,
принята в печать 19.03.2025.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Compliance with patient rights and principles of

bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee (extract from the minutes of meeting No. 22 dated 09 / 05 / 2023). All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-035>

Тенденции и результаты лечения рака мочевого пузыря за последнее десятилетие

М. В. Беркут¹, А. М. Беляев¹, А. К. Носов^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68; 8;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

Контакты: Мария Владимировна Беркут berkutv91@gmail.com

Введение: Цистэктомия, как в радикальном, так и спасительном режимах, эффективно применяется при уротелиальном раке мочевого пузыря, однако риск послеоперационного рецидива заболевания остается достаточно высоким, что требует поиска новых решений. Цель данного ретроспективного исследования — проанализировать влияние самостоятельного применения БЦЖ-терапии, лучевой терапии (ЛТ), неоадъювантной (НТ) и адъювантной терапии (АТ) при цистэктомии на отдаленные 10-летние онкологические результаты.

Материалы и методы: В ретроспективное одноцентровое когортное исследование были включены результаты хирургического лечения 484 пациентов с подтвержденным диагнозом РМП cTis-4N0–3, которым выполнена цистэктомия в период с 2012 по 2021 годы. Финальный анализ включил 455 случаев, медиана возраста пациентов составила 65 лет, большинство были мужчины (82,6%). Предшествующая самостоятельная ЛТ проводилась у 6,4% больных, БЦЖ-терапия — у 5,9%, НТ — у 23,5%, АТ — у 49 (10,8%). Протокол исследования был утвержден комитетом по биомедицинской этике (№32/355 от 23.12.2020).

Результаты: Частота назначения НТ выросла за 10-летний период наблюдения с 7,1% до 58,3% случаев ($p < 0,001$), частота АТ за указанный период времени без значимой динамики: с 10,7% случаев в 2012 году до 18,3% в 2021 году ($p = 0,415$). Только 6 (1,3%) пациентов в возрасте > 75 лет смогли получить НТ. При анализе факторов рецидива РМП наиболее значимым оказался факт проведения самостоятельной ЛТ: ОР 2,84 (95% ДИ: 1,70–4,70; $p < 0,001$). Наибольшая частота рецидивов заболевания после цистэктомии отмечена среди пациентов с мышечно-инвазивным РМП после БЦЖ/ЛТ-терапии, которая составила 58,1% (18/31), для них отмечена наименьшая медиана безрецидивной выживаемости — 6,3 месяца (95% ДИ: 3,9–16,8). При этом риск рецидива РМП в данной подгруппе пациентов был в 2,5 раза выше (ОР 2,5; 95% ДИ: 1,5–4,2; $p < 0,001$).

Выводы: При многофакторном анализе предшествующая самостоятельная ЛТ оказалась негативным фактором риска, значимо увеличивающим риск повторного рецидива РМП после цистэктомии, что подчеркивает необходимость осторожного подхода к выбору терапии для таких пациентов.

Ключевые слова: радикальная цистэктомия, неоадъювантная терапия, лучевая терапия, спасительная цистэктомия, выживаемость.

Для цитирования: Беркут М.В., Беляев А.М., Носов А.К. Тенденции и результаты лечения рака мочевого пузыря за последнее десятилетие. Злокачественные опухоли 2025;15(1):55–67. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-035>

Trends and outcomes of bladder cancer treatment over the past decade

M. V. Berkut¹, A. M. Belyaev¹, A. K. Nosov^{1,2}

¹ N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

² Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Maria Vladimirovna Berkut berkutv91@gmail.com

Background: Radical cystectomy (RC) is effectively used for urothelial bladder cancer, however, the risk of recurrence remains high necessitating the search for the new treatment approaches. The aim of this study is to analyze the impact of pre- and postoperative treatments on 10-year overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS), and recurrence-free survival (RFS) in patients diagnosed with bladder cancer (BC).

Materials and methods: This retrospective single-center cohort study included the surgical treatment outcomes of 484 patients with confirmed BC diagnosis (cTis-4N0–3) who underwent cystectomy between 2012 and 2021. The final analysis included 455 cases, with a median age of 65 years, and the majority being male (82.6%). Prior radiation therapy (RT) was administered to 6.4% of patients, BCG therapy to 5.9%, and neoadjuvant therapy

(NT) to 23.5 %. Among postoperative treatments, only adjuvant systemic therapy (AT) in 49 patients (10.8 %) was considered. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee (No. 32 / 355, dated December 23, 2020).

Results: Three key trends were identified over the past 10 years. First, the number of NT prescriptions increased by more than 50 %, mainly due to platinum-based regimens and immuno-oncological agents; however, such regimens were rarely used in patients over 75 years old. Second, prior definitive RT was found to be a significant risk factor for recurrence (OR 2.84, $p < 0.001$), while NT and AT did not impact survival due to the limited number of cases. Third, surgical treatment after RT was not limited to laparoscopic access and did not lead to an increase in positive surgical margins (detected in only one case, 3.4 %).

Conclusions: Our study revealed that definitive radiation therapy negatively affects oncological outcomes and increases the risk of recurrence after radical cystectomy, emphasizing the need for a cautious approach when selecting treatment for such patients.

Keywords: radical cystectomy, neoadjuvant therapy, definitive therapy, salvage cystectomy, survival

For citation: Berkut M.V., Belyaev A.M., Nosov A.K. Trends and outcomes of bladder cancer treatment over the past decade. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(1):55–67 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-035>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, радикальная цистэктомия (РЦЭ) с тазовой лимфаденэктомией является основным и наиболее эффективным методом лечения локализованного мышечно-инвазивного (МИРМП) или рецидивирующего мышечно-неинвазивного уротелиального рака мочевого пузыря (МНИРМП) [1]. По результатам нескольких исследований была продемонстрирована 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) на уровне 60–70 % и 10-летняя БРВ на уровне 60 % у пациентов, перенесших РЦЭ [2–5]. Однако, несмотря на значительный объем хирургического вмешательства, примерно у 50 % пациентов в ближайшем периоде наблюдения развивается рецидив заболевания в отдаленных органах из-за наличия микрометастазов, что способствует поиску оптимального комбинированного лечения до сих пор [2,6].

Системная терапия играет ключевую роль в сочетании с радикальным хирургическим лечением для снижения частоты рецидивирования. Для улучшения показателей выживаемости и достижения объективного патоморфологического ответа на терапию с конца 1980-х годов постепенно внедряется неoadъювантная химиотерапия (НТ) с цисплатин-содержащими схемами лечения [2,7,8]. В недавнем мета-анализе 17 исследований, сравнивавших эффективность добавления НТ с эффективностью только РЦЭ, предоперационная терапия значительно улучшила показатели общей выживаемости (ОВ) (отношение рисков, $OR = 0,82$) [9]. В частности, добавление НТ дало абсолютную выгоду для ОВ около 5–10 %, с относительным снижением риска смерти на 16–33 % по сравнению с только хирургическим лечением.

Тем не менее, по-прежнему остаётся высокий процент больных, которые первично не подходят для назначения платиносодержащей химиотерапии, а также не ясна картина применения химиотерапии при редких гистологических подтипах РМП [10], что создаёт ограничения для

широкого применения данного варианта лечения. В то же время результаты исследований, связанных с применением иммунотерапии, как отдельно, так и в сочетании с химиотерапией, являются многообещающими, демонстрируя достижение полного патоморфологического ответа в 42–46 % случаев. Однако этот метод пока также не получил широкого распространения в повседневной практике и не включён в ведущие клинические рекомендации ввиду отсутствия убедительных данных исследований III фазы [11–13].

Предоперационная лучевая терапия (ЛТ) с суммарной очаговой дозой 20–45 Гр может быть рекомендована пациентам с МИРМП для снижения степени инвазии опухоли и предотвращения развития местного рецидива после хирургического вмешательства [1]. Однако практическое применение данного метода не получило широкого распространения, в том числе из-за отсутствия значимого влияния на выживаемость и высокую частоту локальных рецидивов. Опубликованные по этой теме 6 рандомизированных исследований были проведены более 30 лет назад [14]. Часть из них включала пациентов с плоскоклеточной дифференцировкой опухоли или не учитывала факт проведения лекарственной терапии, что в совокупности также создаёт значительные ограничения для применения данного метода лечения. В то же время, согласно действующим рекомендациям, ЛТ необходимо рассматривать только как компонент химиолучевой терапии для пациентов с МИРМП с тяжелым соматическим статусом и противопоказаниями для цистэктомии [1].

Кроме того, на практике мы сталкиваемся с больными, которым ранее уже был проведен самостоятельный курс дистанционной ЛТ, и цистэктомия рассматривается уже как вариант «условно-радикального» или даже спасительного лечения [15]. Однако число работ, изучающих вопрос целесообразности и безопасности спасительной цистэктомии после органосохраняющего лечения у больных МИРМП, крайне ограничено. Наибольший опыт в проведении спасительной цистэктомии отражен в работе

Волковой М.И. и соавт. ($n = 66$), где отмечено снижение риска повторного рецидива РМП после спасительных операций в сравнении с радикальной цистэктомией, выполненной без предшествующего лечения (30,6% против 48,4% соответственно, $p = 0,031$). Важным выводом работы является факт продления жизни с сопоставимым уровнем ее качества у пациентов после неудачной попытки органосохраняющего лечения за счет ликвидации клинических проявлений опухоли мочевого пузыря и его лучевого повреждения [16].

Тем не менее, сравнительные анализы более продолжительного наблюдения за пациентами, в том числе с учетом возрастающего интереса к применению платиносодержащей НТ, остаются ограниченными. Целью данной ретроспективной работы было оценить влияние самостоятельного применения БЦЖ-терапии, лучевой терапии, неоадьювантной и адьювантной терапии и цистэктомии на отдаленные показатели 10-летней общей, опухолевоспецифической и безрецидивной выживаемости после цистэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели в ретроспективный анализ были включены результаты хирургического лечения больных раком мочевого пузыря, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с января 2012 по декабрь 2021 года (10 лет). Всего было произведено 484 хирургических вмешательства в объеме радикальной цистэктомии (открытые и лапароскопические операции) за указанный период времени. Из них 29 случаев были исключены из дальнейшего анализа ввиду отсутствия полноты представленных данных. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ №32/355 от 23.12.2020 г.

Клиническая и патоморфологическая стадии определялись в соответствии с международным стадированием по системе AJCC, 8 версия. У всех 455 пациентов выполнена оценка 10-летней общей выживаемости (временной промежуток от момента РЦЭ до смерти пациента от любой причины), опухоль-специфической (временной промежуток от момента РЦЭ до смерти пациента от прогрессии рака мочевого пузыря) и безрецидивной выживаемости (временной промежуток от момента РЦЭ до развития локального рецидива РМП или отдаленного метастазирования). Варианты хирургического доступа, а также показатели выживаемости были рассмотрены в предшествующей работе [17].

В этом анализе оценивалась частота вариантов предшествующего лечения — БЦЖ-терапии и ЛТ, которые рассмотрены именно с позиции самостоятельно проводимого лечения, а не как компонент комбинированного. В частности, дистанционная ЛТ применялась с органосохраняющей целью при быстро рецидивирующих или обширных опухолях, при которых невозможна ТУР или был отказ

пациента от цистэктомии, при высоком риске прогрессии, а также в случае рецидивов после БЦЖ-терапии. Неоадьювантная и адьювантная терапия рассматривались, как компоненты комбинированного лечения в сочетании с цистэктомией.

Показаниями для проведения хирургического лечения после курса ЛТ были следующие клинические ситуации: микроцистис, интермиттирующая макрогематурия, рецидив рака мочевого пузыря, при этом дополнительно рассчитывалась медиана времени от проведения ЛТ до момента спасительной цистэктомии.

Финальному анализу данных были подвергнуты 455 случаев РЦЭ (табл. 1). Медиана возраста составила 65 лет (58–70), при этом подавляющее большинство пациентов были мужского пола — 376 (82,6%). Среди всех пациентов курильщиков было менее половины — 206 человек (45,3%). Среди вариантов предшествующей терапии было выявлено 29 (6,4%) случаев ЛТ и 27 (5,9%) случаев внутрипузырной БЦЖ-терапии. Дистанционная ЛТ проводилась при следующих клинических стадиях РМП: 5 случаев (1,2%) при I стадии, 12 (41,4%) при II стадии РМП, при IIIA — 9 пациентов (31,0%) и при IVA–IVB — 3 случая (10,3%), различия были статистически не значимыми ($p = 0,501$).

Дополнительно был проведен подгрупповой анализ в зависимости от степени инвазии опухолевого процесса (МНИРМП и МИРМП), а также от факта проведенного предшествующего лечения: первичный (п-) РМП (без предшествующей БЦЖ-терапии и/или ЛТ), вторичный (в-) РМП (после предшествующей БЦЖ-терапии и/или ЛТ). Таким образом дополнительно были сформированы для анализа четыре подгруппы: п-МНИРМП, в-МНИРМП, п-МИРМП и в-МИРМП.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.4.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ — $Q3$). Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана–Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными.

Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том,

что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Неoadъювантная лекарственная терапия перед цистэктомией проводилась менее чем у четверти пациентов — 107 (23,5%) случаев. Основной схемой лекарственного лечения

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 455)
Table 1. General characteristics of patients included in the study (n = 455)

Параметр		Результат	95% ДИ/Q ₁ –Q ₃
Возраст, медиана (лет)		65,00	58,00–70,00
ИМТ, медиана		26,15	23,80–29,34
Пол	Мужской, абс. (%)	376 (82,6)	78,8–86,0
	Женский, абс. (%)	79 (17,4)	14,0–21,2
Статус курения, абс. (%)		206 (45,3)	40,6–50,0
Время от постановки диагноза до радикального лечения, Ме, месяцев		3,15	1,56–6,47
Неoadъювантная терапия проведена, абс. (%)		107 (23,5)	19,7–27,7
Адъювантная терапия, абс. (%)		49 (10,8)	8,1–14,0
Клиническая стадия AJCC8, абс. (%)	0A	4 (0,9)	0,2–2,2
	0IS	15 (3,3)	1,9–5,4
	I	60 (13,2)	10,2–16,6
	II	167 (36,7)	32,3–41,3
	IIIA	159 (34,9)	30,6–39,5
	IIIB	28 (6,2)	4,1–8,8
	IVA	13 (2,9)	1,5–4,8
	IVB	9 (2,0)	0,9–3,7
Патоморфологическая стадия AJCC8, абс. (%)	0–I	111 (24,4)	20,5–28,6
	II	100 (22,0)	18,3–26,1
	IIIA	141 (31,0)	26,8–35,5
	IIIB	53 (11,6)	8,8–15,0
	IVA	38 (8,4)	6,0–11,3
	IVB	12 (2,6)	1,4–4,6
Изменение стадии, абс. (%)	Стадия не изменилась	209 (45,9)	41,3–50,6
	Повышение стадии	159 (34,9)	30,6–39,5
	Понижение стадии	87 (19,1)	15,6–23,0
Хирургический доступ, абс. (%)			
Лапароскопический		408 (89,7)	86,5–92,3
Лапаротомный		47 (10,3)	7,7–13,5
Варианты уродеривации, абс. (%)			
Гетеротопическая		388 (85,3)	81,7–88,4
Ортотопическая		39 (8,6)	6,2–11,5
Нефро-/кутанеостомы		28 (6,2)	4,1–8,8
Общее число удаленных лимфоузлов, среднее, шт		20,00	12,00–28,00
Поражение регионарных лимфоузлов, абс. (%)		118 (25,9)	22,0–30,2
Объем лимфаденэктомии, абс. (%)	Ограниченная	87 (19,1)	15,6–23,0
	Стандартная	158 (34,7)	30,4–39,3
	Расширенная	210 (46,2)	41,5–50,9
Положительный хирургический край ¹ , абс. (%)		29 (6,4)	4,3–9,0
Инцидентальный рак простаты, абс. (%)		121 (26,6)	22,6–30,9

¹ Положительный хирургический край в зоне проксимальной части уретры.

было сочетание гемцитабина с цисплатином или карбоплатином у 90 пациентов (19,8%); у 9 (2,0%) пациентов была назначена терапия с применением винбластина, метотрексата, цисплатина и/или доксорубицина, а в 8 (1,8%) случаях применялась терапия с ингибиторами контрольных иммунных точек в рамках клинических исследований. Частота назначения НТ

выросла за 10-летний период наблюдения с 2 (7,1%) случаев в 2012 году до 35 (58,3%) случаев в 2021 году ($p < 0,001$). При этом появление новых лекарственных схем с ингибиторами контрольных точек отмечено только в 2021 году (рис. 1А).

Послеоперационная лекарственная терапия была проведена у 49 (10,8%) пациентов. При анализе адъю-

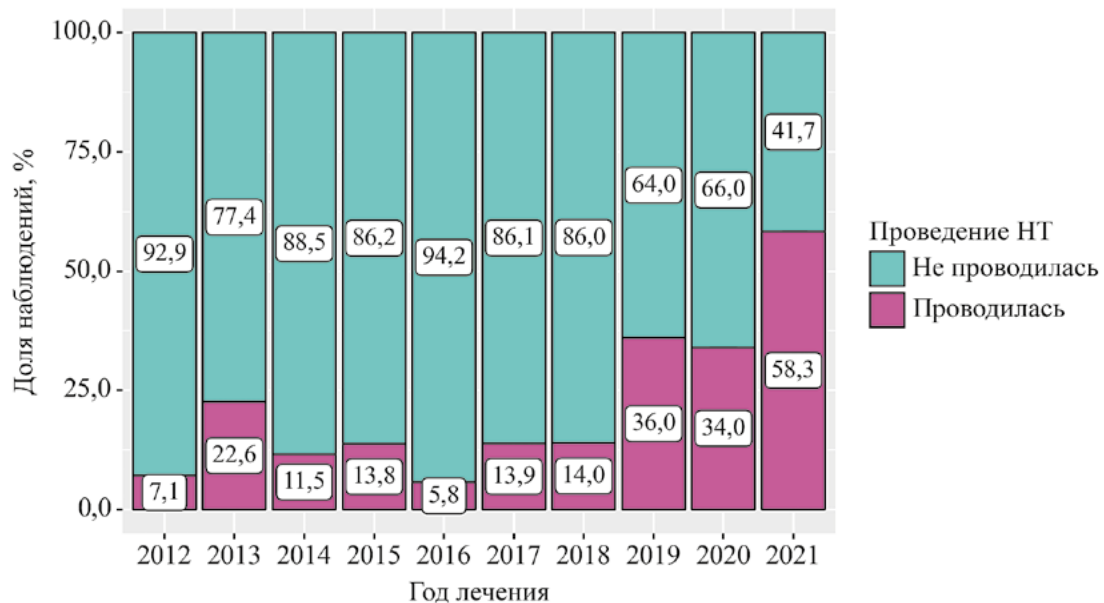


Рисунок 1А. Тенденции в проведении неадьювантной лекарственной терапии с течением времени ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)

Figure 1A. Trends in neoadjuvant drug therapy over time ($p < 0.001$) (method used: Pearson chi-square)

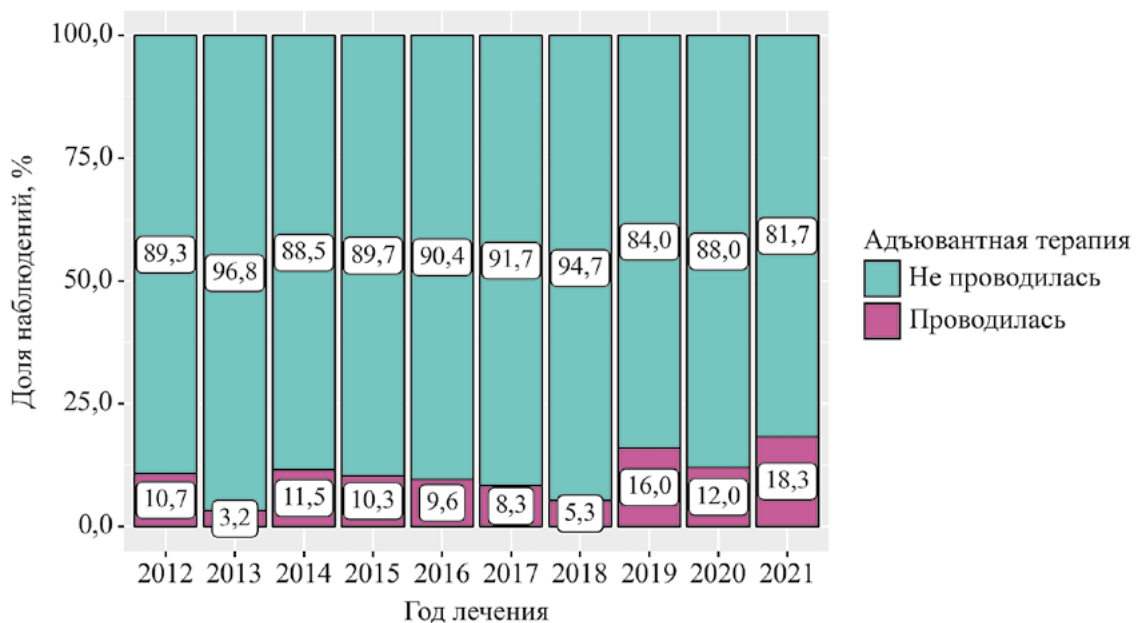


Рисунок 1В. Тенденции в проведении адьювантной лекарственной терапии с течением времени ($p = 0,415$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)

Figure 1B. Trends in adjuvant drug therapy over time ($p = 0.415$) (method used: Pearson chi-square)

вантной терапии в зависимости от года её проведения статистически значимых различий не выявлено (рис. 1B). Так, частота назначения АТ в 2012 году составила 3 (10,7%) случая, а в 2021 году в связи с относительным ростом назначения послеоперационного лечения — 11 (18,3%) случаев ($p = 0,415$). В большинстве ситуаций пациентам была назначена платиносодержащая химиотерапия — 37 (8,1%) случаев, а с 2017 по 2021 год 12 (2,6%) пациентов получили иммунотерапию в рамках клинических исследований.

При анализе периоперационной терапии в зависимости от возраста пациентов (до 59 лет, 60–74 года и старше 75 лет) установлена следующая зависимость: в основном НТ проводилась пациентам младше 75 лет ($p = 0,010$), при этом только 6 (1,3%) пациентов > 75 лет смогли получить предоперационную лекарственную терапию; в отношении назначения адъювантной терапии в зависимости от возрастной группы значимых различий ($p = 0,112$) установлено не было (рис. 1C, 1D).

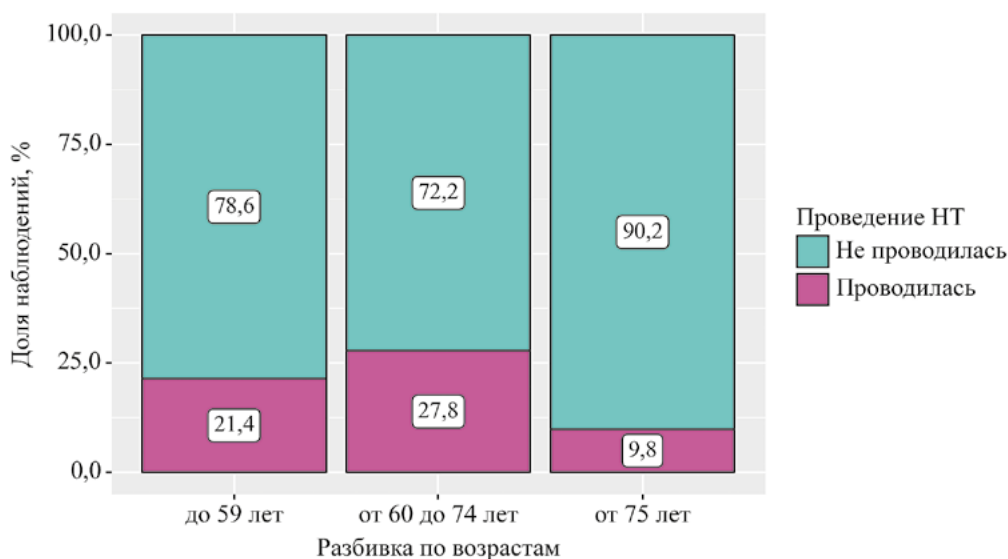


Рисунок 1C. Тенденции в проведении неoadъювантной лекарственной терапии за период 2012–2021 гг. ($p = 0,010$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)

Figure 1C. Trends in neoadjuvant drug therapy for the period 2012–2021 ($p = 0.010$) (method used: Pearson chi-square)

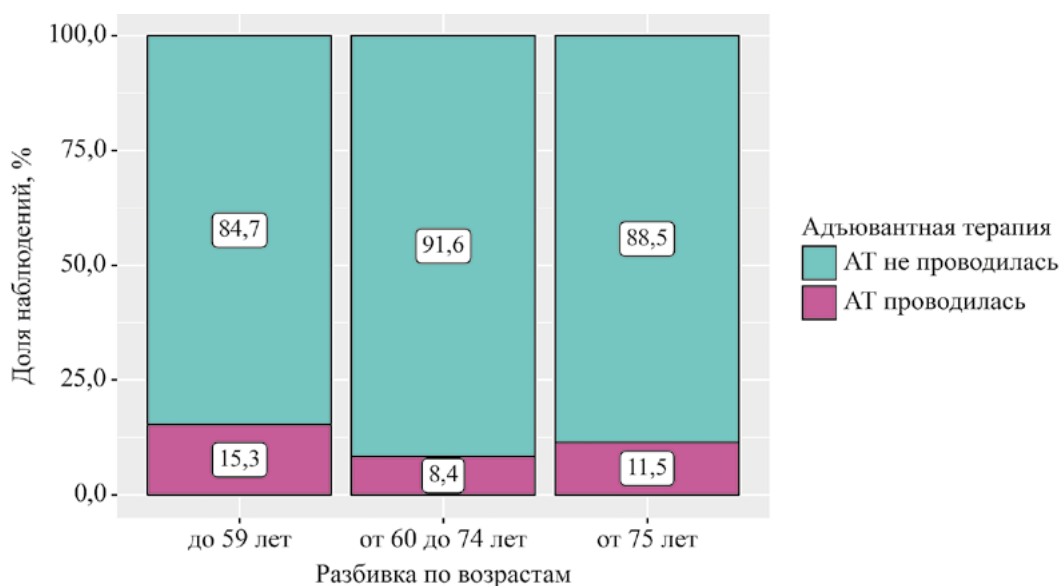


Рисунок 1D. Тенденции в проведении адъювантной лекарственной терапии за период 2012–2021 гг. ($p = 0,112$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)

Figure 1D. Trends in adjuvant drug therapy from 2012 to 2021 ($p = 0.112$) (method used: Pearson chi-square)

При подгрупповом анализе в зависимости от степени инвазии и предшествующего лечения установлено следующее распределение больных: в группу п-МНИРМП — 57 пациентов (12,5%), в-МНИРМП — 22 пациента (4,8%), при этом 18 из них были после предшествующей БЦЖ-терапии и 5 пациентов — после дистанционной ЛТ, проведенной по поводу субтотального поражения УР стенок мочевого пузыря; подавляющее большинство больных были отнесены в группу п-МИРМП — 345 случаев (75,8%). Еще 31 пациент (6,8%) отнесен к группе в-МИРМП, из их 9 получали БЦЖ-терапию по поводу неинвазивного процесса с последующей прогрессией заболевания и еще 24 пациента получали ЛТ (табл. 2).

В отношении НТ установлены следующие особенности: во всех группах проводилась предоперационная лекарственная терапия, частота назначения которой колебалась от 13,6% до 25,5% ($p = 0,336$). Стоит отметить, что 17,5% (10/57) из больных первичным НМИРМП также получили курс неoadъювантного лечения, однако в основном это были пациенты с п-МИРМП (88/345). Частота назначения АТ варьировала от 3,5% до 12,5% между подгруппами ($p = 0,166$).

В анализе установлено, что наибольшая частота рецидивов РМП отмечена среди пациентов с в-МИРМП — 58,1% (18/31), для которых отмечена наименьшая медиана БРВ — 6,3 месяца (95% ДИ: 3,9–16,8). При этом риск рецидива РМП в подгруппе пациентов с в-МИРМП был

в 2,5 раза выше (ОР 2,5; 95% ДИ: 1,5–4,2; $p < 0,001$). По продолжительности ОВ группы также различались (log rank $p = 0,029$): наименьшая медиана ОВ установлена для группы в-МИРМП — 23,11 месяцев (95% ДИ: 16,5–68,8), в то время как для остальных подгрупп она превышала 95 месяцев. В отношении ОСВ также установлены достоверные различия между группами (log rank $p = 0,042$): наименьшая медиана ОСВ выживаемости отмечена в группе в-МИРМП — 24,6 месяцев (95% ДИ: 18,7-NA). При этом риск смерти от прогрессии РМП был также выше именно для этой подгруппы больных — ОР 2,1 (95% ДИ: 1,1–4,1; $p = 0,030$).

Выполнен факторный анализ влияния вариантов предшествующей терапии (БЦЖ-терапия, ЛТ), неoadъювантного и адъювантного лечения на показатели выживаемости (рис. 2А–С). Для продолжительности ОВ не выявлено факторов, статистически значимо влияющих на общую летальность ($p = 0,14$). В отношении ОСВ наиболее значимым фактором, оказавшим влияние на риск летального исхода, связанного с прогрессией РМП, оказался факт проведения ЛТ в анамнезе заболевания: ОР 0,62 (95% ДИ: 0,38–1,00; $p = 0,049$), однако с пограничным уровнем достоверности. При анализе факторов рецидива РМП наиболее значимым фактором риска также оказалась предшествующая самостоятельная ЛТ: ОР 2,84 (95% ДИ: 1,70–4,70; $p < 0,001$). Проведение неoadъювантной или адъювантной лекарственной терапии не повлияло на изменение риска летального исхода или рецидива заболевания.

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от варианта предшествующего лечения (n = 455)

Table 2. Characteristics of patients depending on the type of previous treatment (n = 455)

Показатель	п-МНИРМП	в-МНИРМП	п-МИРМП	в-МИРМП	p
Распределение, n (%)	57 (12,5)	22 (4,8)	345 (75,8)	31 (6,8)	-
Предшествующая БЦЖ терапия, абс. (%)	0 (0,0)	18 (81,8)	0 (0,0)	9 (29,0)	< 0,001
Предшествующая лучевая терапия, абс. (%)	0 (0,0)	5 (22,7)	0 (0,0)	24 (77,4)	< 0,001
Неoadъювантная терапия, абс. (%)	10 (17,5)	3 (13,6)	88 (25,5)	6 (19,4)	0,336
Адъювантная терапия, абс. (%)	2 (3,5)	1 (4,5)	43 (12,5)	3 (9,7)	0,166
pN+, абс. (%)	7 (12,3)	2 (9,1)	101 (29,3)	9 (29,0)	0,012 ²
Стадия заболевания pT0–1, абс. (%)	34 (59,6)	14 (63,6)	60 (17,4)	3 (9,7)	< 0,001
Общая частота рецидива заболевания, абс. (%)	14 (24,6)	5 (22,7)	100 (29,0)	18 (58,1)	0,004 ¹
Медиана БРВ, (95% ДИ), месяцев	88,2 (66,2-NA) ОР 0,26 (0,13–0,53; $p < 0,001$)	100,0 (11,5-NA) ОР 0,27 (0,10–0,72; $p = 0,009$)	88,8 (57,7-NA) ОР 0,40 (0,10–0,72; $p < 0,001$)	6,3 (3,9–16,8) ОР 2,5 (1,5–4,2; $p < 0,001$)	Log rank < 0,001
Медиана ОВ (95% ДИ), месяцев	95,0 (95,0-NA) ОР 0,32 (0,14–0,75; $p = 0,008$)	NA (47,3-NA) ОР 0,28 (0,08–1,00; $p = 0,05$)	120,3 (88,9-NA)	23,11 (16,5–68,8)	Log rank $p = 0,029$
Медиана ОСВ, (95% ДИ), месяцев	95,1 (95,1-NA)	NA (NA-NA) ОР 0,37 (0,1–1,3; $p = 0,129$)	NA (NA-NA) ОР 0,47 (0,24–0,93; $p = 0,030$)	24,6 (18,7-NA) ОР 2,1 (1,1–4,1; $p = 0,030$)	Log rank $p = 0,042$

¹ п-МИРМП — в-МИРМП $p = 0,005$; в-МИРМП — в-МНИРМП $p = 0,042$;

² п-МИРМП — п-МНИРМП $p = 0,044$;

³ NA — не достигнуто

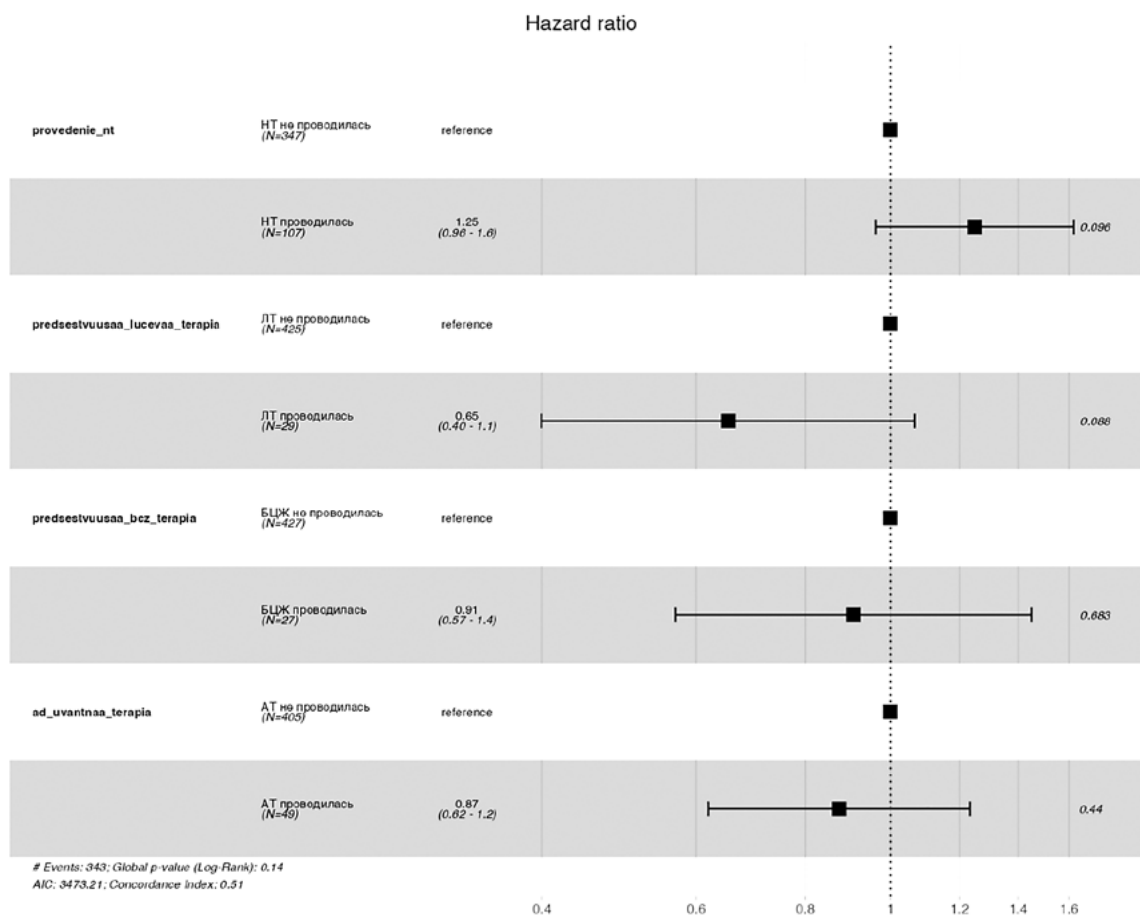


Рисунок 2А. Многофакторный анализ влияния вариантов неoadъювантного или адъювантного лечения на онкологические показатели: зависимость показателей ОВ (статистически значимый фактор общей летальности не выявлен)

Figure 2A. Multivariate analysis of the impact of neoadjuvant or adjuvant treatment options on oncological parameters: dependence of OS parameters (no statistically significant factor of overall mortality was identified)

При этом медиана времени от проведения курса дистанционной ЛТ по поводу РМП до момента цистэктомии составила 19,41 месяцев (95% ДИ: 11,31–25,84), что значительно меньше, чем любые онкологические показатели для подгруппы пациентов без ЛТ (табл. 2). Что касается особенностей хирургического лечения в случае предшествующей ЛТ, то в нашем центре в подавляющем большинстве случаев лечение проводилось с применением минимально-инвазивного доступа 89,7% (26/29 случаев, $p=0,998$), при этом значимых отличий по продолжительности операции ($p=0,063$) или объему кровопотери ($p=0,202$) установлено не было. В отношении вариантов уродеривации, в 24 случаях (82,8%) предпочтение было отдано гетеротопической уродеривации, и 5 (17,2%) операций были завершены наложением нефростомических дренажей. Ортопическая уродеривации не выполнялась ни в одном случае ($p=0,012$).

При сопоставлении патоморфологических показателей, выявлен был только 1 случай (3,4%) положительного хирургического края в данной подгруппе пациентов ($p=0,505$). При этом частота изменения патоморфологической стадии в сторону повышения в группе пациентов с предшествую-

щей ЛТ была несколько выше: 13 случаев (44,8%) против 146 (34,3%) без ЛТ ($p=0,409$). Частота выявления стадии заболевания pT0–1 значимо варьировала между группами ($p<0,001$), что подробно представлено в таблице 2. Важно отметить, что в подгруппе в-МИРМП после предшествующей ЛТ выявлено всего 2 (6,4%) случая стадии уpT0 и 1 (3,2%) случай стадии уpT1. В подгруппе пациентов с в-МНИРМП ни одного случая уpT0 не установлено и выявлено только 2 (9,0%) случая со стадией уpT0 после предшествующей ЛТ. Для сравнения: частота выявления стадии pT0–1 в группе п-МНИРМП составила 14 (63,6%), а в группе п-МИРМП — 60 (17,4%) случаев (из которых уpT0 после НТ составила всего 24 случая — 7,0%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря входит в десятку наиболее распространенных злокачественных опухолей, где на его долю приходится около 3% всех впервые выявленных случаев и 2% всех смертей от рака в мире [18]. По данным иссле-

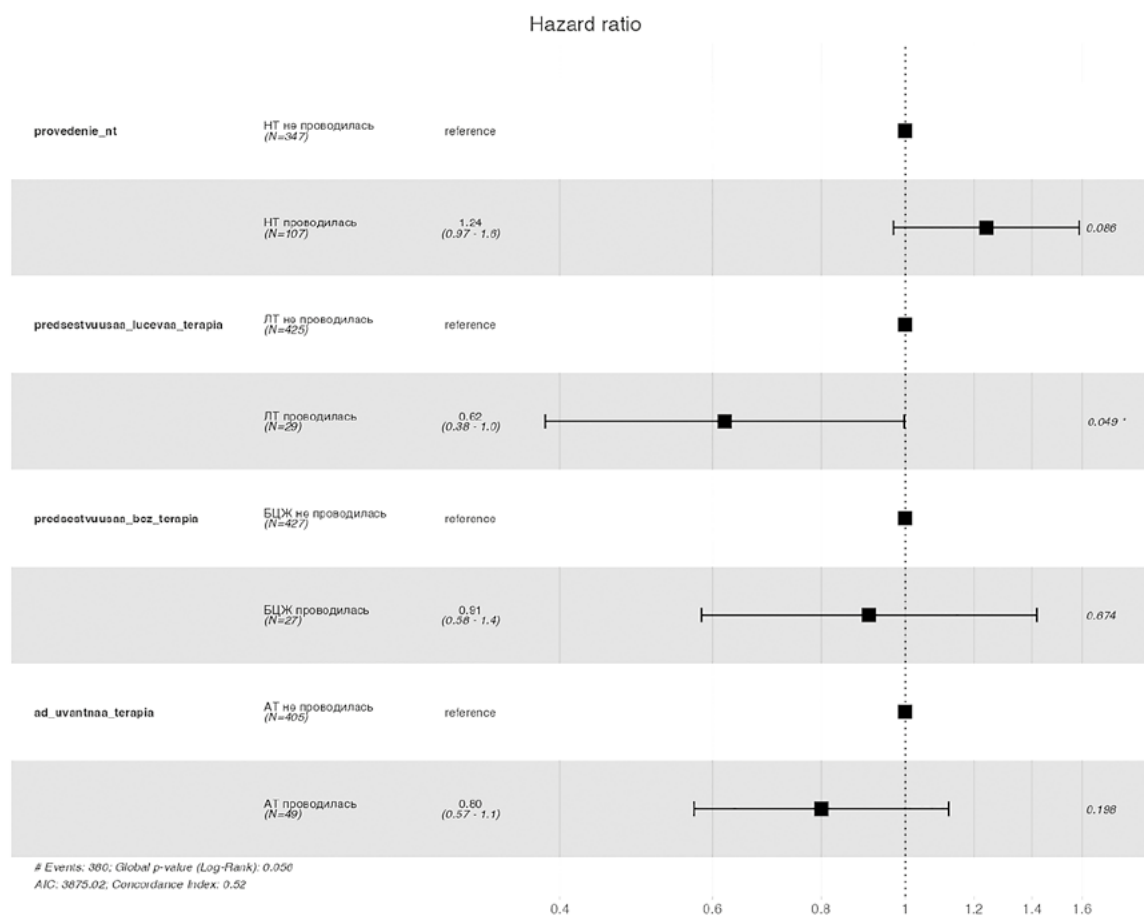


Рисунок 2В. Многофакторный анализ влияния вариантов неадъювантного или адъювантного лечения на онкологические показатели: зависимость показателей ОСВ (статистически значимый фактор опухоль-специфической выживаемости не выявлен)

Figure 2B. Multivariate analysis of the impact of neoadjuvant or adjuvant treatment options on oncological parameters: dependence of OS parameters (no statistically significant factor of disease-specific survival was identified)

дований Национальных институтов здравоохранения, в 2000-х годах РМП долгое время оставался малоизученной и недофинансированной областью здравоохранения. Это способствовало ограниченному пониманию биологии опухоли мочевого пузыря и в конечном итоге привело к недостаточному прогрессу в его лечении [19]. Несмотря на значительные терапевтические достижения в лечении других видов рака, системная терапия уротелиального рака оставалась в значительной степени неизменной на протяжении более 30 лет. Лишь в последнее десятилетие отмечен возросший интерес к разработке клинических препаратов для лечения РМП.

В настоящее время основное внимание уделяется разработке прогностических биомаркеров, созданию систем молекулярно-генетической классификации и подбору оптимальных комбинированных схем лечения. В двух последних работах мы уже представили собственные данные по молекулярному профилированию уротелиального рака, а также проанализировали эффективность периоперационной лекарственной терапии в зависимости от изменений в генах рецептора фактора роста фибробластов [20,21].

В данной статье представлен обзор десятилетних изменений в комбинированном лечении рака мочевого пузыря.

В результате ретроспективной оценки влияния факторов предшествующего лечения, а также периоперационной лекарственной терапии мы выделили три основных тренда последнего десятилетия. Во-первых, наблюдается увеличение более чем на 50% случаев назначения и проведения НТ за счёт применения химио- или иммуноонкологических препаратов. Однако НТ крайне редко назначалась пациентам старше 75 лет (всего в 1,3% случаев) несмотря на то, что каждый седьмой пациент, перенесший радикальное хирургическое лечение, был старше 75 лет. Во-вторых, проведение самостоятельной лучевой терапии в анамнезе заболевания пациентов значимо увеличивало риск повторного рецидива РМП в 2,84 раза, даже после спасительной цистэктомии. В-третьих, достижение морфологического ответа на лечение (урТ0–1) значительно улучшало выживаемость, а проведение неoadъювантного лечения увеличивало вероятность достижения этой стадии в 3,2 раза ($p = 0,001$). Теперь необходимо последовательно разобраться в этих тенденциях.

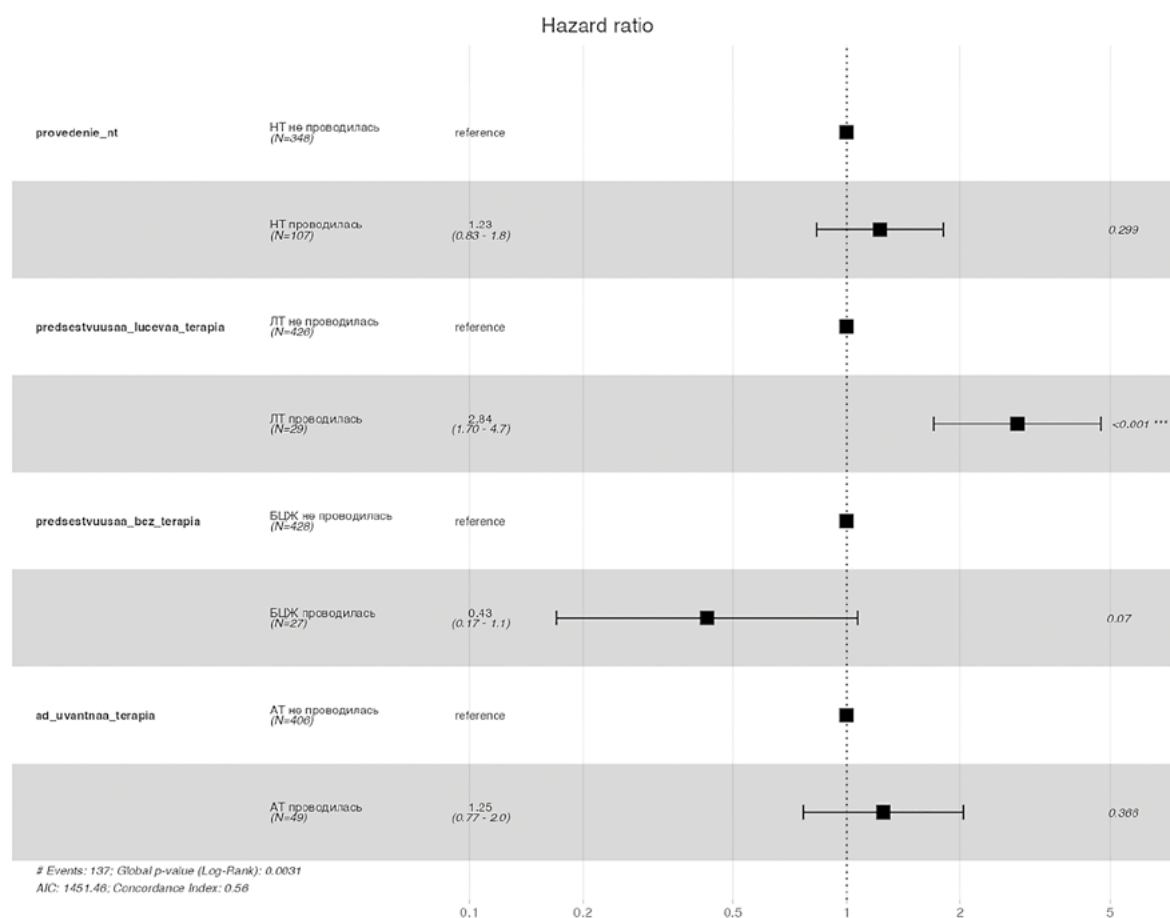


Рисунок 2С. Многофакторный анализ влияния вариантов неадъювантного или адъювантного лечения на онкологические показатели: зависимость показателей БРВ (статистически значимый фактор рецидива заболевания- предшествующая лучевая терапия ОР 2,84; 1,70–4,70; $p < 0,001$)

Figure 2C. Multivariate analysis of the impact of neoadjuvant or adjuvant treatment options on oncological parameters: dependence of RFS parameters (a statistically significant factor of disease recurrence is previous radiation therapy OR 2.84; 1.70–4.70; $p < 0.001$)

Неoadъювантная химиотерапия на основе цисплатина была впервые испытана в 1980-х годах, как потенциальная стратегия лечения МИРМП. В первой клинической работе Scher et al. (1988) было пролечено 50 пациентов с МИРМП, с использованием от 1 до 5 циклов метотрексата, винбластина, доксорубина и цисплатина (схема MVAC), и только 30 (60,0%) пациентов в дальнейшем получили цистэктомии. Среди пациентов, перенесших хирургическое лечение, 33% достигли патологического полного ответа, а еще у 17% наблюдалось понижение стадии заболевания $< pT2$ с отрицательным статусом лимфатических узлов и коррелировало с улучшением показателей выживаемости [22].

С другой стороны, мы знаем, что частота непереносимости платины при первичном МИРМП достигает 40–50% пациентов в виду наличия выраженных сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность III класс по системе NYHA, тугоухость 2 степени, периферическая нейропатия 2 степени, индекс Карновского $< 70\%$) и развития почечной недостаточности (снижение скорости клубочковой фильтрации, СКФ < 60 мл/мин) [23]. У пациентов с пограничным снижением почечной функции (СКФ

40–59 мл/мин) ряд клиницистов зачастую используют разделение введения цисплатина на два дня, в 1 и 8 день, несмотря на отсутствие данного показания в клинических рекомендациях [1,24]. Кроме того, замена в схеме лечения цисплатина на карбоплатин также не рекомендована в виду отсутствия доказательств I уровня и рандомизированных исследований III фазы с значимым клиническим эффектом [1,23]. Поэтому актуальным остается вопрос применения сплит-дозирования цисплатина на два дня (1 и 8 день), назначение препарата при СКФ 50–59 мл/мин, а также применение альтернативных режимов лечения, в частности иммунотерапии или конъюгатов антител.

В нашей работе НТ или АТ не продемонстрировали своего влияния на показатели БРВ, ОВ и ОСВ, что, вероятно, обусловлено невысоким процентом проведения комбинированного лечения за 10-летний период наблюдения: неoadъювантное лечение получили менее четверти пациентов (23,5%), при этом тенденция к назначению НТ перед цистэктомией стала наблюдаться только с 2019 года (абсолютное повышение процента больных, подвергнутых НТ, в 2021 году составило 58,3% в сравнении с 2012 го-

дом — 7,1%, $p < 0,001$), что не позволяет в полной мере оценить эффективность этой терапии на всех включенных больных. Адъюватное лечение же получил только каждый десятый пациент из включенных (10,8%), при этом тенденции к изменениям показателей за 10 лет не отмечено. При проведении НТ наиболее предпочтительными вариантами лечения оказались платиносодержащие схемы 84,1% (90/107), комбинации платиносодержащих препаратов с винбластином, метотрексатом 8,4% (9/107), и 8 (8,5%) пациентов получили терапию ингибиторами контрольных точек в рамках международных клинических исследований.

Предшествующая лучевая терапия за период наблюдения с 2012 по 2021 годы была проведена 29 (6,4%) пациентам, причём в 82,7% случаев — при мышечно-инвазивном локализованном или местно-распространённом процессе, как самостоятельный метод лечения. При анализе факторов, влияющих на показатели выживаемости, установлено, что проведение ЛТ в анамнезе лечения РМП увеличивает риск рецидива заболевания после цистэктомии в 2,84 раза ($p < 0,001$). В группе пациентов с в-МИРМП, для которых цистэктомия, вероятно, имела цель условно радикального или паллиативного лечения, риск повторного рецидива РМП был выше в 2,5 раза ($p < 0,001$), а риск смерти — в 2,1 раза ($p = 0,030$) в сравнении с остальными подгруппами пациентов и особенно с п-МИРМП.

Важно отметить, цистэктомия после предшествующей самостоятельной дистанционной ЛТ имеет повышенные технические трудности. Хирургу труднее различать анатомические структуры из-за окружающей десмопластической реакции. Ишемия тканей после облучения может привести к большей плотности и отёчности стенок тонкого кишечника, что увеличивает риск несостоятельности уретероилеоанастомозов, развития длительной динамической непроходимости кишечника и замедленного заживления ран. В одной из первых работ по данной теме Nieuwenhuijzen J.A. (2004) продемонстрировал крайне низкие показатели 5-летней ОВ после проведения дистанционной лучевой терапии — всего 14%. Пять из семи пациентов с неполной резекцией мочевого пузыря умерли из-за местного рецидива, при этом медиана выживаемости составила 5 месяцев. У 41% пациентов также наблюдалось повышение патоморфологической стадии заболевания после операции [25].

В работе Pieretti A. (2021) при медиане наблюдения 65 месяцев при сопоставлении результатов осложнений после радикальной и спасительной цистэктомии после тримодальной терапии РМП отмечен повышенный риск (в 2,3 раза) развития поздних осложнений для группы паллиативного хирургического лечения ($p = 0,03$) [26].

В мета-анализе Schuettfort V.M. (2021), включавшем в себя результаты лечения 9110 пациентов, так же отмечен более высокий процент 30-дневных осложнений при выполнении спасительной цистэктомии: 8,8% против 3,1% при первичном хирургическом лечении [27].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о негативном влиянии предшествующей самостоятельной лучевой терапии в анамнезе заболевания на конечные онкологические результаты у пациентов. Медиана времени от проведения дистанционной ЛТ до условно радикальной/спасительной цистэктомии оказалась значительно меньше, чем любые онкологические показатели для пациентов без ЛТ, что, возможно, свидетельствует о менее благоприятном прогнозе. Первичные случаи МНИРМП и МИРМП без ЛТ продемонстрировали значительно более продолжительную медиану БРВ, ОВ и ОСВ выживаемости по сравнению с пациентами, получившими ранее ЛТ. Несмотря на отсутствие значимых отличий в технических аспектах хирургического вмешательства, таких как продолжительность операции или объем кровопотери, в группе пациентов с предшествующей ЛТ наблюдалось увеличение частоты повышения стадии заболевания после цистэктомии. Это подчеркивает важность осторожного подхода к выбору терапии у таких пациентов, учитывая возможные последствия ЛТ.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного анализа лечения рака мочевого пузыря за последние 10 лет выявлены важные тенденции, оказывающие влияние на выбор терапии и результаты. Во-первых, **неoadъювантная терапия** на основе платиносодержащих препаратов демонстрирует положительное влияние на выживаемость пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, значительно увеличивая шансы на достижение патоморфологического ответа, что подтверждает целесообразность её применения. Однако она крайне редко назначается пациентам старше 75 лет, несмотря на их значительную долю среди оперируемых больных. Во-вторых, **предшествующая самостоятельная лучевая терапия** ассоциируется с увеличением риска последующего рецидива рака мочевого пузыря в случае выполнения спасительной цистэктомии, несмотря на её ограниченное влияние на общую выживаемость. Это подчеркивает необходимость осторожного подхода к выбору ЛТ в качестве самостоятельного изолированного лечения, особенно в случаях, не предусмотренных клиническими стандартами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря, 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/11_3. Clinical Guidelines. Bladder cancer, Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/11_3 (In Russ.)
2. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001;19(3):666–675. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.666>

3. Комьяков Б.К., Гулиев Б.Г., Сергеев А.В. и соавт. Выживаемость больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии. Онкоурология 2016;12(1):29–35. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-1-29-35>.
Komayakov B.K., Guliev B.G., Sergeev A.V. et al. Survival of patients with bladder cancer after radical cystectomy. Cancer Urology 2016;12(1):29–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-1-29-35>
4. Перепечай В.А., Васильев О.Н., Спицын И.М., Коган М.И. Анализ достоверности факторов прогноза выживаемости после радикальной цистэктомии. Экспериментальная и клиническая урология 2016;1:28–34; Perepetchay V.A., Vasilyev O.N., Spitsin I.M., Kogan M.I. The accuracy analysis of the factors influencing survival prediction after radical cystectomy. Experimental and clinical urology 2016;1:28–34 (In Russ.)
5. Shariat S.F., Karakiewicz P.I., Palapattu G.S., et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. Journal Urol 2006;176(6 Pt 1):2414–2422. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.08.004>
6. Yafi F.A., Aprikian A.G., Chin J.L., et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. BJU Int 2011;108(4):539–545. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09912.x>
7. David K.A., Milowsky M.I., Ritchey J., et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. J Urol 2007;178(2):451–454. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.101>
8. Porter M.P., Kerrigan M.C., Donato B.M., Ramsey S.D. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. Urol Oncol 2011;29(3):252–258. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.03.021>
9. Hamid A.R.A.H., Ridwan F.R., Parikesit D., et al. Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy compared to radical cystectomy alone in improving overall survival of muscle-invasive bladder cancer patients. BMC Urol 2020;20(1):158. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00733-z>
10. Vetterlein M.W., Wankowicz S.A.M., Seisen T., et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. Cancer 2017;123(22):4346–4355. <https://doi.org/10.1002/cncr.30907>
11. Basile G., Bandini M., Montorsi F., et al. Reply to Chao Quan, Jinbo Chen, and Jiao Hu's letter to the editor re: Giuseppe Basile, Marco Bandini, Ewan A. Gibb, et al. Neoadjuvant pembrolizumab and radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder cancer: 3-year median follow-up update of PURE-01 trial. Clin Cancer Res 2022;28:5107–14. Eur Urol 2023;83(4):e111–e112. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.01.014>
12. Szabados B., Kockx M., Assaf Z.J., et al. Final results of neoadjuvant atezolizumab in cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive urothelial cancer of the bladder. Eur Urol 2022;82(2):212–222. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.04.013>
13. Rose T.L., Harrison M.R., Deal A.M., et al. Phase II study of gemcitabine and split-dose cisplatin plus pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer. J Clin Oncol 2021;39(28):3140–3148. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01003>
14. Huncharek M., Muscat J., Geschwind J.F. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. Anticancer Res 1998;18(3B):1931–1934.
15. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Фигурин К.М., Петерс М.В. Спасительная цистэктомия у больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря. Онкоурология 2009;5(1):27–31. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2009-5-1-27-31>.
Matveyev V.B., Volkova M.I., Figurin K.M., Peters M.V. Sparing cystectomy in patients with transitional-cell carcinoma of the urinary bladder. Cancer Urology 2009;5(1):27–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2009-5-1-27-31>
16. Волкова М.И., Тхакохов М.М., Черняев В.А. и соавт. Спасительная цистэктомия после органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Онкоурология 2016;12(4):131–141.
Volkova M.I., Tkhakokhov M.M., Chernyaev V.A., et al. Salvage cystectomy after organ preservation treatment in patients with muscle-invasive bladder cancer. Cancer Urology 2016;12(4):131–141 (In Russ.)
17. Беркут М.В., Носов А.К. Десятилетний опыт радикальной цистэктомии в одном центре: ретроспективный анализ и онкологические результаты. Онкоурология 2024;20(4):[принято в печать DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-00-00>]
18. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
19. Lotan Y., Kamat A.M., Porter M.P., et al. Key concerns about the current state of bladder cancer: a position paper from the Bladder Cancer Think Tank, the Bladder Cancer Advocacy Network, and the Society of Urologic Oncology. Cancer 2009;115(18):4096–4103. <https://doi.org/10.1002/cncr.24463>
20. Беркут М.В., Артемьева А.С., Хохлова А.В. и соавт. Роль иммуногистохимического исследования при определении молекулярного подтипа рака мочевого пузыря. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(4):102–113. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-4-102-113>

- Berkut M.V., Artemyeva A.S., Khokhlova A.V., et al. The role of immunohistochemical analysis in determining the molecular subtypes of bladder cancer. *Advances in Molecular Oncology* 2024;11(4):102–113 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-4-102-113>
21. Беркут М.В., Имянитов Е.Н., Тюрин В.И. и соавт. Клиническая оценка значимости изменений в генах FGFR2/3 при уротелиальном раке: ретроспективный анализ. *Вопросы онкологии* 2024;70(4):685–695. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-4-685-695>.
Berkut M.V., Imyanitov E.N., Tiurin V.I., et al. Clinical evaluation of the significance of FGFR2/3 genomic alterations in urothelial cancer: a retrospective analysis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology* 2024;70(4):685–695. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-4-685-695>
22. Scher H.I., Yagoda A., Herr H.W., et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* 1988;139(3):470–474. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)42495-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)42495-5)
23. Narain T.A., Tosh J.M., Gautam G., et al. Neoadjuvant therapy for cisplatin ineligible muscle invasive bladder cancer patients: a review of available evidence. *Urology* 2021;154:8–15. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.03.010>
24. Hussain S.A., Palmer D.H., Lloyd B., et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett* 2012;3(4):855–859. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.563>
25. Nieuwenhuijzen J.A., Horenblas S., Meinhardt W., et al. Salvage cystectomy after failure of interstitial radiotherapy and external beam radiotherapy for bladder cancer. *BJU Int* 2004;94(6):793–797. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.05034.x>
26. Pieretti A., Krasnow R., Drumm M., et al. Complications and outcomes of salvage cystectomy after trimodality therapy. *J Urol* 2021;206(1):29–36. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001696>
27. Schuettfort V.M., Pradere B., Quhal F., et al. Incidence and outcome of salvage cystectomy after bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2021;39(6):1757–1768. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03436-0>

ВКЛАД АВТОРОВ

- М.В. Беркут:** разработка концепции исследования, анализ данных, написание текста статьи;
- А.К. Носов:** редактирование статьи, консультации по научным аспектам работы;
- А.М. Беляев:** экспертный анализ, консультации по научным аспектам работы.

ORCID АВТОРОВ

- Беркут Мария Владимировна:**
<https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
- Носов Александр Константинович:**
<https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>
- Беляев Алексей Михайлович:**
<https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках клинической апробации.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Статья поступила в редакцию 11.10.2024
прошла рецензирование 04.02.2025,
принята в печать 11.02.2025

AUTHORS' CONTRIBUTION

- M. V. Berkut:** development of a research concept, data analysis, article writing;
- A. K. Nosov:** article editing, consultation on the scientific aspects of the work;
- A. M. Belyaev:** expert analysis, consultation on the scientific aspects of the work.

ORCID OF AUTHORS

- Berkut Mariya Vladimirovna:**
<https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
- Nosov Aleksandr Konstantinovich:**
<https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>
- Belyaev Aleksei Mikhailovich:**
<https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>

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

Funding. The study was conducted as part of a clinical trial.

Respect for patients' rights. The patient signed an informed consent for the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-033>

NGS как вспомогательный инструмент для дифференциальной диагностики солидных опухолей: клинический случай и обзор литературы

Р.И. Абсаямов¹, Ю.Н. Савенко¹, Е.М. Веселовский², А.И. Кавун², О.А. Кузнецова^{2,3}, А.А. Лебедева^{2,4},
Е.В. Белова^{2,4,5}, В.А. Милейко^{2,4}, М.В. Иванов^{2,4}

¹ Клиника Рассвет; 123022, Столярный переулок, 3, корп. 2, Москва, Россия;

² ООО «ОнкоАтлас»; 119049, Ленинский проспект, 4с1А, Москва, Россия;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, 119234 Москва, Ленинские Горы, 1

Контакты: Александра Артёмовна Лебедева lebedeva_a_a_1@staff.sechenov.ru

Молекулярно-генетическое профилирование солидных опухолей методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) широко применяется для подбора терапии таргетными препаратами. В тоже время, за редкими исключениями, NGS не показал себя как надежный инструмент для дифференциальной диагностики заболеваний. Однако некоторые типы опухолей имеют характерные соматические мутации, и их выявление может послужить поводом для уточнения диагноза с применением стандартных методов. Примером таких мутаций являются специфические нарушения в гене EGFR, встречающиеся исключительно при раке легкого. В описываемом клиническом случае у пациентки был установлен диагноз аденокарцинома кожи. Молекулярно-генетическое профилирование выявило делецию в экзоне 19 гена EGFR, что послужило поводом для проведения дополнительных гистологических исследований и пересмотра диагноза в пользу аденокарциномы легкого; это демонстрирует возможность использования результатов молекулярного профилирования в качестве вспомогательного метода дифференцировки подтипов рака.

Ключевые слова: аденокарцинома легкого, секвенирование нового поколения (NGS), EGFR мутации, кожные метастазы, верификация диагноза

Для цитирования: Абсаямов Р.И., Савенко Ю.Н., Веселовский Е.М. и соавт. NGS как вспомогательный инструмент для дифференциальной диагностики солидных опухолей: клинический случай и обзор литературы. Злокачественные опухоли 2025;15(1):68–75. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-033>

NGS as an auxiliary tool for differential diagnosis of solid tumors: a clinical case and literature review

R. I. Absalyamov¹, Yu. N. Savenko¹, E. M. Veselovskii², A. I. Kavun², O. A. Kuznetsova^{2,3}, A. A. Lebedeva^{2,4},
E. V. Belova^{2,4,5}, V. A. Mileiko^{2,4}, M. V. Ivanov^{2,4}

¹ Clinic "Rassvet"; Build. 2, 3 Stolyarny Pereulok, Moscow 123022, Russia;

² OncoAtlas; Build. 1A, 4 Leninskii Prospekt, Moscow 119049, Russia;

³ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁵ Lomonosov Moscow State University; 1 Lenin Hills, Moscow 119234, Russia

Contacts: Aleksandra Artemovna Lebedeva lebedeva_a_a_1@staff.sechenov.ru

Molecular genetic profiling of solid tumors by next generation sequencing (NGS) is widely used to select targeted therapy. At the same time, with rare exceptions, NGS has not proven to be a reliable tool for differential diagnosis of diseases. However, some types of tumors have specific somatic mutations, and their detection can serve as a reason for clarifying the diagnosis using standard methods. An example of such mutations are specific abnormalities in the EGFR gene, which occur exclusively in lung cancer. In the described clinical case, the patient was diagnosed with skin adenocarcinoma. Molecular genetic profiling revealed an EGFR exon 19 deletion mutation, which served as a reason for additional histological studies and revision of the diagnosis in favor of lung adeno-

carcinoma, and demonstrates the possibility of using the results of molecular profiling as an auxiliary method for differentiating cancer subtypes.

Key words: lung adenocarcinoma, next-generation sequencing (NGS), EGFR mutations, cutaneous metastases, diagnosis verification

For citation: Absalyamov R.I., Savenko Yu.N., Veselovskii E.M., et al. NGS as an auxiliary tool for differential diagnosis of solid tumors: a clinical case and literature review. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2025;15(1):68–75 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-033>

ВВЕДЕНИЕ

Молекулярно-генетическое профилирование солидных опухолей методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) находит всё более широкое применение в современной онкологической практике с целью выявления предиктивных биомаркеров для выбора молекулярно-направленной терапии [1]. При этом, за исключением нейроонкологии [2] и стадирования рака эндометрия [3], молекулярно-генетическое профилирование методом NGS обычно не используется для дифференциальной диагностики нозологической формы опухоли и ее вариантов, так как в этом случае, как правило, достаточно инструментальных и гистологических методов. В случае опухолей невыявленной первичной локализации для определения их происхождения NGS-исследование не рекомендовано клиническими руководствами [4], однако может применяться для поиска потенциальных мишеней для молекулярно-направленной терапии [5]. Рассматриваемый здесь клинический случай демонстрирует, что в некоторых ситуациях молекулярно-генетическое профилирование может выявить генетические изменения, высокоспецифичные для определенных нозологических форм, и дать основания для уточнения диагноза.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 72 года, обратилась к онкологу с жалобой на рост опухоли мягких тканей правой теменной области в течение 6 месяцев. На цифровых рентгенограммах черепа в двух проекциях справа в области теменной кости был определен дефект кортикального слоя протяженностью 4 см с наличием уплотнения мягких тканей, выступающего на 17 мм. Ультразвуковое исследование (УЗИ) показало, что эхокартина может соответствовать липоме мягких тканей головы в области теменной кости справа, с периостальными наслоениями и воспалительными изменениями.

Пациентке была выполнена кор-биопсия с целью верификации опухолевого процесса. В биоптате определены структуры карциномы протокового типа с десмопластической стромой, некрозами, кровоизлияниями, массивными отложениями гемосидерина. С целью уточнения морфологической картины было выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, по результатам которого

была выявлена интенсивная экспрессия CK7, экспрессия рецепторов эстрогена ER малыми частями клеток, отсутствие экспрессии p40, S100 протеина, GATA-3, а также Pax8. По результатам ИГХ индекс пролиферативной активности Ki67 составил 15–17%. По результатам проведенной дифференциальной диагностики было заключено, что гистологическая картина и иммунофенотип опухоли мягких тканей волосистой части головы характерны для аденокарциномы с придатковой дифференцировкой.

С целью оценки распространенности опухолевого процесса было проведено обследование с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастом. В результате МСКТ области головы и шеи были выявлены КТ-признаки экстра-интракраниальной опухоли правой теменной области, обнаружен метастатический очаг в ветви нижней челюсти справа, в слившихся телах позвонков C6–C7 — смешанный очаг размером 29 мм. МСКТ органов грудной клетки выявила признаки билатерального множественного метастатического поражения легких, бронхопульмональных лимфоузлов, грудных позвонков, канцероматоз плевры.

По УЗИ регионарных лимфатических узлов обнаружена деструкция верхнего отростка нижней челюсти справа с мягкотканым компонентом и метастазами в регионарные лимфоузлы.

По результатам выполненных исследований был установлен диагноз: [C49] Аденокарцинома с придатковой дифференцировкой кожи теменной области головы справа с распространением на кости свода черепа, инфильтрацией твердой мозговой оболочки, метастатическим поражением лимфатических узлов шеи, метастазами в легкие, лимфатические узлы средостения, канцероматозом плевры, метастатическим поражением костей скелета (нижняя челюсть, шейный C6–C7 и грудной отдел позвоночника), T4N1M1–IV ст.

С учетом редкого морфологического подтипа опухоли, распространенности опухолевого поражения и отсутствия стандартных протоколов лечения было рекомендовано рассмотреть возможность молекулярно-генетического профилирования опухолевого материала.

Пациентке было проведено комплексное молекулярно-генетическое профилирование образца опухоли методом NGS. Биоптат в основном был представлен стромой с лимфоцитарным инфильтратом, содержал низкое количество опухолевых клеток (10–15%) и некротический компонент (5–10%), что затрудняло проведение молекулярно-генети-



Рисунок 1. История болезни

Figure 1. Case history

ческого исследования. Тем не менее, в результате секвенирования образца была выявлена мутация p.E746_A750del (делеция) в экзоне 19 гена EGFR с частотой мутантного аллеля 14%. Делеции в экзоне 19, включая найденную мутацию, являются одним из наиболее распространенных механизмов онкогенной активации EGFR, и встречаются исключительно при раке легкого [6,7]. Помимо указанной мутации у пациентки также были найдены два изменения неизвестной клинической значимости: перестройка WASF2-FGR и мутация в гене MLH1 p.S218F. Учитывая специфический характер мутации EGFR p.E746_A750del, а также картину метастатического поражения, было выдвинуто предположение о том, что опухоль теменной части головы является атипичным метастазом аденокарциномы легкого.

При повторном ИГХ-исследовании с использованием маркеров, позволяющих дифференцировать аденокарциному легкого, установлено, что в клетках опухоли выявлены положительные реакции с антителами к CK7, TTF1, Ki67 (50%), ER (в единичных клетках), HER2 — слабое частичное мембранное окрашивание в 20% клеток, отрицательные реакции с антителами к PR, GCDP15, CDX2, CK20, CK5/6, маммоглобину. С учетом клинических данных сделан вывод о том, что морфологическая картина и иммунофенотип более всего соответствуют метастазу аденокарциномы легкого.

После постановки диагноза до своей смерти пациентка успела получить 3 цикла терапии паклитакселом в комбинации с карбоплатином (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В рассмотренном клиническом случае можно выделить два аспекта: необычный метастаз, затруднивший диагностику заболевания, и обнаружение методом NGS высокоспецифичного молекулярно-генетического биомаркера, позволившего верифицировать диагноз с помощью ИГХ.

Одними из стандартных драйверных нарушений, характерных для НМРЛ, являются активирующие мутации в EGFR [8]. Согласно данным проекта GENIE, драйверные мутации в гене EGFR встречаются у 19% пациентов с НМРЛ (3994 из 21388). При мелкоклеточной форме их частота составляет 6% (56 из 892). Второй по частоте нозологией, для которой характерны мутации EGFR, является глиома

(9%, 838 из 9392) [9]. При этом характер мутаций при раке легкого и глиоме радикально отличается. Встречающиеся при глиоме миссенс-мутации расположены в эктодоме EGFR [10], в то время как при раке легкого мутации преимущественно локализируются в экзонах 19 и 21, кодирующих тирозинкиназный домен [11]. С частотой около 1% мутации EGFR встречаются при раке эндометрия и мочевого пузыря. В остальных нозологиях описаны единичные случаи мутаций [9]. Также мутации EGFR возникают при колоректальном раке как механизм вторичной резистентности к анти-EGFR терапии [12]. Что касается мутации p.E746_A750del, в проекте GENIE она описана при немелкоклеточном раке легкого (5,75%, 1385 из 24101), мелкоклеточном раке легкого (2,59%, 24 из 928), новообразованиях неуточненной первичной локализации (0,24%, 13 из 5329). Один случай описан при немеланомном раке кожи (спироаденокарцинома) (0,08%, 1 из 1213).

С точки зрения эффективности терапии ингибиторами EGFR, мутация p.E746_A750del, являясь наиболее часто встречающимся подтипом делеций в экзоне 19, ассоциирована с чувствительностью к ингибиторам первого поколения, гефитинибу и эрлотинибу [13–15], а также ингибитору третьего поколения осимертирибу [16] (рис. 2).

Использование NGS в данный момент не рекомендовано для первичной диагностики (за исключением опухолей невыявленной первичной локализации (ОНПЛ) и сарком [4,18]) согласно рекомендациям NCCN, но может играть вспомогательную роль при дифференцировке подтипов рака. В соответствии с рекомендациями ESMO CUP от 2023 г., NGS потенциально может использоваться для рутинного тестирования пациентов с ОНПЛ для выявления драйверных нарушений, способствующих определению происхождения опухоли и назначению таргетной терапии [19].

NGS обладает огромным потенциалом для диагностики НМРЛ [20,21]. Так, описан схожий с нашим клинический случай пациента с новообразованием на коже, первоначально принятым за аллергический дерматит. После проведения диагностических исследований был выявлен очаг в легких, иммуногистохимически соответствующий аденокарциноме легкого и ассоциированный с редкими компаунд-вариантами EGFR L833V/H835L, также свидетельствующими в пользу легкого в качестве первичного очага [22]. Описан также случай рака легкого с первоначальной манифестацией в виде редкого метастаза в фалангу пальца руки; диагноз был поставлен при помощи ИГХ-верификации

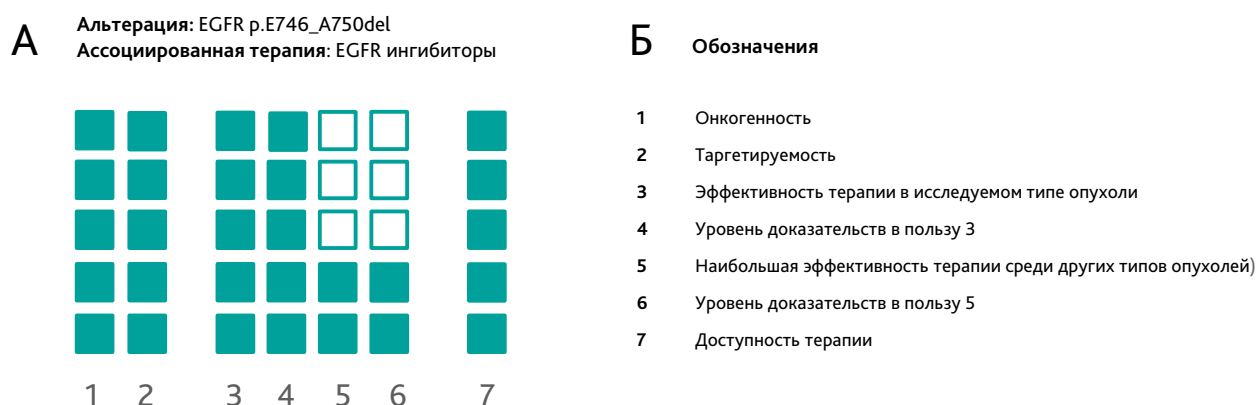


Рисунок 2. Блоки доказательств, подтверждающие клиническую значимость биомаркеров (А), обнаруженные после первоначального комплексного геномного профилирования, и меры, отраженные в блоках доказательств (В). Блоки доказательств заполняются аналогично блокам доказательств NCCN [17]

Figure 2. Evidence blocks supporting the clinical significance of biomarkers (A) identified after initial comprehensive genomic profiling and the measures reflected in the evidence blocks (B). Evidence blocks are populated similarly to NCCN evidence blocks [17]

и секвенирования, выявившего активирующий вариант 20 экзона EGFR p.S768_D760dup [23]. Проведение исследования NGS у молодой пациентки с первоначальным диагнозом саркомы Юинга/примитивной нейроэктодермальной опухолью позволило обнаружить перестройку гена NUTM1 и диагностировать редкий подтип опухоли — NUT карциному легкого [24]. Обнаружение при помощи NGS активирующей мутации EGFR L858R в новообразовании шейки матки у пациентки с аденокарциномой легкого позволило подтвердить метастатическое происхождение очага [25]. NGS по жидкостной биопсии позволило обнаружить у пациента с уротелиальной карциномой вариант в гене EGFR — делецию в 19 экзоне, характерную для рака легкого, что привело к изменению диагноза пациента на синхронное первичное множественное заболевание — уротелиальный рак и рак легкого [26]. В другом клиническом случае пациентке было проведено молекулярно-генетическое исследование методом NGS с использованием материала всех сайтов новообразований, в результате чего были диагностированы синхронные опухоли — рак молочной железы и аденокарцинома легкого [27]. Также описан клинический случай с ОНПЛ, по ИГХ — либо НМРЛ, либо рак щитовидной железы, в котором по находке NGS EGFR L858R была назначена терапия эрлотинибом, одобренным для лечения пациентов с НМРЛ. При прогрессировании была выявлена мутация EGFR T790M, в связи с чем была начата терапия осимертинибом. Основываясь на этих находках, авторы предполагают, что первоначальным источником опухоли было легкое [28].

Оценка профиля мутаций при помощи NGS активно используется для подтверждения синхронного первичного рака легкого у пациентов [29–35], а также множественного первичного ЗНО различных происхождений [36,37]. Так, например, у пациентки с раком мочевого пузыря в анамнезе при помощи NGS был подтвержден синхронный первичный рак легкого с различным профилем мутаций в двух очагах в легких [38]. Напротив, проведение NGS-анализа помогло

изменить диагноз с карциноида легкого на метастаз рака молочной железы (пациентка была в ремиссии) [39].

Кожа и подкожная жировая клетчатка являются относительно редкими мишенями для метастазирования опухолей висцеральных органов [40]. При немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) частота метастазирования в кожу составляет 2,1% согласно данным исследования MSK MetTropism [41]. В литературе описаны примеры кожных метастазов, включая первичную манифестацию заболевания в виде таких метастазов [42], в частности, описан клинический случай метастазов в волосистой части головы [43]. Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов при НМРЛ являются кости (37,9%) [41], при этом лишь 3% от этих случаев приходится на череп [44]. Так, описан клинический случай твердого разрастания на теменной части головы, представлявшего собой остеолитический метастаз лобно-теменных костей, достигающего 10 см в диаметре. При дальнейшем обследовании у пациентки была обнаружена аденокарцинома легкого с мутацией EGFR p.E746_A750del [45]. Также описан случай остеолитического метастаза рака легкого в свод черепа со значительной долей соединительнотканного компонента [46]. Известен случай редкого подтипа НМРЛ — аденокарциномы легкого кишечного типа с метастазами в кожу [47].

Как и в описанных выше случаях, в нашем клиническом случае NGS сыграло решающую роль в верификации диагноза на основании обнаруженной драйверной мутации гена EGFR, типичной для рака легкого. В то же время, наш клинический случай является одним из немногих описанных литературных свидетельств о метастазировании рака легкого в редкий очаг — кожу и подкожную жировую клетчатку. Таким образом, полное молекулярное профилирование способствует выявлению драйверных альтераций, специфичных для определенной нозологии, и может быть свидетельством, позволяющим верифицировать или даже изменить поставленный на основании клинической картины диагноз. Данный вывод согласуется с тенденцией

последних лет, основанной на изменении подхода к классификации опухолей на основании омиксных данных [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетическое профилирование образца опухоли методом NGS в некоторых случаях может выступать как вспомогательный диагностический инструмент,

способный указать на наиболее вероятную нозологическую форму заболевания, с возможностью дальнейшей прицельной валидации диагноза стандартными методами. При интерпретации результатов NGS следует учитывать молекулярную эпидемиологию онкологических заболеваний и в случае выявления мутационного профиля, нехарактерного для имеющегося диагноза, следует проводить дополнительные процедуры для верификации диагноза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Imyanитov E., Sokolenko A. Integrative genomic tests in clinical oncology. *Int J Mol Sci* 2022;23(21):13129. <https://doi.org/10.3390/ijms232113129>
2. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
3. Berek J.S., Matias-Guiu X., Creutzberg C., et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Intl J Gynaecol Obstet* 2023;162(2):383–394. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
4. National Comprehensive Cancer Network. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary CUP) (Version 2.2025). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf
5. Новик А.В., Гладков О.А., Имянитов Е.Н. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей невыявленной первичной локализации. *Злокачественные опухоли* 2022;12(3s2):353–365. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-353-365>.
Novik A.V., Gladkov O.A., Imyanитov E.N., et al. Practical recommendations for drug treatment of tumors of unknown primary localization. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2022;12(3s2):353–365 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-353-365>
5. Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., Haber D.A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7(3):169–181. <https://doi.org/10.1038/nrc2088>
6. Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C., et al. COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res* 2018;47(D1):D941–D947. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>
7. Krawczyk P., Jassem J., Wojas-Krawczyk K., et al. New genetic technologies in diagnosis and treatment of cancer of unknown primary. *Cancers (Basel)* 2022;14(14):3429. <https://doi.org/10.3390/cancers14143429>
8. Pugh T.J., Bell J.L., Bruce J.P., et al. AACR project GENIE: 100,000 cases and beyond. *Cancer Discov* 2022;12(9):2044–2057. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1547>
9. Lee J.C., Vivanco I., Beroukhir R., et al. Epidermal growth factor receptor activation in glioblastoma through novel missense mutations in the extracellular domain. *PLoS Med* 2006;3(12):e485. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030485>
10. Zhao W., Song A., Xu Y., et al. Rare mutation-dominant compound EGFR-positive NSCLC is associated with enriched kinase domain-resided variants of uncertain significance and poor clinical outcomes. *BMC Med* 2023;21(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02768-z>
11. Montagut C., Dalmases A., Bellosillo B., et al. Identification of a mutation in the extracellular domain of the Epidermal Growth Factor Receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer. *Nat Med* 2012;18(2):221–223. <https://doi.org/10.1038/nm.2609>
12. Wu S.G., Gow C.H., Yu C.J., et al. Frequent epidermal growth factor receptor gene mutations in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma. *Eur Respir J* 2008;32(4):924–930. <https://doi.org/10.1183/09031936.00167407>
13. Taniguchi K., Okami J., Kodama K., et al. Intratumor heterogeneity of epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer and its correlation to the response to gefitinib. *Cancer Sci* 2008;99(5):929–935. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00782.x>
14. Chou T.Y., Chiu C.H., Li L.H., et al. Mutation in the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor is a predictive and prognostic factor for gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3750–3757. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-04-1981>
15. Grant M.J., Aredo J.V., Starrett J.H., et al. Efficacy of osimertinib in patients with lung cancer positive for uncommon EGFR exon 19 deletion mutations. *Clin Cancer Res* 2023;29(11):2123–2130. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-3497>
16. Carlson R.W., Jonasch E. NCCN evidence blocks. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(5S):616–619. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0177>

17. National Comprehensive Cancer Network. Soft Tissue Sarcoma (Version 2.2024). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
18. 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>
19. Ba Y., Li H., Zhu J., et al. Case report: targeted sequencing improves the diagnosis of multiple synchronous lung cancers. *Transl Lung Cancer Res* 2023;12(4):933–939. <https://doi.org/10.21037/tlcr-23-155>
20. Cainap C., Balacescu O., Cainap S.S., Pop L.A. Next generation sequencing technology in lung cancer diagnosis. *Biology (Basel)* 2021;10(9):864. <https://doi.org/10.3390/biology10090864>
21. Yang X., Yao Y., Zhu Q. A L833V/H835L EGFR variant lung adenocarcinoma with skin metastasis: A case report and literature review. *Heliyon* 2022;8(12):e12080. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12080>
22. Clery E., Pisapia P., Migliatico I., et al. Cytology meets next generation sequencing and liquid biopsy: A case of lung adenocarcinoma presenting as metastasis to the phalanx. *Diagn Cytopathol* 2020;48(8):759–764. <https://doi.org/10.1002/dc.24438>
23. Mao N., Liao Z., Wu J., et al. Diagnosis of NUT carcinoma of lung origin by next-generation sequencing: case report and review of the literature. *Cancer Biol Ther* 2019;20(2):150–156. <https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1523852>
24. Xu L., Li K., Chen X., et al. Next-generation sequencing assisted diagnosis of cervical metastasis in EGFR-mutated lung adenocarcinoma: A case report. *Thoracic Cancer* 2021;12(19):2622–2627. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14143>
25. Qian C., Dai N., Xu M., et al. ctDNA facilitated the diagnosis of a patient with synchronous urothelial carcinoma and non-small cell lung cancer: case report. *Ann Transl Med* 2020;8(20):1323–1323. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6552>
26. Wu D., Yu J., Guo L., et al. Analysis of primary synchronous breast invasive ductal carcinoma and lung adenocarcinoma with next-generation sequencing: A case report. *Oncol Lett* 2022;25(1):18. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13604>
27. Mitani Y., Kanai M., Kou T., et al. Cancer of unknown primary with EGFR mutation successfully treated with targeted therapy directed by clinical next-generation sequencing: a case report. *BMC Cancer* 2020;20(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07640-4>
28. Yang D.S., Huang K., Su M., et al. Next-generation sequencing revealed synchronous double primary lung squamous carcinoma: a case report. *J Int Med Res* 2021;49(5):3000605211018575. <https://doi.org/10.1177/03000605211018575>
29. Tan B., Jiang X., Wang R., et al. Genomic profiling reveals synchronous bilateral lung adenocarcinomas with distinct driver alterations of EML4-ALK or TPM3-ROS1 fusion: a case report. *Front Oncol* 2019;9:1319. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01319>
30. Liu S., Wang J., Luo X., et al. Coexistence of low-grade fetal adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ of the lung harboring different genetic mutations: a case report and review of literature. *Onco Targets Ther* 2020;13:6675–6680. <https://doi.org/10.2147/OTT.S260993>
31. Liu C., Liu C., Zou X., et al. Next-generation sequencing facilitates differentiating between multiple primary lung cancer and intrapulmonary metastasis: a case series. *Diagn Pathol* 2021;16(1):21. <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01083-6>
32. Hu Y., Ren S., Chen C., et al. Metachronous primary lung adenocarcinomas harboring distinct KRAS mutations. *Thoracic Cancer* 2020;11(7):2018–2022. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13458>
33. Ravella L., Barritault M., Bringuier P.P., et al. Multiple lung carcinoma: Primary or intrapulmonary metastasis? *Ann Pathol* 2018;38(3):202–205. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2018.02.001>
34. Zhang X., Feng J., Su X., et al. Next generation sequencing reveals a synchronous trilateral lung adenocarcinoma case with distinct driver alterations of EGFR 19 deletion or EGFR 20 insertion or EZR-ROS1 fusion; *Onco Targets Ther* 2020;13:12667–12671. <https://doi.org/10.2147/OTT.S283617>
35. Peng L., Zeng Z., Teng X., et al. Genomic profiling of synchronous triple primary tumors of the lung, thyroid and kidney in a young female patient: A case report. *Oncol Lett* 2018;16(5):6089–6094. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9334>
36. Ouyang W.W., Li Q.Y., Yang W.G., et al. Genetic characteristics of a patient with multiple primary cancers: A case report. *World J Clin Cases* 2021;9(28):8563–8570. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i28.8563>
37. Qiu Y., Wang X., Fan Y., et al. A case of bilateral synchronous double primary lung cancer secondary to bladder cancer: from the next-generation sequencing prospect. *Thorac Cancer* 2023;14(14):1316–1319. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14864>
38. Song I.H., Hong S.H., Lee K.Y., et al. Next generation sequencing can be helpful in histologic diagnosis: A case report of metastatic breast cancer mimicking atypical carcinoid tumor of lung. *Pathol Res Pract* 2020;216(5):152835. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152835>
39. Kovács K.A., Hegedus B., Kenessey I., Tímár J. Tumor type-specific and skin region-selective metastasis of human cancers: another example of the “seed and soil” hypothesis. *Cancer Metastasis Rev* 2013;32(3–4):493–499. <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9418-8>
40. Nguyen B., Fong C., Luthra A., et al. Genomic characterization of metastatic patterns from prospective clinical sequencing of 25,000 patients. *Cell* 2022;185(3):563–575.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.003>

41. Lookingbill D.P., Spangler N., Helm K.F. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: A retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(2Pt1):228–236. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70173-q](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70173-q)
42. Pajaziti L., Harçiu S.R., Dobruna S., et al. Skin metastases from lung cancer: a case report. *BMC Res Notes* 2015;8(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1105-0>
43. Sugiura H., Yamada K., Sugiura T., et al. Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(3):729–736. <https://doi.org/10.1007/s11999-007-0051-0>
44. Mengoli M.C., Rossi G., Tiseo M., et al. ‘Turban-like’ skull metastasis from pulmonary adenocarcinoma. *Thorax* 2016;72(8):767–768. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209409>
45. Turner R.C., Lucke-Wold B.P., Hwang R., Underwood B.D. Lung cancer metastasis presenting as a solitary skull mass. *J Surg Case Rep* 2016;2016(6):rjw116. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjw116>
46. Todisco A., Internò V., Stucci L.S., et al. Cutaneous metastasis as a primary presentation of a pulmonary enteric adenocarcinoma. *Int J Biol Markers* 2019;34(4):421–426. <https://doi.org/10.1177/1724600819877190>
47. Zhou Z., Lin T., Chen S., et al. Omics-based molecular classifications empowering in precision oncology. *Cell Oncol* 2024;47(3):759–777. <https://doi.org/10.1007/s13402-023-00912-8>

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.И. Абсаямов, Ю.Н. Савенко: сбор и обработка материалов исследования, проведение исследования;
А.А. Лебедева, А.И. Кавун, Е.М. Веселовский, О.А. Кузнецова, Е.В. Белова: написание и редактирование текста, критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, ответственность за целостность всех частей статьи, формирование списка литературы;
В.А. Милейко, М.В. Иванов: критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

ORCID АВТОРОВ

Руслан Ильдарович Абсаямов
<https://orcid.org/0000-0001-8895-2265>
Юрий Николаевич Савенко
<https://orcid.org/0000-0002-8790-9385>
Егор Михайлович Веселовский
<https://orcid.org/0009-0009-3631-6537>
Александра Ивановна Кавун
<https://orcid.org/0000-0003-3861-5281>
Олеся Алексеевна Кузнецова
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>
Александра Артёмовна Лебедева
<https://orcid.org/0000-0003-1920-5076>
Екатерина Владимировна Белова
<https://orcid.org/0000-0002-7701-8765>
Владислав Айкович Милейко
<https://orcid.org/0000-0002-0272-1747>
Максим Вячеславович Иванов
<https://orcid.org/0000-0002-9961-0129>

Конфликт интересов. Лебедева А.А., Иванов М.В., Кавун А.И., Кузнецова О.А., Белова Е.В., Веселовский Е.М., Милейко В.А. являются сотрудниками ООО «ОнкоАтлас». Остальные авторы работы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHORS' CONTRIBUTION

R. I. Absalyamov, Yu. N. Savenko: collection and processing of research materials, conducting research;
A. A. Lebedeva, A. I. Kavun, E. M. Veselovskii, O. A. Kuznetsova, E. V. Belova: writing and editing text, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, responsibility for the integrity of all parts of the article, formation of the bibliography;
V. A. Mileiko, M. V. Ivanov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the article.

ORCID OF AUTHORS

Ruslan Ildarovich Absalyamov
<https://orcid.org/0000-0001-8895-2265>
Yurii Nikolaevich Savenko
<https://orcid.org/0000-0002-8790-9385>
Egor Mikhailovich Veselovskii
<https://orcid.org/0009-0009-3631-6537>
Aleksandra Ivanovna Kavun
<https://orcid.org/0000-0003-3861-5281>
Olesya Alekseevna Kuznetsova
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>
Aleksandra Artemovna Lebedeva
<https://orcid.org/0000-0003-1920-5076>
Ekaterina Vladimirovna Belova
<https://orcid.org/0000-0002-7701-8765>
Vladislav Aikovich Mileiko
<https://orcid.org/0000-0002-0272-1747>
Maksim Vyacheslavovich Ivanov
<https://orcid.org/0000-0002-9961-0129>

Conflict of interest. Lebedeva A. A., Ivanov M. V., Kavun A. I., Kuznetsova O. A., Belova E. V., Veselovskii E. M., Mileiko V. A are employees of OncoAtlas LLC. The remaining authors of the work declare that they have no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Статья поступила в редакцию 27.09.2024,
прошла рецензирование 12.12.2024,
принята в печать 22.01.2025

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Respect for patients' rights. The patient signed an informed consent for the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-036>

Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Вопросы лекарственной терапии

Е.В. Артамонова¹, Н.С. Бесова¹, Л.В. Болотина², Л.Ю. Владимирова³, Л.Г. Жукова⁴, Е.О. Игнатова¹, В.М. Моисеенко⁵, И.А. Покатаев¹, Н.Е. Семенов⁴, Д.Л. Строяковский⁶, А.А. Трякин¹, С.А. Тюляндин¹, А.А. Феденко², М.Ю. Федянин¹, Л.Н. Шевкунов⁷

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

² 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;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;

⁴ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

⁵ БУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А;

⁶ ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Семенов Николай Евгеньевич n.semenov@mknc.ru

Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка подготовлен по инициативе Московского клинического научного центра им А.С. Логинова ДЗМ по Дельфийской системе. Его целью явилась консолидация мнений отечественных специалистов по наиболее актуальным вопросам профилактики, скрининга, диагностики и лечения рака желудка. Междисциплинарный подход обеспечен участием ведущих гастроэнтерологов, онкологов и хирургов. В данной статье представлены ключевые нерешенные вопросы лекарственного лечения рака желудка, а также позиции Российского консенсуса по ним.

Ключевые слова: консенсус, рак желудка, лекарственное лечение рака желудка, системная химиотерапия.

Для цитирования: Артамонова Е.В., Бесова Н.С., Болотина Л.В. и соавт. Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Вопросы лекарственной терапии. Злокачественные опухоли 2025;15(1):76–85. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-036>

Russian consensus on prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. Systemic therapy issues

E. V. Artamonova¹, N. S. Besova¹, L. V. Bolotina², L. Yu. Vladimirova³, L. G. Zhukova⁴, E. O. Ignatova¹, V. M. Moiseenko⁵, I. A. Pokataev¹, N. E. Semenov⁴, D. L. Stroyakovskii⁶, A. A. Tryakin¹, S. A. Tjulandin¹, A. A. Fedenko², M. Yu. Fedyanin¹, L. N. Shevkunov⁷

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

² 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;

³ National Medical Research Centre for Oncology; 6314 liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

⁴ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁵ 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;

⁶ Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

⁷ N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Semenov Nikolai Evgenievich n.semenov@mknc.ru

The Russian consensus on prevention, diagnostic and treatment of gastric cancer was prepared on the initiative of the Moscow clinical scientific center named after A. S. Loginov on the Delphi method. Its aim was to clarify

and consolidate the opinions of specialists on the most relevant issues of prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. An interdisciplinary approach was provided by the participation of leading gastroenterologists, oncologists and surgeons.

Key words: consensus, gastric cancer, systemic therapy.

For citation: Artamonova E.V., Besova N.S., Bolotina L.V., et al. Russian consensus on prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. Systemic therapy issues. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2025;15(1):76–85 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-036>

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

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

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

Полученные литературные справки были объединены в единый документ, который был вновь разослан всем экспертам Консенсуса для обоснования их позиции при итоговом электронном онлайн-голосовании. Голосование прошло по Дельфийской системе с использованием шестибальной шкалы Лайкерта: «1» означало «полностью согласен»(A+), «2» — «согласен с небольшими замечаниями»(A), «3» — «согласен со значительными замечаниями»(A–), «4» — «не согласен, но при этом со значительными замечаниями»(D–), «5» — «не согласен, но при этом с небольшими замечаниями»(D), «6» — «категорически не согласен»(D+). Соглашение считалось достигнутым при согласии с положением (A+, A, A–) более 2/3 экспертов (более 67%).

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

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

— Не рекомендуется проведение периоперационной или адъювантной химиотерапии у пациентов резектабельным раком желудка с высоким уровнем микросателлитной нестабильности. В то же время рекомендуется применение для данной категории больных неоадъювантной иммунотерапии или химиоиммунотерапии.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
54,5%	27,3%	5,5%	3,6%	7,3%	1,8%

Уровень доказательности — B,
класс рекомендаций — 2a.

Рак желудка с высоким уровнем микросателлитной нестабильностью (MSI) встречается у 15–20% пациентов с резектабельным раком желудка, обладает благоприятным прогнозом. При проведении адъювантной химиотерапии выживаемость пациентов с MSI раком желудка хуже, чем у пациентов с микросателлитно стабильными (MSS) опухолями [5,6]. Согласно результатам ретроспективного метаанализа рандомизированных исследований MAGIC и CLASSIC, целесообразность назначения дополнительной химиотерапии сомнительна при MSI раке желудка. Благоприятный эффект от проведения системного лечения был зарегистрирован только в группе пациентов с MSS фенотипом опухоли. При этом MSI рак желудка обладал

благоприятным прогнозом при проведении только хирургического лечения и ухудшением показателей выживаемости при проведении периоперационной или адъювантной химиотерапии [7].

Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (анти-PD1 с или без анти-CTLA-4 моноклональными антителами) в неоадъювантной терапии у пациентов с MSI по данным небольших однорукавных исследований II фазы позволяет достичь высокой частоты полных патоморфологических ответов (около 60%) [8–11]. Несмотря на отсутствие отдаленных результатов, столь высокая непосредственная эффективность позволяет рекомендовать неоадъювантную иммунотерапию (с или без добавления химиотерапии) в качестве предпочтительной опции комбинированного лечения.

2. Являются ли режимы с включением доцетаксела, производных платины и фторурацила (FLOT или mDCF) предпочтительными у больных метастатическим раком желудка без гиперэкспрессии HER2neu, способных перенести агрессивную лекарственную терапию?

— *Предпочтительным вариантом лечения пациентов с метастатическим раком желудка без гиперэкспрессии HER2neu, способных перенести агрессивную лекарственную терапию, является комбинация оксалиплатина и фторпиримидинов.*

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
70,9%	21,8%	5,5%	0%	0%	1,8%

Уровень доказательности — A,
класс рекомендаций — 1.

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

Уровень достигнутого соглашения:

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

Уровень доказательности — C-ДО,
класс рекомендаций — 2a.

Добавление доцетаксела к двойным комбинациям на основе препаратов платины и фторпиримидинов исследовалось в ряде рандомизированных исследований. Так, добавление доцетаксела к цисплатину и фторурацилу (режим DCF) показало достоверное, но клинически незначимое увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) на 2 недели ценой выраженной токсичности [12]. В аналогичном по дизайну исследовании из Китая была выполнена редукция доз доцетаксела и цисплатина на 20%. Достигнуто увеличение ОВ (10,2 против 8,5 месяцев, ОР 0,71, $p = 0,0319$), однако вновь значимо повышалась и токсичность [13]. В то же время в другом рандомизированном исследовании,

выполненном на азиатской популяции больных, режим DCS (доцетаксел, цисплатин и S1) не показал увеличения ОВ по сравнению с комбинацией CS [14].

В 2019 году был опубликован мета-анализ 23 исследований, который сравнивал 8 различных видов триплетов и двойных комбинаций химиотерапии в первой линии лечения больных с метастатическим раком желудка, который не показал улучшение ОВ в режимах с добавлением таксанов (ОР 0,91; 95% ДИ 0,81–1,01, $p = 0,07$) или иринотекана (ОР 1,10; 95% ДИ 0,82–1,24, $p = 0,94$) [15]. В то же время удалось увеличить шанс достижения объективного эффекта (ОР 1,22; 95% ДИ 1,1–1,36, $p = 0,0002$). Противоречивы результаты и двух рандомизированных исследований, напрямую сравнивавших в первой линии терапии режимы FLOT и FOLFOX. В первом, выполненном во Франции, отмечено достоверное улучшение общей выживаемости в группе триплета с наибольшим выигрышем у пациентов младше 65 лет, с диффузным подтипом опухоли и статусом ECOG 0 [16]. В то же время в другом исследовании из Индии непосредственные и отдаленные результаты в обеих группах не различались [17].

3. Рекомендуются ли проведение адъювантной химиотерапии у пациентов с диффузным вариантом рака желудка по Лаурену?

— *Пациентам с диффузным вариантом рака желудка по Лаурену рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии в соответствии с общими показаниями к ее назначению при данном заболевании.*

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
81,8%	16,4%	3,6%	0%	0%	1,8%

Уровень доказательности — B,
класс рекомендаций — 2b.

По результатам многоцентрового ретроспективного исследования анализа эффективности периоперационной химиотерапии на основе препаратов платины и фторурацила пациентов с перстневидноклеточным раком желудка (подтип диффузного рака) было показано, что данный вариант является независимым фактором неблагоприятного прогноза (HR = 1,4; 95% CI 1,1–1,9, $P = 0,042$) [18]. В рандомизированных исследованиях, посвященных периоперационной и адъювантной химиотерапии рака желудка, ACTS1 [19], CLASSIC [20], INTERGroup0116 [21], FNLCC [22] отсутствовал запланированный анализ в подгруппе пациентов с перстневидноклеточным, диффузным раком желудка. В рандомизированном исследовании MAGIC [23] самостоятельное хирургическое лечение сравнивалось с периоперационной химиотерапией, включавшей проведение 3 курсов по схеме ECF (эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил) до операции и 3 курса после операции. По результатам данного исследования добавление химиотерапии привело к достоверному увеличению 5-летней продолжительности жизни больных с 23% до 36% (HR 0,75;

95% CI 0,600,93, $p = 0,009$). При проведения подгруппового анализа отсутствовали различия в частоте pCR при диффузном и кишечном подтипе рака желудка по Лаурену. Схожие результаты были получены и в исследовании FLOT-4 [24], где сравнивалась эффективность режимов ECF/ECX (эпирубицин, цисплатин, фторурацил или капецитабин) и FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин, фторурацил). Последний показал преимущество перед режимом ECF/ECX, достоверно улучшив 5-летнюю ОВ (48% и 57%, HR = 0,77, $p = 0,012$) независимо от гистологического подтипа. По данным опроса экспертов на 4-й международной конференции St. Gallen, посвященной вопросам лечения операбельного рака желудка и пищевода в 2019 г., перстневидноклеточный, диффузный гистологический подтип является независимым фактором неблагоприятного прогноза и должен рассматриваться как фактор стратификации в будущих исследованиях [25].

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

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

Уровень достигнутого соглашения:

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

Уровень доказательности — В-НР,
класс рекомендаций — 1.

В двух рандомизированных исследованиях из Японии адъювантная монотерапия препаратом S1 (пероральный фторпиримидин) у пациентов с II–III стадиями привела к достоверному увеличению 5-летней общей выживаемости (ОВ) с 61,1% до 71,7% [26]. Другое исследование у пациентов с III стадией показало преимущества комбинации S1 с доцетакселом по отдаленным результатам [27]. В южнокорейском исследовании CLASSIC больные со II–III стадиями рандомизировались в группу наблюдения или послеоперационной химиотерапии комбинацией XELOX (оксалиплатин, капецитабин). Последняя достоверно улучшила 5-летнюю ОВ с 69% до 78% [20]. Преимущество режима с включением оксалиплатина по сравнению с монотерапией фторпиримидинами было продемонстрировано и в южнокорейском исследовании ARTIST-2, где пациенты с III стадией (N+) в качестве адъювантной терапии получали S1, SOX (S1 + оксалиплатин) или химиолучевую терапию. Трёхлетняя БРВ составила 64%, 78% и 73% соответственно [28]. В 2 рандомизированных исследованиях (MAGIC и FNCLCC 94012) самостоятельное хирургическое лечение сравнивалось с периоперационной химиотерапией, включавшей проведение 2–3 курсов до операции и 3–4 курсов после нее. В качестве химио-

терапии применялись комбинации на основе цисплатина и фторурацила (режимы ECF и CF). В обоих исследованиях проведение периоперационной химиотерапии привело к уменьшению стадии заболевания, повышению частоты R0-резекций и 5-летней ОВ на 13–14% (ОР 0,69–0,75) [29,30]. В исследовании FLOT-4 (Германия) больные раком желудка с cT2–4Nлюбое или cTлюбоеN+ рандомизировались в группы ECF/ECX (эпирубицин, цисплатин, фторурацил или капецитабин) или FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин, фторурацил). Комбинация FLOT показала преимущество перед стандартным подходом, достоверно улучшив БРВ (5-летняя 31% и 41%, ОР 0,77) и ОВ (5-летняя 48% и 57%, ОР 0,77, $p = 0,012$) при схожем профиле токсичности [31]. Проведенный сетевой мета-анализ исследований, посвященных адъювантной и периоперационной химиотерапии при резектабельном раке желудка, показал превосходство от проведения периоперационной терапии комбинациями с включением таксанов в отношении ОВ по сравнению с одной хирургией (ОР 0,58; 95% ДИ 0,38–0,91) и с адъювантной терапией (ОР 0,62; 95% ДИ 0,42–0,93) [33].

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

— *Предпочтительным режимом первой линии терапии у больных метастатическим раком желудка без гиперэкспрессии HER2neu старше 65 лет и/или у ослабленных пациентов является комбинация оксалиплатина и фторпиримидинов с возможной редукцией доз препаратов на 40%.*

Уровень достигнутого соглашения:

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

Уровень доказательности — В-Р,
класс рекомендаций — 1.

Основой первой линии терапии метастатического рака желудка являются двойные комбинации на основе производных платины и фторпиримидинов. Пациенты старше 65–70 лет или ослабленные пациенты плохо представлены в клинических исследованиях при том, что медиана возраста больных раком желудка в США и Великобритании составляет 68 и 75 лет соответственно. В двух мета-анализах было показано, что у пациентов старше 65–70 лет лечение переносится хуже, однако показатели общей выживаемости (ОВ) не отличаются от более молодых [33,34]. Монотерапия фторпиримидинами — малотоксичный и удобный вариант лечения ослабленных и пациентов старческого возраста, однако характеризуется невысокой эффективностью. Так, в исследовании 321GO 55 пациентов, «не подходящих для терапии комбинацией EOX в полных дозах» (статус ECOG2 у 33%, медиана возраста 75 лет), были рандоми-

зированы на комбинацию EOX, XELOX или капецитабин с редукцией доз препаратов на 20%. Медиана ОВ составила 8,1 мес., 9,5 мес. и 3,6 мес. соответственно, режим XELOX также ассоциировался с лучшими показателями качества жизни [35]. В другом рандомизированном исследовании III фазы, выполненном в Южной Корее, пациенты старше 70 лет получали капецитабин или режим XELOX. Набор пациентов был остановлен досрочно после промежуточного анализа, показавшего преимущество ОВ в группе XELOX (медиана 11,1 мес. против 6,3 мес., HR 0,58; 95% CI 0,30–1,12) [36]. В исследовании GO2 (Великобритания) приняли участие 512 пациентов раком желудка, пищеводно-желудочного перехода или пищевода, не подходящих для оригинального режима XELOX. Медиана возраста составила 76 лет, статус ECOG ≥ 2 имел место у 31% больных [37]. Пациенты рандомизировались в одну из трех групп модифицированного режима XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² 1 день каждые 3 недели, капецитабин 1300 мг/м² в сутки непрерывно) — в полных дозах, с редукцией доз обоих препаратов на 20% и на 40%. Не отмечено различий в показателях ВБП и ОВ (медиана 7,5, 6,7 и 7,6 мес. соответственно). Редукция доз препаратов ассоциировалась с меньшей токсичностью и лучшей переносимостью лечения.

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

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

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
72,7%	21,8%	5,5%	0%	0%	0%

Уровень доказательности — B-P,
класс рекомендаций — 2b.

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

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
74,5%	20,0%	3,6%	1,8%	0%	0%

Уровень доказательности — B-P,
класс рекомендаций — 2b.

По результатам рандомизированных исследований проведение второй линии химиотерапии препаратами иринотекана, доцетаксел или еженедельный паклитаксел достоверно улучшают ОВ и качество жизни пациентов по сравнению с симптоматической терапией [38–40]. Позже в исследование RAINBOW было показано, что до-

бавление рамуцирумаба к еженедельному паклитакселу привело к достоверному росту ОВ по сравнению с монотерапией паклитакселом [41]. Таким образом, комбинация паклитаксела и рамуцирумаба стала стандартной в качестве второй линии лечения. Однако в последние годы все чаще в лечении резектабельного рака желудка или в качестве первой линии терапии стал применяться режим FLOT, включающий доцетаксел — препарат, схожий по механизму действия и механизмам резистентности с паклитакселом. Это, в свою очередь, ставит под сомнение целесообразность назначения паклитаксела во второй линии лечения. В литературе имеются публикации об успешном применении режима FOLFIRI (ириротекан + 5-фторурацил с модификацией лейковорином) во второй линии лечения в случае развития резистентности к таксанам [42–45]. В США, согласно данным ретроспективного исследования, назначение рамуцирумаба в комбинации с режимом FOLFIRI 29 пациентам обусловило медиану ВБП 6 мес., медиану ОВ — 13,4 мес. [46]. В России режим FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом во 2 линии лечения был назначен 39 пациентам диссеминированным раком желудка, 76,9%, из которых в первой линии лечения получали режим FLOT. Достигнуты медиана ВБП 7,6 месяцев, а 6-месячная ОВ составила 55,3% [47]. В рандомизированном клиническом исследовании II фазы по сравнительному изучению режима FOLFIRI + рамуцирумаб с комбинацией паклитаксела с рамуцирумабом во 2 линии лечения больных диссеминированным раком желудка частота объективного ответа составила 22% и 11% для комбинации FOLFIRI с рамуцирумабом и паклитаксела в комбинации с рамуцирумабом, после доцетаксела в 1 линии — 25% и 8% соответственно, контроль заболевания — 61% и 58%, после доцетаксела — 65% и 37% соответственно. В подгруппе пациентов, получавших в первой линии химиотерапии доцетаксел, ВБП на второй линии лечения FOLFIRI с рамуцирумабом была статистически значимо выше, чем при лечении паклитакселом с рамуцирумабом: 4,8 против 2,1 мес. ($p = 0,0070$), хотя медианы ОВ и не отличались: 7,5 против 6,6 мес. ($p = 0,47$) [48]. Остается неясной необходимость применения фторпиримидинов в комбинации с иринотеканом во второй линии терапии, этот вопрос изучался в двух небольших рандомизированных исследованиях. Добавление к иринотекану фторурацила или S1 не привело к улучшению непосредственных или отдаленных показателей эффективности [49,50].

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

— *Во второй линии терапии отдельным пациентам с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 и с незначительной распространенностью опухолевого процесса может быть предложен пембролизумаб. У пациентов с высоким уровнем микросателлитной нестабильности опухоли, ранее не*

получавших иммунотерапию, препаратом выбора является применение терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Уровень достигнутого соглашения:

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

Уровень доказательности — С-ДО,
класс рекомендаций — 2b.

На сегодняшний день ниволумаб в комбинации с химиотерапией одобрен в России в первой линии терапии метастатического рака желудка у пациентов с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5 , а пембролизумаб и ниволумаб в монотерапии — в 3 и последующих линиях лечения у пациентов с PD-L1 CPS ≥ 1 и вне зависимости от экспрессии PD-L1 соответственно. Данные по возможности применения иммунотерапии во второй линии ограничены. Использование пембролизумаба во второй линии терапии диссеминированного рака желудка изучалось в исследовании

KEYNOTE-061, где пациенты рандомизировались на паклитаксел или пембролизумаб [50]. У пациентов с отсутствием экспрессии PD-L1 отмечалось преимущество химиотерапии и лишь у пациентов с PD-L1 CPS ≥ 1 показатели выживаемости не различались. При этом даже у этих больных в первые 8 месяцев в группе иммунотерапии отмечался больший риск смерти, лишь позже происходил перекрест кривых выживаемости. Незапланированный исходно поданализ показал, что преимущество пембролизумаба перед паклитакселом во второй линии терапии достигается только за счет подгруппы с выраженной экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 10), где первому удалось повысить медиану общей выживаемости с 8,0 до 10,4 мес. [51]. Особым вариантом опухолей, высоко чувствительных к иммунотерапии, являются таковые с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, при которых иммунотерапия демонстрирует высокую эффективность. По результатам поданализа KEYNOTE-061 применение пембролизумаба во второй линии показало значительно большую эффективность, чем паклитаксел [52].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Smyth E.C., Verheij M., Allum W., et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v38–v49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>
2. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). Gastric Cancer 2021;24(1):1–21. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01041-y>
3. NCCN Clinical Practice Guideline for Gastric Cancer version 3.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
4. Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review Panel. Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach. J Gastric Cancer 2019;19(1):1–48. doi: 10.5230/jgc.2019.19.e8. Epub 2019 Mar 19. Erratum in: J Gastric Cancer 2019 Sep;19(3):372–373
5. Polom K., Marano L., Marrelli D., et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. Br J Surg 2018;105(3):159–167. <https://doi.org/10.1002/bjs.10663>
6. Kim S.Y., Choi Y.Y., An J.Y., et al. The benefit of microsatellite instability is attenuated by chemotherapy in stage II and stage III gastric cancer: Results from a large cohort with subgroup analyses. Int J Cancer 2015;137(4):819–25. <https://doi.org/10.1002/ijc.29449>
7. Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A., et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. J Clin Oncol 2019;37(35):3392–3400. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01124>
8. André T., Tougeron D., Piessen G., et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPIGA phase II study. J Clin Oncol 2023;41(2):255–265. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00686>
9. Pietrantonio F., Raimondi A., Lonardi S., et al. INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC). J Clin Oncol 2023;41(4): suppl 358. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.358
10. Lorenzen S., Götze T.O., Thuss-Patience P., et al. Perioperative atezolizumab plus fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel for resectable esophagogastric cancer: interim results from the randomized, multicenter, phase II/III DANTE/IKF-s633 trial. J Clin Oncol 2024;42(4):410–420. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00975>
11. Sun H., Moiseyenko V., Chubenko V., et al. Neoadjuvant chemo-immunotherapy in mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability (MSI) gastric carcinoma (GC): A multicenter retrospective study. Ann Oncol 2024;35(suppl_2):S180–S181. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.362>
12. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S., et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006;24(31):4991–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8429>

13. Wang J., Xu R., Li J., et al. Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* 2016;19(1):234–44. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0457-4>
14. Yamada Y., Boku N., Mizusawa J., et al. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(7):501–510. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30083-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30083-4)
15. Guo X., Zhao F., Ma X., et al. A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):1125. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6294-9>
16. Zaanen A., Bouche O., de la Fouchardiere C., et al. LBA77 5-fluorouracil and oxaliplatin with or without docetaxel in the first-line treatment of HER2 negative locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (GASTFOX-PRODIGE 51): A randomized phase III trial sponsored by the FFCD. *Ann Oncol* 2023;34(suppl_2):S1254-S1335. [https://doi.org/10.1016/S0923-7534\(23\)04149-2](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(23)04149-2)
17. Ramaswamy A., Bhargava P., Dubashi B., et al. A two-arm randomized open-label prospective design superiority phase III clinical trial to compare the efficacy of docetaxel-oxaliplatin-capecitabine/5 fluorouracil (DOC/F) followed by docetaxel versus CAPOX/mFOLFOX-7 in advanced gastric cancers (DOC-GC study). *J Clin Oncol* 2024;42(3_suppl):LBA248-LBA248. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.LBA248
18. Messager M., Lefevre J.H., Pichot-Delahaye V., et al. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study. *Ann Surg* 2011;254(5):684–93; <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182352647>
19. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4387–93. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.5908>
20. Noh S.H., Park S.R., Yang H.K., et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1389–96. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70473-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70473-5)
21. Kozak K.R., Moody J.S. The survival impact of the intergroup 0116 trial on patients with gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):517–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.12.029>
22. Ychou M., Boige V., Pignon J.P., et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1715–21. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597>
23. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>
24. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393(10184):1948–1957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
25. Lutz M.P., Zalcborg J.R., Ducreux M., et al. The 4th St. Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference: Controversial issues in the multimodal primary treatment of gastric, junctional and oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2019;112:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.01.106>
26. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4387–93. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.5908>
27. Yoshida K., Koda Y., Kochi M., et al. Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2019;37(15):1296–1304. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01138>
28. Park S.H., Zang D.Y., Han B., et al. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl):4001. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4001
29. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>
30. Allum W.H., Stenning S.P., Bancewicz J., et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(30):5062–5067. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.2083>
31. Al-Batran S. E., Homann N., Pauligk C., et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393(10184):1948–1957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)

32. Van den Ende T., Veer E.T., Machiels M., et al. The efficacy and safety of (Neo)adjuvant therapy for gastric cancer: a network meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2019;11(1):80. <https://doi.org/10.3390/cancers11010080>
33. Trumper M., Ross P.J., Cunningham D., et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer* 2006;42(7):827–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.044>
34. Jatoi A., Foster N.R., Egner J.R., et al. Older versus younger patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction, and stomach: a pooled analysis of eight consecutive North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trials. *Int J Oncol* 2010;36(3):601–6. https://doi.org/10.3892/ijo_00000535
35. Hall P.S., Lord S.R., Collinson M., et al. A randomised phase II trial and feasibility study of palliative chemotherapy in frail or elderly patients with advanced gastroesophageal cancer (321GO). *Br J Cancer* 2017;116(4):472–478. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.442>
36. Hwang I.G., Ji J.H., Kang J.H., et al. A multi-center, open-label, randomized phase III trial of first-line chemotherapy with capecitabine monotherapy versus capecitabine plus oxaliplatin in elderly patients with advanced gastric cancer. *J Geriatr Oncol* 2017;8(3):170–175. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2017.01.002>
37. Hall P.S., Swinson D., Cairns D.A., et al. Efficacy of reduced-intensity chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine on quality of life and cancer control among older and frail patients with advanced gastroesophageal cancer: the GO2 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7(6):869–877. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0848>
38. Thuss-Patience P.C., Kretschmar A., Bichev D., et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47(15):2306–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.002>
39. Ford H.E., Marshall A., Bridgewater J.A., et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(1):78–86. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70549-7)
40. Hironaka S., Ueda S., Yasui H., et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4438–44. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5805>
41. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224–1235. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
42. Kaya A.O., Coskun U., Gumus M., et al. The efficacy and toxicity of irinotecan with leucovorin and bolus and continuous infusional 5-fluorouracil (FOLFIRI) as salvage therapy for patients with advanced gastric cancer previously treated with platinum and taxane-based chemotherapy regimens. *J Chemother* 2012;24(4):217–20. <https://doi.org/10.1179/1973947812Y.00000000020>
43. Maugeri-Saccà M., Pizzuti L., Sergi D., et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. *J Exp Clin Cancer Res* 2013;32(1):67. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-32-67>
44. Sendur M.A., Ozdemir N., Özatlı T., et al. Comparison the efficacy of second-line modified EOX (epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine) and irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) regimens in metastatic gastric cancer patients that progressed on first-line modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil (DCF) regimen. *Med Oncol* 2014;31(9):153. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0153-y>
45. Jung J.Y., Ryu M.H., Ryoo B.Y., et al. Second-line irinotecan, leucovorin, and 5-fluorouracil for gastric cancer patients after failed docetaxel and S-1. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:6857625. <https://doi.org/10.1155/2016/6857625>
46. Klempner S.J., Maron S.B., Chase L., et al. Initial report of second-line FOLFIRI in combination with ramucirumab in advanced gastroesophageal adenocarcinomas: a multi-institutional retrospective analysis. *Oncologist* 2019;24(4):475–482. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0602>
47. Бесова Н.С., Титова Т.А., Строяковский Д.Л. и соавт. Результаты применения рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка. *Медицинский совет* 2019;10:100–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-100-109>
Besova N.S., Titova T.A., Stroyakovsky D.L., et al. Results of the use of ramucirumab in combination with irinotecan and fluoropyrimidines in the second-line chemotherapy for disseminated gastric cancer. *Meditsinsky Sovet* 2019;10:100–109 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-100-109>
48. Lorenzen S., Thuss-Patients P., Pauligk C., et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab for patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction as second-line therapy: Interim safety and efficacy results from the phase II RAMIRIS Study (AIO-STO-0415) of the German Gastric Group at AIO. *Journal of Clinical Oncology* 38(15_suppl):4514–4514. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4514

49. Sym S.J., Hong J., Park J., et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71(2):481–8. <https://doi.org/10.1007/s00280-012-2027-3>
50. Tanabe K., Fujii M., Nishikawa K., et al. Phase II/III study of second-line chemotherapy comparing irinotecan-alone with S-1 plus irinotecan in advanced gastric cancer refractory to first-line treatment with S-1 (JACCRO GC-05). *Ann Oncol* 2015;26(9):1916–1922. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv265>
51. Shitara K., Özgüroğlu M., Bang Y.J., et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10142):123–133. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31257-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31257-1)
52. Chao J., Fuchs C.S., Shitara K., et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials. *JAMA Oncol* 2021;7(6):895–902. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>

ВКЛАД АВТОРОВ

Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

ORCID АВТОРОВ

Елена Владимировна Артамонова
<https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

Наталия Сергеевна Бесова
<https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>

Лариса Владимировна Болотина
<https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Любовь Юрьевна Владимирова
<https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>

Людмила Григорьевна Жукова
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Екатерина Олеговна Игнатова
<https://orcid.org/0000-0002-8114-7885>

Владимир Михайлович Моисеенко
<https://orcid.org/0000-0001-9431-5617>

Илья Анатольевич Покатаев
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Николай Евгеньевич Семенов
<https://orcid.org/0000-0001-5543-199X>

Даниил Львович Строяковский
<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>

Алексей Александрович Трякин
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Сергей Алексеевич Тюляндин
<https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Александр Александрович Феденко
<https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Михаил Юрьевич Федянин
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Лев Николаевич Шевкунов
<https://orcid.org/0000-0003-4533-1658>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

AUTHORS' CONTRIBUTION

All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication

ORCID OF AUTHORS

Elena Vladimirovna Artamonova
<https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

Nataliya Sergeevna Besova
<https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>

Larisa Vladimirovna Bolotina
<https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Lyubov Yurevna Vladimirova
<https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>

Lyudmila Grigorevna Zhukova
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Ekaterina Olegovna Ignatova
<https://orcid.org/0000-0002-8114-7885>

Vladimir Mikhailovich Moiseenko
<https://orcid.org/0000-0001-9431-5617>

Ilya Anatolevich Pokataev
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Nikolai Evgenyevich Semenov
<https://orcid.org/0000-0001-5543-199X>

Daniil Lvovich Stroyakovskii
<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>

Aleksei Aleksandrovich Tryakin
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Sergei Alekseevich Tyulyandin
<https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Aleksandr Aleksandrovich Fedenko
<https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Mikhail Yurevich Fedyanin
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Lev Nikolaevich Shevkunov
<https://orcid.org/0000-0003-4533-1658>

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Статья поступила в редакцию 28.02.2024,
прошла рецензирование 12.12.2024,
принята в печать 19.02.2025

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Respect for patients' rights. The patient signed an informed consent for the publication of her data.



malignanttumors.org