

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Ингибиторы CDK4/6 в терапии метастатического рака молочной железы. Выбор оптимальной терапии эстроген-рецептор-положительного HER2- метастатического рака молочной железы: общероссийский анализ предпочтений врачей («Прометей») – первые результаты опроса

Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии

Ленватиниб и пембролизумаб у больных распространенным раком тела матки

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

3

2020 / том 16

Журнал «Опухоли женской репродуктивной системы» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования, имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.



В сентябре 2020 г. журнал принят в Scopus.

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

Цель журнала – объединить гинекологов, маммологов, химиотерапевтов, радиологов, онкологов и других специалистов, работающих в крупных научно-исследовательских институтах, которые могут поделиться результатами своих научных исследований.

В журнале публикуются обзоры литературы, оригинальные статьи и случаи из практики, касающиеся диагностики и лечения рака молочной железы и женских половых органов, материалы по реабилитации, внедрению новых препаратов, отчеты о заметных мероприятиях в области маммологии и онкогинекологии, результаты протоколов научных исследований.

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

3^{ТОМ 16}
'20

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, а/я 35,
e-mail: redactor@abvpress.ru

Редактор А.В. Лукина
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн и верстка Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных*

*технологий и массовых коммуникаций
ПИ №ФС 77-36991 от 21 июля 2009 г.*

**При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Опухоли женской
репродуктивной системы»
обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.
В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.**

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Опухоли женской репродуктивной
системы. 2020. Том 16. № 3. 1–80

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42166
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19. Тираж 3000 экз.
Бесплатно.
www.ojrs.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

Семиглазов Владимир Федорович, президент Российского общества онкомаммологов (РООМ), д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделением опухолей репродуктивной системы и научным отделением опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

МАММОЛОГИЯ**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Летягин Виктор Павлович, член правления РООМ, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Палтуев Руслан Маликович (управляющий редактор), генеральный директор РООМ, к.м.н., старший научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Высоцкая Ирина Викторовна, член правления РООМ, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Семиглазов Владислав Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Зикирходжаев Азиз Дильшодович, член правления РООМ, д.м.н., руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ /
СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РООМ**

Артамонова Елена Владимировна, член правления РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Московского городского научного общества онкологов, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO), Общества специалистов по онкологической колопроктологии, Общества специалистов-онкологов по опухолям органов репродуктивной системы (Москва, Россия)

Божок Алла Александровна, ученый секретарь РООМ, д.м.н., онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург, ведущий онкомаммолог российско-финской клиники «Скандинавия» (Санкт-Петербург, Россия)

Бусько Екатерина Александровна, член РООМ, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент Научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия)

Владимиров Владимир Иванович, член правления РООМ, д.м.н., профессор, отличник здравоохранения РФ, заведующий дневным стационаром ГБУЗ Ставропольского края «Пятигорский онкологический диспансер», действительный член ESMO, Американского общества клинической онкологии (ASCO), Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), председатель регионального отделения RUSSCO (Пятигорск, Россия)

Воротников Игорь Константинович, член РООМ, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением № 5 (опухолей молочных желез) НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Дашян Гарик Альбертович, член правления РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Демидов Сергей Михайлович, член правления РООМ, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий отделением онкомаммологии МАУЗ «Городская клиническая больница № 40» (Екатеринбург, Россия)

Ермошенкова Мария Владимировна, член РООМ, к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Исмагилов Артур Халитович, председатель РООМ Республики Татарстан, д.м.н., профессор кафедры онкологии и хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии и реабилитации в онкологии Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Международной ассоциации пластических хирургов и онкологов (IAPSO) (Казань, Россия)

Колядина Ирина Владимировна, член РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член ESMO, ASCO (Москва, Россия)

Криворотько Петр Владимирович, член РООМ, д.м.н., заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Кудайбергенова Асель Галимовна, член РООМ, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член Российского общества онкопатологов (РООП) (Санкт-Петербург, Россия)

Манихас Алексей Георгиевич, член правления РООМ, д.м.н., хирург-онколог, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», председатель Санкт-Петербургского регионального отделения РООМ (Санкт-Петербург, Россия)

Остапенко Валерий Михайлович, член РООМ, д.м.н., президент Литовского сенологического общества, профессор Вильнюсского университета, заведующий отделением маммологии и онкологии Национального института рака (Вильнюс, Литва)

Портной Сергей Михайлович, член правления РООМ, председатель Московского регионального отделения РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 8 опухолей женской репродуктивной системы НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Общества онкологов Москвы и Московской области, Европейского общества мастологов (EUSOMA) (Москва, Россия)

Семглазова Татьяна Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач высшей категории (Санкт-Петербург, Россия)

Слонимская Елена Михайловна, член правления РООМ, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель отделения общей онкологии отдела клинической онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», председатель Томского регионального отделения РООМ (Томск, Россия)

Хайленко Виктор Алексеевич, член правления РООМ, д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Аль-Газали Хешам, профессор кафедры клинической онкологии Университета Айн-Шамс, президент Международного общества рака молочной железы и гинекологии (Каир, Египет)

Юсуф Омар Захария, д.м.н., профессор Национального института рака Египта, экс-президент Международного общества хирургии молочной железы (Каир, Египет)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Хасанов Рустем Шамильевич, д.м.н., профессор, главный врач ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан» (Казань, Россия)

Тюлядин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Борисов Василий Иванович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по химиотерапии опухолей ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

Вишневская Яна Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гладилина Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры онкологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Комов Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий хирургическим отделением диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии Централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Нечушкин Михаил Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением радиохирургии отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Ратиани Мурман Семенович, доктор медицины, заведующий отделением онкохирургии ООО «Даугавпилсская региональная больница» (Рига, Латвия)

Соболевский Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением № 12 реконструктивной и пластической онкохирургии НИИ клинической онкологии (для взрослых больных) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, руководитель радиологического отделения отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации радиационных терапевтических онкологов, член Европейской организации радиационных онкологов (ESTRO), председатель секции лучевой терапии Московского научного общества рентгенологов и радиологов (Москва, Россия)

Тупицын Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии гемопоэза Централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ**ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР**

Кузнецов Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Международного общества онкогинекологов (IGCS), Российского общества гинекологов-онкологов, Московского общества онкологов, Ассоциации онкологов России (Москва, Россия)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Кедрова Анна Генриховна, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», заведующая онкологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ульрих Елена Александровна, главный научный сотрудник, руководитель НИО репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», ведущий научный сотрудник ФГБОУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Беришвили Александр Ильич, д.м.н., руководитель департамента опухолей женской репродуктивной системы, университетская клиника «Центр высоких медицинских технологий» (Тбилиси, Грузия)

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кайдарова Диляра Радиковна, д.м.н., профессор, член ASCO, IGCS, президент Ассоциации онкологов Республики Казахстан, директор Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Алматы, Республика Казахстан)

Киселева Марина Викторовна, д.м.н., заведующая отделением новых медицинских технологий Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Коломиец Лариса Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделением гинекологии отдела клинической онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск, Россия)

Красильников Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий онкологическим отделением № 4 (гинекологическое) ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер» (Новосибирск, Россия)

Крикунова Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая отделением лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Максименко Татьяна Анатольевна, к.м.н., заведующая онкологическим отделом КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» — Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Барнаул, Россия)

Максимов Сергей Янович, д.м.н., профессор, заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Новикова Елена Григорьевна, д.м.н., профессор, лауреат Государственной премии РФ, председатель секции онкогинекологии Высшей аттестационной комиссии, главный научный сотрудник Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Сидоренко Юрий Сергеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный изобретатель РФСР, академик РАН, лауреат Государственной премии РФ (Ростов-на-Дону, Россия)

Урманчеева Аделя Федоровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, президент Российской ассоциации онкогинекологов (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Берлев Игорь Викторович, д.м.н., профессор, руководитель научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Красильников Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий онкологическим отделением № 4 (гинекологическое) ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер» (Новосибирск, Россия)

Кузнецов Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий гинекологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Международного общества онкогинекологов (IGCS), Московского общества онкологов (Москва, Россия)

Максимов Сергей Янович, д.м.н., профессор, заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Ульрих Елена Александровна, главный научный сотрудник, руководитель НИО репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», ведущий научный сотрудник ФГБОУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, Россия)

The journal "Tumors of Female Reproductive System" is put on the Higher Attestation Commission list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index and has an impact factor; it is registered in the CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.



Scopus

In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

The aim of the journal is to bring together gynecologists, mammologists, chemotherapists, radiologists, oncologists and other specialists working in large research institutes that can share the results of their research.

The journal publishes literature reviews, original articles and cases related to the diagnostics and treatment of breast cancer and women genital organs cancer, materials on rehabilitation, the introduction of new drugs, reports on big events in the field of mammology and oncogynecology, and the results of research protocols.

FOUNDED IN 2006

3^{VOL.16}
'20

Founder:
PH "ABV-Press"

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye Shosse,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent to the private box 35,
24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478
or e-mail: redactor@abvpress.ru

Editor A.V. Lukina
Proofreader T.N. Pomiluyko
Designer and maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.I. Belikova, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information Technologies,*

*and Mass Media (PI No. FS 77-36991
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy".
The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial
board.**

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy. 2020.
Volume 16. No. 3. 1–80

© PH "ABV-Press", 2020
Pressa Rossii catalogue index:
42166
Printed at the at the Mediacolor
LLC. 19, Signalnyy Proezd,
Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.
www.ojrs.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Semiglazov Vladimir F., *President of the Russian Society of Oncomammologists (RSOM), MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumors of the Reproductive System and the Scientific Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

M A M M O L O G Y**EDITOR-IN-CHIEF**

Letyagin Viktor P., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Chief Scientific Officer of the Surgical Department of Mammary Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Paltuev Ruslan M. (managing editor), *General Director of the RSOM, MD, Senior Researcher of the Scientific Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

Vysotskaya Irina V., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

SCIENCE EDITOR

Semiglazov Vladislav V., *MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

EXECUTIVE SECRETARY

Zikiryakhodzaev Aziz D., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Head of the Department of Oncology and Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery, P. Hertenzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

Artamonova Elena V., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Outpatient Chemotherapy (Day Hospital), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Member of the Moscow City Scientific Society of Oncologists, European Society for Medical Oncology (ESMO), Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO), Society of Oncological Coloproctology, Society of Oncologists in Cancer of Reproductive System (Moscow, Russia)*

Bozhok Alla A., *Scientific Secretary of the RSOM, MD, PhD, Oncologist of the Highest Qualification Category, Plastic Surgeon, Leading Oncomammologist of Russian – Finnish clinic "Scandinavia" (Saint Petersburg, Russia)*

Busko Ekaterina A., *Member of the RSOM, MD, Senior Researcher of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Scientific Clinical and Educational Center "Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine" of the Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)*

Vladimirov Vladimir I., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Award for Excellence in Healthcare of Russia, Head of the Day Hospital, Pyatigorsk Oncologic Dispensary of the Stavropol Region, Member of the ESMO, American Society of Clinical Oncology (ASCO), RUSSCO, Chairman of RUSSCO Regional Branch (Pyatigorsk, Russia)*

Vorotnikov Igor K., *Member of the RSOM, MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department of Breast Tumors of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Dashyan Garik A., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

Demidov Sergey M., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Oncology, City Clinical Hospital No. 40 (Ekaterinburg, Russia)*

Ermoschenkova Maria V., *Member of the RSOM, PhD, Researcher of the Department of Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertenzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Ismagilov Artur Kh., *RSOM Chairman of the Republic of Tatarstan, MD, PhD, Professor of the Oncological and Surgical Department, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Reconstructive Surgery and Rehabilitation in Oncology, Privolzhsky branch of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, President of International Association of Plastic Surgeons and Oncologists (IAPSO) (Kazan, Russia)*

Kolyadina Irina V., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Leading Researcher, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education on the basis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Member of the ESMO, ASCO (Moscow, Russia)*

Krivorotko Petr V., *Member of the RSOM, MD, Head of the Department of Breast Tumors, Leading Researcher of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint-Petersburg, Russia)*

Kudaybergenova Asel G., *Member of the RSOM, MD, Senior Researcher of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Russian Society of Oncopathologists (RSOP) (Saint Petersburg, Russia)*

Manikhas Alexey G., *Member of the RSOM Board, Chairman of the Saint Petersburg Regional Branch of RSOM, MD, PhD, Surgical Oncologist, Head of the Oncosurgical (Mammological) Department, Saint Petersburg City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)*

Ostapenko Valery M., *member of the RSOM, Dr. habil., President of Lithuanian Senological Society, Professor of Vilnius University, Head of the Department of Breast Diseases and Oncology, National Cancer Institute (Vilnius, Lithuania)*

Portnoy Sergey M., Member of the RSOM Board, Chairman of the Moscow Regional branch of RSOM, MD, PhD, Leading Researcher of the Surgical Department of Tumors of the Female Reproductive System No. 8 of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Society of Oncologists of Moscow and Moscow Region, European Society of Breast Cancer Specialists (Moscow, Russia)

Semiglazova Tatyana Yu., MD, Doctor of the Highest Category, Senior Researcher of the Division of Therapeutic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Slonimskaya Elena M., Member of the RSOM Board, President of Tomsk Regional Branch of RSOM, MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of General Oncology, Tomsk Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)

Khaylenko Victor A., Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Oncology, Faculty of Improvement of Doctors' Qualifications, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Tumor Diagnosis of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

El-Ghazaly Hesham, Professor of the Clinical Oncology Department, Ain Shams University, President of Breast and Gynecological International Cancer Society (Cairo, Egypt)

Youssef Omar Zakaria, MD, PhD, Professor of National Cancer Institute of Egypt, Ex-President of Breast Surgery International (Cairo, Egypt)

EDITORIAL COUNCIL

Khasanov Rustem Sh., MD, PhD, Professor, Chief Physician of the Republican Clinical Oncological Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

Tjulandin Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director of Science, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Poddubnaya Irina V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector of Academic Affairs and International Cooperation, Head of the Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Borisov Vasilij I., MD, PhD, Professor, Honored Physician, Winner of the Government Prize of Russia, Deputy Chief Medical Officer of Cancer Chemotherapy of the Clinical Oncological Dispensary No. 1, the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Vishnevskaya Yana V., MD, Leading Researcher of the Department of Pathological Anatomy of Human Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gladilina Irina A., MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Radiosurgery of the Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Komov Dmitriy V., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Surgical Department for Tumor Diagnosis of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kushlinskiy Nikolay E., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry of the Centralized Clinical and Laboratory Department of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nechushkin Mikhail I., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Radiosurgery of the Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ratiani Murman S., MD, Head of the Department of Oncological Surgery, Daugavpils Regional Hospital (Riga, Latvia)

Sobolevskiy Vladimir A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Reconstructive and Plastic Surgery No. 12 of the Research Institute of Clinical Oncology (for adult patients), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Professor, Head of the Radiological Department of the Division of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists, Member of the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiotherapy, Moscow Scientific Society of Radiographers and Radiologists (Moscow, Russia)

Tupitsyn Nikolay N., MD, PhD, Professor, Head of the Hematopoiesis Immunology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

Kuznetsov Viktor V., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Gynecologic Oncology of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Moscow Society of Oncologists, International Gynecologic Cancer Society (IGCS), Russian Society of Gynecological Oncologists, Association of Russian Oncologists (Moscow, Russia)

EDITOR-IN-CHIEF

Kedrova Anna G., MD, PhD, Russian Federation Government Prize Winner, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Head of the Department of Oncology, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Ulrikh Elena A., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Research and Development Department of Reproductive Technologies, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD

Berishvili Aleksandr I., MD, PhD, Head of the Department of Tumors of Female Reproductive System, University Clinic "Center for High Medical Technologies" (Tbilisi, Georgia)

Gorbunova Vera A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Chemotherapy of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kaydarova Dilyara R., MD, PhD, Professor, Member of the ASCO, IGCS, President of the Association of Oncologists of the Republic of Kazakhstan, Director of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (Almaty, Republic of Kazakhstan)

Kiseleva Marina V., MD, PhD, Head of the Department of New Medical Technologies, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Kolomiets Larisa A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecologic Oncology of the Tomsk National Medical Research Center of the RAS, Tomsk Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)

Krasilnikov Sergey E., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Oncology (Gynecological) No. 4, Novosibirsk Regional Oncology Dispensary, Novosibirsk Region (Novosibirsk, Russia)

Krikunova Lyudmila I., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiation and Combined Treatments for Gynecological Diseases, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Centre – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Maksimenko Tatyana A., MD, Head of the Department of Oncology, Altay Territorial Oncology Dispensary – Altai branch of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Barnaul, Russia)

Maksimov Sergei Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecology, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Medical Care in Oncology (Saint Petersburg, Russia)

Novikova Elena G., MD, PhD, Professor, Laureate of the State Prize of the Russian Federation, Chairman of the Oncogynecology Section of the State Attestation Commission, Principal Researcher of P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sidorenko Yuriy S., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Laureate of the State Prize of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia)

Urmancheeva Adel F., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, President of the Russian Association of Gynecologic Oncologists (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Berlev Igor V., MD, PhD, Professor, Head of the Scientific Department of Oncological Gynecology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Krasilnikov Sergey E., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Oncology (Gynecological) No. 4, Novosibirsk Regional Oncology Dispensary (Novosibirsk, Russia)

Kuznetsov Viktor V., MD, PhD, Professor, Head of the Gynecological Department of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS), Moscow Society of Oncologists (Moscow, Russia)

Maksimov Sergei Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecology, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Medical Care in Oncology (Saint Petersburg, Russia)

Ulrikh Elena A., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Research and Development Department of Reproductive Technologies, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

СО Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Е.В. Шивилов, Г.Е. Кветенадзе, Х.С. Арсланов, О.Е. Цеплина*
Оценка риска потери имплантата при двухэтапной реконструкции молочной железы 12
- Н.Г. Чанчикова, Е.А. Карлова, А.С. Савельева, О.А. Силкина, В.И. Чернов, Р.В. Зельчан, О.Д. Брагина, А.А. Медведева*
Роль позитронно-эмиссионной томографии в прогнозировании раннего ответа опухоли на неoadьювантную химиотерапию рака молочной железы 18
- И.С. Гулян, Е.П. Быстрицкая, Н.Ю. Чернышева, Е.В. Елисеева, В.И. Апанасевич, М.П. Исаева*
Делеционный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз (*GSTT1, GSTM1*) у пациенток с раком молочной железы в Приморском крае 25
- Ю.А. Белая, Н.А. Захарова, А.Р. Брентналл*
Реализация маммографического скрининга в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре 32
- Е.В. Артамонова, Е.И. Коваленко, Л.В. Болотина, М.Б. Стенина, Р.В. Орлова, М.А. Мухина*
Ингибиторы CDK4/6 в терапии метастатического рака молочной железы. Выбор оптимальной терапии эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы: общероссийский анализ предпочтений врачей («Прометей») – первые результаты опроса 37
- И.А. Акулова, С.Н. Новиков, А.И. Целуйко, А.В. Чёрная, Ж.В. Брянцева, П.В. Криворотько, С.В. Канаев*
Сравнительный анализ косметических результатов проведенного лечения у пациенток с дополнительным облучением ложа опухоли при раке молочной железы 46

ОБОЗРНЫЕ СТАТЬИ

- И.В. Колядина, И.В. Поддубная*
Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии 56

ГИНЕКОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Г.М. Телетаева, Е.А. Ульрих, Д.Х. Латипова, А.И. Семенова, Е.В. Левченко, Д.Г. Ульрих, И.В. Берлев, Т.Ю. Семиглазова, С.А. Проценко, А.Ф. Урманчеева*
Успешный опыт лечения гестационной трофобластической неоплазии высокого риска у пациентки с непереносимостью стандартной химиотерапии (клинический случай) 67
- А.Г. Кедрова, А.И. Бершвили, Т.А. Греян*
Ленватиниб и пембролизумаб у больных распространенным раком тела матки 72

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- E.V. Shivilov, G.E. Kvetenadze, Kh.S. Arslanov, O.E. Tseplina*
Assessment of risk of loss of the implant in two-stage breast reconstruction 12
- N.G. Chanchikova, E.A. Karlova, A.S. Savelyeva, O.A. Silkina, V.I. Chernov, R.V. Zelchan, O.D. Bragina, A.A. Medvedeva*
Role of positron emission tomography in predicting early tumor response to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. 18
- I.S. Gulyan, E.P. Bystritskaya, N. Yu. Chernysheva, E.V. Eliseeva, V.I. Apanasevich, M.P. Isaeva*
Deletion polymorphism of glutathione S-transferases genes (*GSTT1*, *GSTM1*) in patients with breast cancer in Primorye region 25
- Ju.A. Belaya, N.A. Zakharova, A.R. Brentnall*
Realisation of mammography screening in Khanty-Mansiysk Autonomous State – Yugra 32
- E.V. Artamonova, E.I. Kovalenko, L.V. Bolotina, M.B. Stenina, R.V. Orlova, M.A. Mukhina*
CDK4/6 inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. Choosing optimal therapy for estrogen-receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: analysis of doctors' preferences ("Prometheus") in Russia – first results of the survey 37
- I.A. Akulova, S.N. Novikov, A.I. Tseluyko, A.V. Chernaya, Zh.V. Bryantseva, P.V. Krivorotko, S.V. Kanaev*
Comparison of cosmetic results after treatment in women with breast cancer who received additional radiation to the tumor bed 46

REVIEWS

- I.V. Kolyadina, I.V. Poddubnaya*
Key studies that have changed the history and treatment of early HER2+ breast cancer: focus on individual therapy. 56

GYNECOLOGY

CLINICAL NOTE

- G.M. Teletaeva, E.A. Ulrikh, D.Kh. Latipova, A.I. Semenova, E.V. Levchenko, D.G. Ulrikh, I.V. Berlev, T.Yu. Semiglazova, S.A. Protsenko, A.F. Urmancheeva*
Successful treatment of high-risk gestational trophoblastic disease in a patient with intolerance to standard chemotherapy (clinical case) 67
- A.G. Kedrova, A.I. Berishvili, T.A. Greyan*
Lenvatinib and pembrolizumab in patients with advanced uterine cancer 72

Оценка риска потери имплантата при двухэтапной реконструкции молочной железы

Е.В. Шивилов, Г.Е. Кветенадзе, Х.С. Арсланов, О.Е. Цеплина

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы;
Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Контакты: Евгений Витальевич Шивилов shivilov@yandex.ru

Хирургическое лечение остается одним из ведущих методов в лечении рака молочной железы. Ежегодно количество операций по восстановлению молочной железы неуклонно возрастает. Но также увеличивается и количество возможных осложнений, связанных с выполнением таких операций. Восстановление молочной железы с использованием экспандера может быть одним из приемлемых вариантов для пациенток, которым планируется лучевая терапия. В статье проанализированы результаты выполнения двухэтапных реконструктивно-пластических операций на молочной железе при комплексном лечении пациенток с диагнозом рака молочной железы. В 90,5 % случаев получен хороший косметический результат. Риск потери имплантата после проведения химиотерапии составил 4,8 %, при проведении химиотерапии в сочетании лучевой терапией – 13,9 %. Двухэтапную реконструкцию молочной железы можно использовать при тщательном отборе пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструктивная операция, двухэтапная реконструкция, эндопротезирование, осложнения

Для цитирования: Шивилов Е.В., Кветенадзе Г.Е., Арсланов Х.С., Цеплина О.Е. Оценка риска потери имплантата при двухэтапной реконструкции молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):12–7.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-12-17



Assessment of risk of loss of the implant in two-stage breast reconstruction

E.V. Shivilov, G.E. Kvetenadze, Kh.S. Arslanov, O.E. Tseplina

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Entusiastov Highway, Moscow 111123, Russia

Surgical treatment remains one of the leading methods in the treatment of breast cancer. Every year, the number of breast reconstruction operations is steadily increasing. But the number of possible complications associated with performing such operations also increases. Breast reconstruction using an expander may be one of the acceptable options for patients who are planning radiation therapy. The article analyzes the results of two-stage reconstructive plastic surgery on the breast in the complex treatment of patients diagnosed with breast cancer. In 90.5 % of cases, a good cosmetic result was obtained. The risk of losing the implant after chemotherapy was 4.8 % and 13.9 % for chemotherapy combined with radiation therapy, respectively. Two-stage breast reconstruction can be used with careful selection of patients.

Key words: breast cancer, reconstructive surgery, two-stage reconstruction, endoprosthesis, complications

For citation: Shivilov E.V., Kvetenadze G.E., Arslanov Kh.S., Tseplina O.E. Assessment of risk of loss of the implant in two-stage breast reconstruction. Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):12–7. (In Russ.).

Введение

Злокачественные опухоли молочной железы занимают ведущую позицию среди онкологических заболеваний у женщин в мире [1]. В Российской Федерации показатели заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) и смертности от него среди всех возрастных групп продолжают неуклонно повышаться. Чаще всего злокачественные опухоли молочной железы диагностируются в социально активном возрасте – 50–64 года [2]. Несмотря на достигнутые успехи в лекарственной терапии РМЖ, хирургическое лечение

остается одним из основных методов. При этом основной операцией до настоящего времени остается радикальная мастэктомия. Потеря молочной железы вызывает сильное эмоциональное потрясение, а отсутствие молочной железы является постоянным напоминанием о перенесенном заболевании. Одновременное восстановление молочной железы после мастэктомии имеет ряд эстетических и психологических преимуществ [3]. Эстетические результаты связаны с возможностью сохранения субмаммарной складки, сосково-ареолярного комплекса и большей части кожи молочной

железы. Психологические преимущества заключаются в снижении степени выраженности эмоционального стресса, вызванной отсутствием молочной железы. По данным А. Ishak и соавт., на реконструкцию направляются только 20,6 % пациенток [4]. В США в 2016 г. было выполнено 109 256 реконструкций молочной железы; отмечено увеличение числа операций на 3 % в сравнении с 2015 г. (106 338 операций) и на 39 % в сравнении с 2000 г. (78 832 операции) [5].

В клинической работе большое распространение получили реконструктивные операции с использованием тканевых экспандеров и силиконовых имплантатов. Современные силиконовые эндопротезы и техническое оснащение клиник позволяют восстановить молочную железу путем выполнения реконструктивных операций. Они могут быть как одномоментными, так и отсроченными. В свою очередь, одномоментные операции могут быть одно- или двухэтапными. На сегодняшний день от 25 до 42 % женщин выполняют двухэтапную одномоментную реконструкцию, при которой в ложе удаленной ткани молочной железы первоначально устанавливается тканевый экспандер [6, 7]. Почти в половине всех случаев после хирургического этапа пациенткам назначают проведение лучевой терапии (ЛТ). По данным зарубежных авторов, ЛТ способствует повышению показателей безрецидивной выживаемости после выполнения реконструктивно-пластических операций [8, 9]. Тем не менее остается актуальным вопрос об осложнениях после установки тканевого экспандера или имплантата, которые могут развиться после завершения ЛТ [10–12]. По данным Т.С. Lam и соавт., послеоперационный риск потери эндопротеза составил 2,7 % у пациенток без адъювантной химиотерапии (ХТ), 5,3 % у получавших адъювантную ХТ и 11,3 % у прошедших ХТ и ЛТ [13]. Установка тканевого экспандера на 1-м этапе позволяет, с одной стороны, добиться удовлетворительного косметического результата, с другой – снижает риск потери постоянного имплантата в случае его одномоментной установки при последующем проведении ЛТ. Это связано со снижением риска осложнений и с возможной коррекцией молочной железы на 2-м этапе реконструкции (замена тканевого экспандера на имплантат), что улучшает эстетические результаты [14]. Восстановление молочной железы с использованием тканевого экспандера может рассматриваться как один из приемлемых вариантов для пациенток, которым планируется проведение ЛТ [15].

Цель нашего исследования – определить вероятность потери тканевого экспандера или силиконового имплантата при двухэтапной реконструкции в процессе комбинированного/комплексного лечения больных РМЖ.

Материалы и методы

Проанализированы результаты хирургического этапа в комплексном лечении 84 пациенток в возрасте от 28 до 67 лет (средний возраст – 42 ± 3 года) с РМЖ ПА

и IIВ стадий при выполнении двухэтапных реконструктивно-пластических операций после подкожной радикальной мастэктомии. Из них первично-множественный синхронный рак диагностирован в 3 случаях. На дооперационном этапе проведено стандартное обследование для установки распространенности онкологического процесса. Всем пациенткам была проведена неоадъювантная или адъювантная ХТ в зависимости от стадии опухолевого процесса и данных морфологического и иммуногистохимического исследований. ЛТ проведена 43 (51,1 %) пациенткам в послеоперационном периоде. Индекс массы тела (ИМТ) < 24 определялся в 10 (11,9 %) случаях. На 1-м этапе всем пациенткам выполнена подкожная радикальная мастэктомия по стандартной методике с уровнем лимфодиссекции D2 и одномоментной установкой тканевого экспандера. Вопрос о сохранении сосково-ареолярного комплекса решали интраоперационно. После удаления молочной железы выполняли срочное морфологическое исследование тканей ретроареолярной зоны. При выявлении опухолевых клеток сосково-ареолярный комплекс удаляли. Иссечение кожи в проекции опухоли проводили, если по данным ультразвукового исследования молочной железы расстояние от верхнего края злокачественного новообразования до кожи составляло $< 1,5$ см. Второй реконструктивный этап (замена тканевого экспандера на силиконовый имплантат) проводили после окончания лечения основного заболевания, в сроки от 6 до 14 мес. Продолжительность мониторинга за всеми прооперированными пациентками составила от 1 до 3 лет после окончания лечения.

Результаты и обсуждение

Выполнен анализ результатов всех проведенных двухэтапных реконструктивно-пластических операций, по итогам которого в 90,5 % случаев полученный косметический результат расценен как хороший, что совпало с данными анкетирования пациенток (рис. 1).

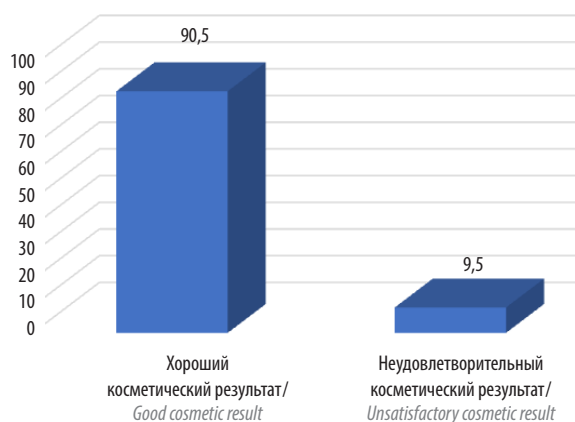


Рис. 1. Распределение пациенток по полученному косметическому результату, %

Fig. 1. Distribution of patients according to the received cosmetic result, %



Рис. 2. Внешний вид молочных желез пациентки А., 44 лет, с первично-множественным синхронным раком молочных желез (слева – урТ2N0M0G3 pCR, IIA стадия, HER2/neu-положительный иммунофенотип; справа – урTisN0M0 pCR, 0 стадия) после 6 курсов неoadъювантной химиотерапии на разных этапах хирургического лечения: а – после 6 курсов неoadъювантной химиотерапии; б – через 3 мес после двусторонней подкожной радикальной мастэктомии с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером (1-й этап): молочные железы симметричные, субмаммарная складка сохранена, тканевый экспандер не контурируется; в – через месяц после замены тканевого экспандера на силиконовый имплантат и восстановления соска (2-й этап): молочные железы симметричные, реконструированные соски расположены на одном уровне

Fig. 2. The appearance breast of patient А., 44 years old, with primary multiple synchronous breast cancer (left – урТ2N0M0G3 pCR, IIA stage, HER2/neu positive immunophenotype; right – урTisN0M0 pCR, 0 stage) after 6 courses of neoadjuvant chemotherapy at different stages of surgical treatment: а – after 6 courses of chemotherapy neoadjuvant; б – 3 months after bilateral subcutaneous radical mastectomy with simultaneous reconstruction with a tissue expander (first stage): the mammary glands are symmetrical, the submammary fold is preserved, the tissue expander is not contoured; в – a month after replacing the tissue expander with a silicone implant and restoring the nipple (second stage): the mammary glands are symmetrical, the reconstructed nipples are located at the same level

Использовалась анкета-опросник «Оценка косметических результатов, психологических критериев после органосохраняющих операций, онкопластических резекций, реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы» [16]. В 9,5 % случаев косметический результат расценен как неудовлетворительный по причине потери тканевого экспандера или силиконового имплантата.

Хороший эстетический результат получен у всех пациенток с первично-множественным синхронным РМЖ (рис. 2).

Осложнения выявлены у 18 (21,4 %) пациенток (см. таблицу). Гематомы в области установленного тканевого экспандера и силиконового имплантата отсутствовали. Серомы длительностью >2 нед определялись

в 7 (8,3 %) случаях: у 5 пациенток после 1-го этапа реконструкции, у 2 – после 2-го.

Инфицирование в области тканевого экспандера диагностировано у 3 (3,6 %) пациенток во время проведения курсов адъювантной ХТ и в 2 (2,4 %) случаях после выполнения ЛТ. В 3 случаях на фоне проведения консервативного противовоспалительного и антибактериального лечения, а также активного дренирования и промывания полости установленного экспандера удалось его сохранить и в дальнейшем через 8 мес проведен 2-й реконструктивный этап – замена тканевого экспандера на силиконовый имплантат (рис. 3). У 2 пациенток, несмотря на противовоспалительное и антибактериальное лечение, сохранить тканевый экспандер не удалось.

Распределение осложнений при двухэтапной реконструкции при комбинированном и комплексном лечении рака молочной железы (18 пациенток), n (%)

Distribution of complications in two-stage reconstruction with combined and complex treatment of breast cancer (18 patients), n (%)

| Осложнение Complication | При проведении химиотерапии During chemotherapy | При проведении комплексного лечения (химиотерапия и лучевая терапия) During complex treatment (chemotherapy and radiation therapy) | Всего Total |
|---|--|--|----------------|
| Серома Seroma | 4 (4,8) | 3 (3,6) | 7 (8,4) |
| Инфицирование Infection | 3 (3,6) | 2 (2,4) | 5 (6,0) |
| Протрузия имплантата Protrusion of the implant | 1 (1,2) | 5 (5,9) | 6 (7,1) |
| Всего Total | 8 (9,5) | 10 (11,9) | 18 (21,4) |

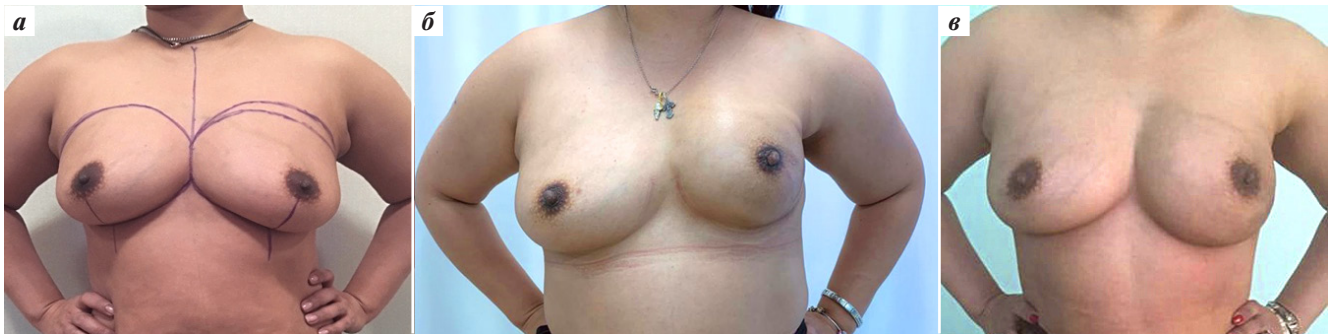


Рис. 3. Внешний вид молочных желез пациентки Т., 39 лет, с диагнозом «рак левой молочной железы $ypT2N1M0G3$ pCR, IIb стадия, тройной негативный иммунофенотип» на разных этапах хирургического лечения: а – после 6 курсов неоадьювантной химиотерапии; б – через год после подкожной радикальной мастэктомии слева с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером и лучевой терапией (через 1 мес после лучевой терапии диагностировано воспаление; на фоне проводимой противовоспалительной и антибактериальной терапии удалось тканевой экспандер сохранить; отмечается появление капсулярной контрактуры II степени по Бейкеру, получен неудовлетворительный косметический результат); в – после 2-го реконструктивного этапа (замены тканевого экспандера на силиконовый имплантат) через 2 года после операции: молочные железы симметричные, субмаммарная складка не смещена

Fig. 3. The appearance breast of patient T., 39 years old, diagnosed with left breast cancer $ypT2N1M0G3$ pCR, IIb stage, triple negative immunophenotype, at different stages of surgical treatment: a – after 6 courses of neoadjuvant chemotherapy; б – a year after radical subcutaneous mastectomy on the left with simultaneous reconstruction of tissue expander and radiotherapy (after 1 month after radiotherapy diagnosed inflammation; due to anti-inflammatory and antibacterial treatment managed tissue expander to preserve; the appearance of capsular contracture a 2 degree Baker received unsatisfactory cosmetic results); в – after the second stage of reconstruction (replacement of the tissue expander with a silicone implant) 2 years after the operation: the mammary glands are symmetrical, the submammary fold is not displaced

Протрузия тканевого экспандера и силиконового имплантата развилась в 6 (7,2 %) случаях: у 5 (5,9 %) пациенток после проведения ЛТ и у 1 (1,2 %) пациентки после адьювантной ХТ. Вместе с тем при завершении курса ЛТ протрузия имплантата произошла после выполнения 2-го реконструктивного этапа (замены тканевого экспандера на силиконовый имплантат) в сроки от 4 мес до 2 лет (рис. 4).

При этом отмечено, что у всех этих пациенток ИМТ был низкий (<24). Возможно, данное осложнение связано с недостаточной толщиной подкожной жировой

клетчатки в реконструированной молочной железе и, соответственно, с нарушением трофики и метаболических процессов в мягких тканях. Таким пациенткам (с низким ИМТ) следует рекомендовать проведение сеансов липографтинга в мягкие ткани молочной железы перед 2-м этапом реконструкции после окончания ЛТ.

Риск потери имплантата после проведения ХТ составил 2,4 %, при проведении ХТ в сочетании с ЛТ – 7,1 %, что практически не отличается от данных зарубежных коллег [17].

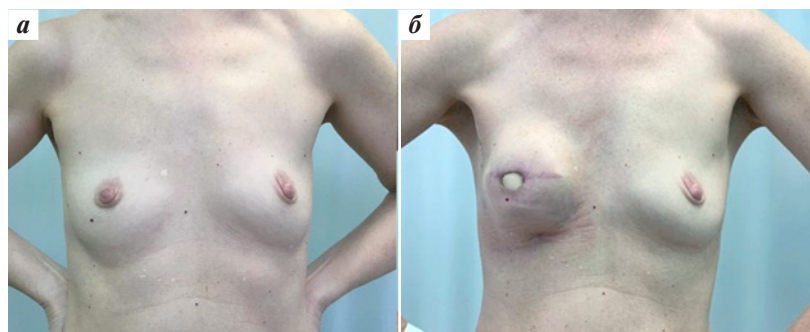


Рис. 4. Внешний вид молочных желез пациентки Л., 50 лет, с диагнозом «рак правой молочной железы $pT2N0M0G2$, IIA стадия, люминальный тип В, HER2/неи-отрицательный иммунофенотип» на разных этапах хирургического лечения: а – перед 1-м этапом кожесохраняющей радикальной мастэктомии слева с удалением сосково-ареолярного комплекса и одномоментной реконструкцией тканевым экспандером; б – через 4 мес после окончания 4-го курса адьювантной химиотерапии: определяются протрузия тканевого экспандера в области послеоперационного рубца, дефицит кожи; выполнено удаление экспандера

Fig. 3. The appearance of the mammary glands of patient L., 50 years old, diagnosed with right breast cancer $pT2N0M0G2$ IIA stage, luminal type B, HER2/neu negative immunophenotype, at different stages of treatment: а – before the first stage of skin-preserving radical mastectomy on the left with the removal of nipple-areolar complex and simultaneous reconstruction with a tissue expander; б – 4 months after the end of the 4th course of adjuvant chemotherapy: tissue expander protrusion in the area of the postoperative scar, skin deficit are determined; tissue expander removal is performed

Выводы

Двухэтапную реконструкцию молочной железы можно использовать при тщательном отборе пациентов, учитывая ИМТ и планируемое адъювантное лечение по поводу РМЖ. Риск потери имплантата в виде протрузии выше после проведения ХТ в сочетании с ЛТ, чем после только ХТ. Инфицирование области

установленного тканевого экспандера чаще встречается при проведении адъювантной ХТ. Своевременная диагностика и лечение возникающих послеоперационных осложнений позволяют в некоторых случаях сохранить тканевый экспандер, и в дальнейшем осуществить его замену на силиконовый имплантат, и выполнить коррекцию реконструированной молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.)].
3. Летыгин В.П., Григорьева Т.А. Реконструктивно-пластические операции в лечении больных раком молочной железы. РМЖ. Приложение. Онкология 2013;4(1):6–11. [Letyagin V.P., Grigorieva T.A. Reconstructive plastic surgery in the treatment of breast cancer patients. Application. *Oncology* 2013;4(1):6–11. (In Russ.)].
4. Ishak A., Yahya M.M., Halim A.S. Breast reconstruction after mastectomy: a survey of surgeons' and patients' perceptions. *Clin Breast Cancer* 2018;18(5):e1011–e1021. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.04.012.
5. Complete Plastic Surgery Statistics Report Dallas TX, 2017. Available at: <https://d2wirczt3b6wjm.cloudfront.net/News/Statistics/2016/2016-plastic-surgery-statistics-report.pdf>.
6. Reuben B.C., Manwaring J., Neumayer L.A. Recent trends and predictors in immediate breast reconstruction after mastectomy in the United States. *Am J Surg* 2009;198(2):237–43. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.11.034.
7. Christian C.K., Niland J., Edge S.B. et al. A multi-institutional analysis of the socioeconomic determinants of breast reconstruction: a study of the National Comprehensive Cancer Network. *Ann Surg* 2006;243(2):241–9. DOI: 10.1097/01.sla.0000197738.63512.23.
8. Ragaz J., Jackson S.M., Le N. et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337(14):956–62. DOI: 10.1056/NEJM199710023371402.
9. Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J. et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337(14):949–55.
10. Kronowitz S.J. Current status of implant-based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiationtherapy. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(4):513–23.
11. Cordeiro P.G., Pusic A.L., Disa J.J. et al. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: Outcomes, complications, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. *Plast Reconstr Surg* 2004;113(3):877–81. DOI: 10.1097/01.prs.0000105689.84930.e5.
12. Peled A.W., Foster R.D., Esserman L.J. et al. Increasing the time to expander-implant exchange after postmastectomy radiation therapy reduces expander-implant failure. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(3):503–9. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31825dbf15.
13. Lam T.C., Hsieh F., Boyages J. The effects of postmastectomy adjuvant radiotherapy on immediate two-stage prosthetic breast reconstruction: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2013;132(3):511–8. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31829acc41.
14. Ribuffo D., Monfrecola A., Guerra M. et al. Does postoperative radiation therapy represent a contraindication to expander-implant based immediate breast reconstruction? An update 2012–2014. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(12):2202–7.
15. Yoon A.P., Qi J., Kim H.M. et al. Patient-reported outcomes after irradiation of tissue expander versus permanent implant in breast reconstruction: A multicenter prospective study. *Plast Reconstr Surg* 2020;145(5):917e–26e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000006724.
16. Ермошеноква М.В., Зикийяходжаев А.Д. Оценка косметических результатов, психологических критериев после органосохраняющих операций, онкопластических резекций, реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы. Свидетельство о регистрации IREG № 201399 от 15.05.2020. М.: Платформа технологий, 2020. [Ermoshenkova M.V., Zikiryakhodzaev A.D. Evaluation of cosmetic results, psychological criteria after organ-preserving operations, oncologic resections, reconstructive plastic operations in patients with breast cancer. Certificate of registration IREG No. 201399 dated 15.05.2020. Moscow: Platform of Technologies, 2020. (In Russ.)].
17. Lam T.C., Borotkanic R., Hsieh F. et al. Immediate two-stage prosthetic breast reconstruction failure: radiation is not the only culprit. *Plast Reconstr Surg* 2018;141(6):1315–24.

Вклад авторов

Е.В. Шивилов: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, анализ полученных данных;

Г.Е. Кветенадзе, Х.С. Арсланов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

О.Е. Цеплина: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

E.V. Shivilov: development of research design, writing of the text of the article, analysis of the obtained data;

G.E. Kvetenadze, Kh.S. Arslanov: getting data for analysis, analyzing the received data;

O.E. Tseplina: review of publications on the subject of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Шивилов / E.V. Shivilov: <https://orcid.org/0000-0003-1345-6579>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Роль позитронно-эмиссионной томографии в прогнозировании раннего ответа опухоли на неoadъювантную химиотерапию рака молочной железы

Н.Г. Чанчикова¹, Е.А. Карлова¹, А.С. Савельева¹, О.А. Силкина¹, В.И. Чернов^{2, 3}, Р.В. Зельчан^{2, 3},
О.Д. Брагина^{2, 3}, А.А. Медведева²

¹ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»;
Россия, 660037 Красноярск, ул. Коломенская, 26;

²ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»;
Россия, 634009 Томск, переулок Кооперативный, 5;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»;
Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 30

Контакты: Анна Александровна Медведева medvedeva@tnimc.ru

Введение. Неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) является важным этапом лечения больных раком молочной железы. В качестве эффективного метода метаболической визуализации опухоли на этапах лечения широко используется совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с фтордезоксиглюкозой, меченной ¹⁸F (¹⁸F-ФДГ). Целью данного исследования была оценка возможности использования ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ для определения раннего ответа опухоли на НАХТ.

Материалы и методы. Ретроспективно были проанализированы результаты ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ 27 больных раком молочной железы. Исследование выполняли до начала НАХТ, после 2-го цикла НАХТ и после завершения всех курсов. Оценивали максимальное накопление ¹⁸F-ФДГ в опухолевой ткани (SUV_{max}) и динамику изменения SUV_{max} после проведения НАХТ ($SUV(\%)$). По результатам послеоперационного морфологического исследования пациентки были разделены на 2 группы: с полным регрессом опухоли и без полного регресса опухоли.

Результаты. Результаты исследования показали, что значение $SUV(\%)$ между первичным и промежуточным исследованием, а также между промежуточной и предоперационной ПЭТ/КТ составило $66,6 \pm 13,3$ и $31,6 \pm 17,5$ % соответственно. Динамика $SUV(\%)$ между первичной и промежуточной ПЭТ/КТ в группах с полным регрессом опухоли и без полного регресса опухоли составила $79,04 \pm 4,1$ и $63,8 \pm 13,1$ % соответственно ($p = 0,02$). Значение SUV_{max} в группах с полным регрессом опухоли и без полного регресса опухоли при первичной ПЭТ/КТ составило $8,5 \pm 0,78$ и $8,2 \pm 0,78$ соответственно ($p = 0,5$), при промежуточной – $1,8 \pm 0,35$ и $3,0 \pm 0,14$ ($p = 0,03$). По результатам исследований был проведен ROC-анализ, который показал, что оптимальным значением $SUV(\%)$ является 73,55 %, показавшее наибольшую чувствительность и специфичность.

Обсуждение. Учитывая, что изменение SUV_{max} между первичной и промежуточной ПЭТ/КТ было более выраженным, чем между промежуточной и предоперационной ПЭТ/КТ, можно полагать, что метаболические изменения на фоне НАХТ наблюдаются уже на ранних этапах лечения и сохраняются до окончания терапии, таким образом, неэффективность схемы химиотерапии можно определить, используя промежуточную ПЭТ/КТ, и своевременно изменить план лечения.

Выводы. Оптимальным значением $SUV(\%)$ при промежуточной ПЭТ/КТ мы считаем показатель 73,55 %; при данном показателе и выше предполагается ожидать полный морфологический ответ опухоли на НАХТ. Мы полагаем, что ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ на промежуточном этапе наблюдения в процессе НАХТ является ценным методом прогнозирования раннего ответа опухоли на терапию.

Ключевые слова: рак молочной железы, позитронная эмиссионная томография, неoadъювантная химиотерапия, морфологический ответ, прогноз

Для цитирования: Чанчикова Н.Г., Карлова Е.А., Савельева А.С. и др. Роль позитронно-эмиссионной томографии в прогнозировании раннего ответа опухоли на неoadъювантную химиотерапию рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):18–24.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-18-24



Role of positron emission tomography in predicting early tumor response to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

N.G. Chanchikova¹, E.A. Karlova¹, A.S. Savelyeva¹, O.A. Silkina¹, V.I. Chernov^{2, 3}, R.V. Zelchan^{2, 3}, O.D. Bragina^{2, 3}, A.A. Medvedeva²

¹Federal Siberian Research and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency;
26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia;

²Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

³National Research Tomsk State University; 30 Lenina Avenue, Tomsk 634050, Russia

Background. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is an important stage in the treatment of patients with breast cancer. Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with fluorodeoxyglucose labeled with ^{18}F (^{18}F -FDG) is widely used as an effective method of metabolic tumor imaging at the stages of treatment. The aim of this study was to evaluate the possibility of using PET/CT with ^{18}F -FDG to determine the early tumor response to NACT.

Materials and methods. The results of PET/CT with ^{18}F -FDG in 27 patients with breast cancer were retrospectively analyzed. The study was performed before the start of NACT, after the 2nd cycle of chemotherapy and after completion of all courses, the maximum accumulation of ^{18}F -FDG in the tumor tissue (SUV_{max}), as well as the dynamics of changes in SUV_{max} after NACT ($\text{SUV}(\%)$) were assessed. According to the results of postoperative morphological examination, the patients were divided into two groups: with complete tumor regression (pCR) and with no complete tumor regression (non-pCR).

Results. The results of the study showed that the $\text{SUV}(\%)$ between the primary and interim examination, as well as between the intermediate and preoperative PET/CT scans, was $66.6 \pm 13.3\%$ and $31.6 \pm 17.5\%$, respectively. The dynamics of $\text{SUV}(\%)$ between the primary and intermediate scans in the pCR and non-pCR groups was $79.04 \pm 4.1\%$ and $63.8 \pm 13.1\%$, respectively ($p = 0.02$). The SUV_{max} value in the pCR and non-pCR groups during the primary PET/CT scan was 8.5 ± 0.78 and 8.2 ± 0.78 , respectively ($p = 0.5$), while the intermediate scan was 1.8 ± 0.35 and 3.0 ± 0.14 ($p = 0.03$). Based on the research results, an ROC analysis was carried out, which showed that the optimal value of $\text{SUV}(\%)$ is 73.55%, which showed the highest sensitivity and specificity.

Discussion. Given that the change in SUV_{max} between primary and intermediate PET/CT was more pronounced than between intermediate and preoperative scans, it can be assumed that metabolic changes in the background of NACT are observed already in the early stages of treatment and persist until the end of therapy, thus, the ineffectiveness of the chemotherapy regimen can be determined using an intermediate PET/CT scan and a timely change in the treatment plan.

Conclusions. We consider 73.55% to be the optimal value of $\text{SUV}(\%)$ for intermediate PET/CT scanning; for this indicator and above, it is expected to expect a complete morphological response of the tumor to NACT. We believe that PET/CT with ^{18}F -FDG at an intermediate stage of observation during NACT is a valuable method for predicting early tumor response to therapy.

Key words: breast cancer, positron emission tomography, neoadjuvant chemotherapy, morphological response, prognosis

For citation: Chanchikova N.G., Karlova E.A., Savelyeva A.S. et al. Role of positron emission tomography in predicting early tumor response to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(3):18–24. (In Russ.).

Введение

Неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) безоговорочно признана эффективным способом лечения пациенток с местно-распространенным раком молочной железы (РМЖ). Основной целью данной терапии является уменьшение объема опухоли с последующим выполнением органосохраняющих операций. Исследования показывают, что полный регресс опухоли (ПР) в ответ на проведение НАХТ наблюдается у 13–26% больных РМЖ [1]. При этом наличие ПР является значимым прогностическим фактором, который предполагает лучший прогноз у данной категории больных [2]. Считается, что раннее прогнозирование морфологического ответа на НАХТ может обеспечить своевременную возможность изменить план лечения при неэффективности схемы химиотерапии, а также избежать ненужных побочных эффектов [3].

Таким образом, оценка терапевтического эффекта НАХТ является важным этапом в лечении онкологических больных. Как правило, для этих целей используются методы лучевой диагностики: ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография. Однако следует сделать акцент на том, что в основе этих методов лежит оценка размера опухоли. При этом на сегодня в практической онкологии все большую популярность приобретают методы ядерной медицины, которые широко используются для диагностики, стадирования

заболевания, а также для динамического наблюдения за опухолевой тканью в процессе предоперационной терапии новообразований и посттерапевтического контроля [4–10]. Методы ядерной медицины превосходят другие методы лучевой диагностики, в частности ультразвуковое исследование, КТ и магнитно-резонансную томографию, с точки зрения оценки функционального состояния опухолевых клеток. В качестве наиболее эффективного визуализирующего метода метаболической диагностики рака на этапах лечения в последние десятилетия широко используется совмещенная с КТ позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с фтордезоксиглюкозой, меченной ^{18}F (^{18}F -ФДГ), которая на сегодняшний день считается одним из основных методов оценки эффективности НАХТ РМЖ [10–14]. В ряде исследований сообщалось о корреляции между ранними изменениями в поглощении ^{18}F -ФДГ после 1 или 2 циклов НАХТ и морфологическим ответом опухоли у больных РМЖ [15, 16].

Целью данного исследования была оценка возможности использования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для определения раннего ответа опухолевой ткани на НАХТ.

Материалы и методы

Ретроспективно были проанализированы результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ 27 пациенток с диагнозом РМЖ (средний возраст пациенток – 50 ± 9 лет),

наблюдавшихся в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» в период с 2017 по 2019 г.

В исследование были включены пациентки с местнораспространенным РМЖ: 4 пациентки со стадией ПА, 21 пациентка со стадией ПИА и 2 пациентки со стадией ПИС. У всех больных диагноз был подтвержден морфологически по результатам биопсии: преимущественно наблюдался инвазивный протоковый рак, у 1 пациентки – инвазивный дольковый рак. На предоперационном этапе все больные получили 4, 6 или 8 курсов НАХТ: 20 пациенток получили 6 курсов по схеме доцетаксел/эпирубицин ($75/75 \text{ мг/м}^2$), 6 больных – 4 курса по схеме доксорубицин/циклофосфамид ($60/600 \text{ мг/м}^2$) и последующие 4 курса по схеме доцетаксел в монорежиме (75 мг/м^2), и 1 пациентка – 4 курса по схеме доксорубицин/циклофосфамид ($60/600 \text{ мг/м}^2$). Хирургическое вмешательство было выполнено всем пациенткам после завершения курсов НАХТ.

Позитронно-эмиссионную томографию выполняли до начала НАХТ (ПЭТ0), после 2-го цикла химиотерапии (ПЭТ1) и после завершения всех курсов НАХТ перед оперативным этапом лечения (ПЭТ2). Исследование проводили на томографе GE Discovery 600 на базе Центра ядерной медицины ФГБУЗ СКЦ ФМБА России (г. Красноярск). ПЭТ всего тела (от уровня глазниц до средней трети бедра) выполняли в сочетании с низкодозным КТ-сканированием для коррекции аттенуации данных ПЭТ. Исследование выполняли натощак (прием пищи исключался минимум за 6 ч до исследования), радиофармпрепарат ^{18}F -ФДГ вводили внутривенно в дозе 300–550 МБк (8–15 мКи), и через 60–90 мин выполняли сканирование. Полученные изображения были реконструированы с использованием стандартных программ. Результаты каждого исследования интерпретировались специалистами по рентгенологии и радиологии.

Непосредственные результаты в виде объективного ответа опухоли на проведение НАХТ оценивали с помощью шкалы RECIST. Учитывали данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и послеоперационного морфологического исследования. По результатам ПЭТ оценивали максимальное накопление радиофармпрепарата в опухолевой ткани (SUV_{max}), а также интенсивность уменьшения SUV_{max} после проведения НАХТ по формуле:

$$\text{SUV}_{\text{max}} (\%) = \frac{(\text{SUV}_{\text{max}} \text{ до НАХТ} - \text{SUV}_{\text{max}} \text{ после НАХТ}) \times 100\%}{\text{SUV}_{\text{max}} \text{ до НАХТ}}$$

У всех пациенток в процессе выполнения хирургического этапа осуществляли забор операционного материала с последующим гистопатологическим анализом. Полученные морфологические результаты были разделены на 2 группы: с полным регрессом опухоли (ПР+) и без полного регресса опухоли (ПР–).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistics v. 10.0, проверку нормальности распределения исследуемых выборок – с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Учитывая отсутствие нормального распределения данных, для оценки различий между 2 независимыми выборками применяли U-критерий Манна–Уитни, а для определения различий между 2 зависимыми выборками – T-критерий Вилкоксона. Различие 2 сравниваемых величин считали достоверным в том случае, если вероятность их тождества была $< 5\%$ ($p < 0,05$). Для нахождения дифференциальной границы между исследуемыми величинами в независимых выборках выполняли ROC-анализ с построением ROC-кривых и вычислением площади под ними (AUC).

Результаты

По данным ПЭТ/КТ у всех обследованных больных визуализировались опухолевые очаги. Средний показатель SUV_{max} при первичной, промежуточной и предоперационной ПЭТ/КТ составил $8,3 \pm 0,7$; $2,8 \pm 1,1$ и $2,0 \pm 1,0$ соответственно (табл. 1). При этом при первичном исследовании SUV_{max} был статистически значимо выше, чем при промежуточной и предоперационной ПЭТ/КТ ($p < 0,001$).

Динамика изменения интенсивности накопления радиофармпрепарата ($\text{SUV}(\%)$) между первичным и промежуточным исследованием, а также между промежуточной и предоперационной ПЭТ/КТ составила $66,6 \pm 13,3\%$ и $31,6 \pm 17,5\%$ соответственно (табл. 2).

Послеоперационное гистологическое исследование морфологического материала показало, что у 5 пациенток наблюдался патоморфоз IV степени, в 22 случаях ПР отсутствовал (см. табл. 1) (рис. 1–3).

Значение SUV_{max} в группах ПР+ и ПР– при первичной ПЭТ/КТ составило $8,5 \pm 0,78$ и $8,2 \pm 0,78$ соответственно ($p = 0,5$), а при промежуточной ПЭТ/КТ – $1,8 \pm 0,35$ и $3,0 \pm 0,14$ соответственно ($p = 0,03$) (см. табл. 1). Динамика $\text{SUV}(\%)$ между первичной и промежуточной ПЭТ/КТ в группах ПР+ и ПР– составила $79,04 \pm 4,1$ и $63,8 \pm 13,1\%$ соответственно ($p = 0,02$) (см. табл. 2).

По результатам исследований был проведен ROC-анализ (рис. 4), который показал, что оптимальным значением $\text{SUV}(\%)$ является $73,55\%$, показавший наибольшую чувствительность (100%) и специфичность ($72,7\%$) (AUC = 0,836).

Обсуждение

В настоящее время НАХТ широко применяется в клинической онкологии. В многочисленных исследованиях показана эффективность ее использования у пациенток с местнораспространенным РМЖ [17, 18]. Главная цель нашего исследования состояла в анализе ранних изменений опухолевой ткани, вызванных

Таблица 1. Динамика изменения SUV_{max} по данным совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой, меченой ^{18}F , в процессе наблюдения за пациентками

Table 1. Dynamics of changes in SUV_{max} according to the results of positron emission tomography/computed tomography with fluorodeoxyglucose labeled with ^{18}F during patient observation

| Группа Group | ПЭТ0 PET0 | ПЭТ1 PET1 | ПЭТ2 PET2 | P | | |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | | | | ПЭТ0/ПЭТ1 PET0/PET1 | ПЭТ0/ПЭТ2 PET0/PET2 | ПЭТ1/ПЭТ2 PET1/PET2 |
| ПР+ (n = 5) CR+ (n = 5) | 8,5 ± 0,7 | 1,8 ± 0,3 | 1,4 ± 0,32 | 0,043115 | 0,043115 | 0,04311 |
| ПР- (n = 22) CR- (n = 22) | 8,2 ± 0,7 | 3,0 ± 0,1 | 2,0 ± 1,0 | 0,00004 | 0,00004 | 0,00004 |
| ПР+/ПР-, p CR+/CR-, p | 0,5 | 0,03 | 0,2 | — | — | — |
| Всего (n = 27) Total (n = 27) | 8,3 ± 0,7 | 2,8 ± 1,1 | 2,0 ± 1,0 | 0,000006 | 0,000006 | 0,000006 |

Примечание. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ – совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой, меченой ^{18}F ; ПЭТ0 – исследование до начала лечения; ПЭТ1 – исследование после 2 курсов неоадьювантной химиотерапии; ПЭТ2 – исследование после окончания всех курсов неоадьювантной химиотерапии; ПР+ – пациентки с полным регрессом опухоли; ПР- – пациентки без полного регресса опухоли.

Note. PET/CT with ^{18}F -FDG – positron emission tomography/computed tomography with fluorodeoxyglucose labeled with ^{18}F ; PET0 – before treatment; PET1 – after 2 courses of neoadjuvant chemotherapy; PET2 – after the end of all neoadjuvant chemotherapy courses; CR+ – patients with complete response; CR- – patients without complete response.

Таблица 2. Динамика изменения $SUV(\%)$ по данным совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой, меченой ^{18}F , в процессе наблюдения за пациентками

Table 2. Dynamics of changes in $SUV(\%)$ according to the results of positron emission tomography/computed tomography with fluorodeoxyglucose labeled with ^{18}F during patient observation

| Группа Group | ПЭТ0/ПЭТ1, % PET0/PET1, % | ПЭТ0/ПЭТ2, % PET0/PET2, % | ПЭТ1/ПЭТ2, % PET1/PET2, % |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| По всем группам (n = 27) For all groups (n = 27) | 66,6 ± 13,3 | 77,2 ± 11,3 | 31,6 ± 17,5 |
| ПР+ (n = 5) CR+ (n = 5) | 79,04 ± 4,1 | 84,1 ± 3,6 | 24,1 ± 5,6 |
| ПР- (n = 22) CR- (n = 22) | 63,8 ± 13,1 p = 0,02 | 75,6 ± 12,0 p = 0,16 | 33,2 ± 19,0 p = 0,33 |

Примечание. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ – совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой, меченой ^{18}F ; ПЭТ0 – исследование до начала лечения; ПЭТ1 – исследование после 2 курсов неоадьювантной химиотерапии; ПЭТ2 – исследование после окончания всех курсов неоадьювантной химиотерапии; ПР+ – пациентки с полным регрессом опухоли; ПР- – пациентки без полного регресса опухоли; p – достоверность различий между ПР+ и ПР-.

Note. PET/CT with ^{18}F -FDG – positron emission tomography/computed tomography with fluorodeoxyglucose labeled with ^{18}F ; PET0 – before treatment; PET1 – after 2 courses of neoadjuvant chemotherapy; PET2 – after the end of all neoadjuvant chemotherapy courses; CR+ – patients with complete response; CR- – patients without complete response; p – reliability of the difference between CR+ and CR-.

НАХТ, учитывая динамику интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ.

Как было показано, изменение SUV_{max} между первичной и промежуточной ПЭТ/КТ было более выраженным, чем между промежуточной и предоперационной ПЭТ/КТ. Учитывая эти результаты, можно предполагать, что метаболические изменения на фоне НАХТ наблюдались уже на ранних этапах лечения и сохранялись до окончания курсов химиотерапии,

что было зафиксировано во время проведения предоперационной ПЭТ/КТ. Значит, если схема НАХТ неэффективна, это можно определить, не дожидаясь окончания всего запланированного курса, используя промежуточную ПЭТ/КТ, и изменить план лечения.

Данное исследование демонстрирует, что по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациенток с ПР+ эффект от НАХТ можно предсказать уже после 2-го курса химиотерапии. Анализ данных показал, что в группах

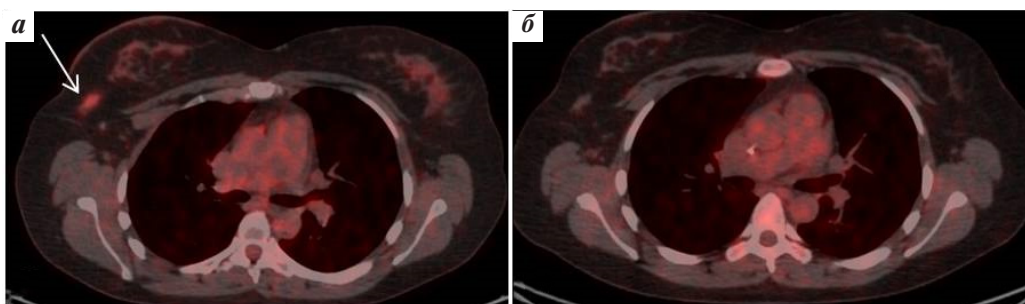


Рис. 1. Совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой, меченной ^{18}F , аксиальный срез грудной клетки: а – исследование до начала неoadъювантной химиотерапии, стрелкой указано гиперметаболическое образование в правой молочной железе (T3N0M1), $\text{SUV}_{\text{max}} = 3,25$; б – исследование после 6 курсов неoadъювантной химиотерапии, ранее выявленное гиперметаболическое образование не определяется, по результатам послеоперационного гистологического исследования – патоморфоз IV степени

Fig. 1. Positron emission tomography/computed tomography with fluorodeoxyglucose labeled with ^{18}F , axial section of the chest: a – study before the start of neoadjuvant chemotherapy, the arrow indicates the hypermetabolic formation in the right mammary gland (T3N0M1), $\text{SUV}_{\text{max}} = 3.25$; б – study after 6 courses of neoadjuvant chemotherapy, previously identified hypermetabolic formation is not determined, according to the results of postoperative histological examination – grade 4 pathomorphosis

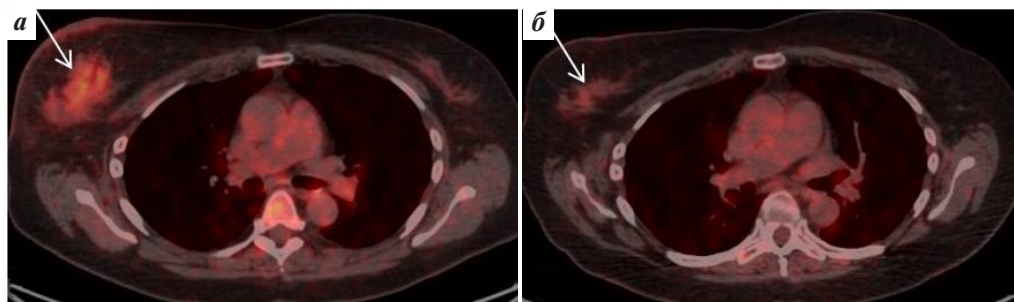


Рис. 2. Совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой, меченной ^{18}F , аксиальный срез грудной клетки: а – исследование до начала неoadъювантной химиотерапии, стрелкой обозначено гиперметаболическое образование в правой молочной железе (T2N2M0), $\text{SUV}_{\text{max}} = 5,92$; б – исследование после 8 курсов неoadъювантной химиотерапии, сохраняется ранее выявленное гиперметаболическое образование, $\text{SUV}_{\text{max}} = 3,18$, по результатам комплексного обследования – частичный регресс

Fig. 2. Positron emission tomography/computed tomography with fluorodeoxyglucose labeled with ^{18}F , axial section of the chest: a – study before the start of neoadjuvant chemotherapy, the arrow indicates the hypermetabolic formation in the right mammary gland (T2N2M0), $\text{SUV}_{\text{max}} = 5.92$; б – study after 8 courses of neoadjuvant chemotherapy, the previously identified hypermetabolic formation remains, $\text{SUV}_{\text{max}} = 3.18$, according to the results of a comprehensive examination – partial regression

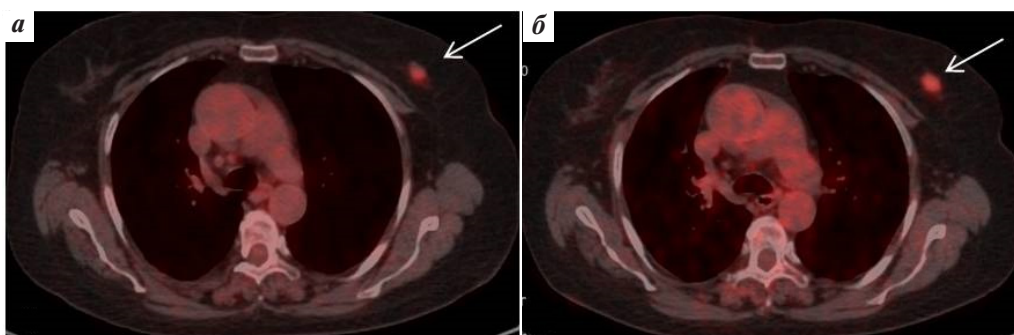


Рис. 3. Совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой, меченной ^{18}F , аксиальный срез грудной клетки: а – исследование до начала неoadъювантной химиотерапии, стрелкой обозначено гиперметаболическое образование в левой молочной железе (T1N0M0), $\text{SUV}_{\text{max}} = 3,24$; б – исследование после 6 курсов неoadъювантной химиотерапии, сохраняется ранее выявленное гиперметаболическое образование, $\text{SUV}_{\text{max}} = 3,04$, по результатам комплексного обследования – стабилизация

Fig. 3. Positron emission tomography/computed tomography with fluorodeoxyglucose labeled with ^{18}F , axial section of the chest: a – study before the start of neoadjuvant chemotherapy, the arrow indicates hypermetabolic formation in the left mammary gland (T1N0M0), $\text{SUV}_{\text{max}} = 3.24$; б – study after 6 courses of neoadjuvant chemotherapy, the previously identified hypermetabolic formation remains, $\text{SUV}_{\text{max}} = 3.04$, according to the results of a comprehensive examination – stabilization

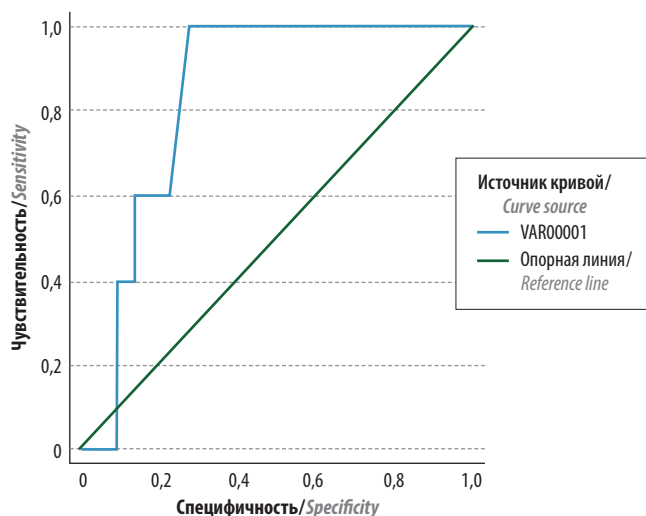


Рис. 4. Определение порогового значения SUV(%) для группы ПЭТ0/ПЭТ1 с помощью ROC-анализа. ПЭТ0 — исследование до начала лечения; ПЭТ1 — исследование после 2 курсов неoadъювантной химиотерапии

Fig. 4. Determination of the SUV(%) for the PET0/PET1 group using ROC analysis. PET0 — before treatment; PET1 — after 2 courses of neoadjuvant chemotherapy

ПР+ и ПР– среднее значение SUV_{max} не различалось достоверно по данным первичной ПЭТ/КТ. Однако результаты промежуточной ПЭТ/КТ в группе пациенток с ПР+ представили значительно более низкие показатели среднего значения SUV_{max} , чем в группе

с ПР– ($p = 0,03$). Кроме того, группа ПР+ имела значительно большее изменение SUV_{max} , чем группа ПР– ($p = 0,02$).

Ряд исследователей, проанализировав результаты своих работ, предложили определять пороговое значение SUV(%) для прогноза реакции опухоли на терапию (ПР+ или ПР–) на этапах промежуточной ПЭТ/КТ в диапазоне от 40 до 88 % [15, 16, 19]. Но, к сожалению, достоверных критериев на сегодняшний день так и не определено. По результатам выполненного нами исследования был проведен ROC-анализ, и наибольшей чувствительностью и специфичностью характеризовалось значение SUV(%), равное 73,55 %.

Выводы

У больных РМЖ, получавших НАХТ, изменение поглощения ^{18}F -ФДГ на промежуточном этапе химиотерапии предоставляет ценную информацию о раннем терапевтическом ответе. Оптимальным значением SUV(%) при промежуточной ПЭТ/КТ мы считаем 73,55 % — при данном показателе и выше предполагается полный морфологический ответ опухоли на НАХТ. Можно говорить, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на промежуточном этапе наблюдения является ценным методом прогнозирования раннего ответа опухоли на предоперационную терапию. Использование этих стратегий может способствовать индивидуализации проводимого лечения у больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rastogi P., Anderson S.J., Bear H.D. et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26(5):778–85.
- Bear H.D., Anderson S., Smith R.E. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2019–27. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.1665.
- Schwarz J.D., Bader M., Jenicke L. et al. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential ^{18}F -FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46:1144–50.
- Chernov V., Sinilkin I., Choyznov E. et al. Comparative evaluation of ^{99m}Tc -Al₂O₃ and ^{99m}Tc -fitat nanocolloids for sentinel lymph nodes visualization in patients with cancer of larynx and hypopharynx. *Euro J Nuc Med Molec Imaging* 2015;42(S1):704.
- Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г. и др. Радионуклидная тераностика злокачественных образований. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2016;97(5):306–13. [Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G. et al. Radionuclide theranostics for the management of cancer. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2016;97(5):306–13. (In Russ.)].
- Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М. и др. Маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ в диагностике рака молочной железы. *Сибирский медицинский журнал* 2010;25(4–1):92–5. [Titskaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M. et al. ^{99m}Tc -MIBI scintimammography in the diagnosis of breast cancer. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal* 2010;25(4–1):92–5. (In Russ.)].
- Усов В.Ю., Рянель Ю.Э., Медведева А.А. и др. Маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом в оценке состояния первичной опухоли при химиотерапии рака молочной железы. *Медицинская визуализация* 2002;2:86. [Usov V.Yu., Ryanel Yu.E., Medvedeva A.A. et al. ^{99m}Tc -MIBI scintimammography in the assessment of primary tumor during chemotherapy for breast cancer. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization* 2002;2:86. (In Russ.)].
- Зельчан Р.В., Чернов В.И., Медведева А.А. и др. Использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МИБИ и ^{199}Tl -хлоридом в диагностике и оценке эффективности химиотерапии первичных и рецидивных опухолей гортани и гортаноглотки. *Евразийский онкологический журнал* 2016;4(1):9–16. [Zelchan R.V., Chernov V.I., Medvedeva A.A. et al. ^{99m}Tc -MIBI/ ^{199}Tl -chloride single-photon emission computed tomography in the diagnosis and assessment of chemotherapy efficacy in patients with primary and recurrent laryngeal and laryngopharyngeal tumors. *Evraziyskiy onkologicheskiy zhurnal = Eurasian Journal of Oncology* 2016;4(1):9–16. (In Russ.)]. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-3-19-27.
- Завадовская В.Д., Куражов А.П., Килина О.Ю. и др. Дифференциальная диагностика воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата с помощью скintiграфии с ^{99}Tl -хлоридом. *Медицинская визуализация* 2009;4:55–65.

- [Zavadovskaya V.D., Kurazhov A.P., Kilina O.Yu. et al. Differential diagnosis of inflammatory diseases and cancer of the musculoskeletal system using ^{199}Tl -chloride scintigraphy. *Meditinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization* 2009;4:55–65. (In Russ.)].
10. Kolinger G.D., Vázquez García D., Kramer G.M. et al. Repeatability of [^{18}F] FDG PET/CT total metabolic active tumour volume and total tumour burden in NSCLC patients. *EJNMMI Res* 2019;9(1):14. DOI: 10.1186/s13550-019-0481-1.
 11. Gallamini A., Hutchings M., Rigacci L. et al. Early interim 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose positron-emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian–Danish study. *J Clin Oncol* 2007;25:3746–52.
 12. Niccoli Asabella A., Di Palo A., Altini C. et al. ^{18}F -FDG PET/CT in therapy response and in predicting responders or non-responders in malignant pleural mesothelioma patients, by using semi-quantitative mRECIST and EORTC criteria. *J Nucl Med* 2018;21(3):191–7. DOI: 10.1967/s002449910904.
 13. Eubank W.B., Mankoff D.A. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med* 2005;35(2):84–99. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2004.11.001.
 14. Quon A., Gambhir S.S. FDG-PET and beyond: molecular breast cancer imaging. *J Clin Oncol* 2005;23(8):1664–73. DOI: 10.1200/JCO.2005.11.024.
 15. Rousseau C., Devillers A., Sagan C. et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2006;24:5366–72. DOI: 10.1200/JCO.2006.05.7406.
 16. Berriolo-Riedinger A., Touzery C., Riedinger J.M. et al. [^{18}F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1915–24. DOI: 10.1007/s00259-007-0459-5.
 17. Yamashiro H., Toi M. Update of evidence in chemotherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2008;13:3–7. DOI: 10.1007/s10147-007-0719-1.
 18. Fisher B., Brown A., Mamounas E. et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483–93. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.7.2483.
 19. Duch J., Fuster D., Munoz M. et al. ^{18}F -FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(10):1551–7. DOI: 10.1007/s00259-009-1116-y.

Благодарность. Авторы выражают искреннюю признательность А.Д. Митриченко за помощь в статистической обработке результатов.
Acknowledgment. The authors thank A.D. Mitrichenko for the essential support with statistical analysis.

Вклад авторов

Н.Г. Чанчикова: разработка концепции, окончательное утверждение для публикации рукописи;
Е.А. Карлова, А.С. Савельева, О.А. Силкина: получение данных для анализа;
В.И. Чернов: разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи;
Р.В. Зельчан, О.Д. Брагина: участие в подготовке текста статьи, коррекция изменений;
А.А. Медведева: анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

N.G. Chanchikova: concept development, final approval for the publication of the article;
E.A. Karlova, A.S. Savelyeva, O.A. Silkina: obtaining data for analysis;
V.I. Chernov: concept and design development, final approval for the publication of the article;
R.V. Zelchan, O.D. Bragina: participation in the preparation of the article, correction of changes;
A.A. Medvedeva: analysis of the data obtained, article writing, reviewing publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Г. Чанчикова / N.G. Chanchikova: <https://orcid.org/0000-0002-7079-4067>
А.А. Медведева / A.A. Medvedeva: <https://orcid.org/0000-0002-5840-3625>
Е.А. Карлова / E.A. Karlova: <https://orcid.org/0000-0002-3179-1381>
А.С. Савельева / A.S. Savelyeva: <https://orcid.org/0000-0001-7013-1143>
О.А. Силкина / O.A. Silkina: <https://orcid.org/0000-0002-5280-943X>
В.И. Чернов / V.I. Chernov: <https://orcid.org/0000-0001-8753-7916>
Р.В. Зельчан / R.V. Zelchyan: <https://orcid.org/0000-0002-4568-1781>
О.Д. Брагина / O.D. Bragina: <https://orcid.org/0000-0001-5281-7758>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Проекта 075-15-2019-1925 (Постановление Правительства РФ № 220 от 2019 г.), финансируемого Министерством науки и высшего образования РФ.

Financing. This work was financially supported by Project 075-15-2019-1925 (Resolution of the Government of the Russian Federation No. 220 of 2019), funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства». Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The work protocol was approved by the biomedical ethics committee of Federal Siberian Research and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency. The study was retrospective.

Статья поступила: 07.09.2020. **Принята к публикации:** 05.10.2020.

Article submitted: 07.09.2020. **Accepted for publication:** 05.10.2020.

Делеционный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз (*GSTT1*, *GSTM1*) у пациенток с раком молочной железы в Приморском крае

И.С. Гулян^{1,2}, Е.П. Быстрицкая³, Н.Ю. Чернышева³, Е.В. Елисеева¹, В.И. Апанасевич¹, М.П. Исаева³

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 690002 Владивосток, просп. Острякова, 2;

²ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»; Россия, 690091 Владивосток, ул. Суханова, 8;

³Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН; Россия, 690022 Владивосток, проспект 100 лет Владивостоку, 159

Контакты: Изабелла Самсоновна Гулян isabella.g@mail.ru

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) относится к мультифакториальным полигенным заболеваниям, реализующимся в результате сочетанного взаимодействия генетических и средовых факторов. Ключевое значение в обеспечении устойчивости клеток организма к повреждающему действию ксенобиотиков имеет глутатион-опосредованная детоксикация.

Цель работы — изучение распространенности делеционных полиморфизмов генов *GSTM1*, *GSTT1* и установление их влияния на формирование онкологического риска у пациенток с РМЖ в Приморском крае.

Материалы и методы. Обследовано 176 женщин с диагнозом РМЖ в возрасте от 23 до 79 лет (средний возраст — 48 ± 13 лет) и 66 условно здоровых лиц без злокачественных новообразований. Детекцию делеционных («нулевых») генотипов *GSTM1* и *GSTT1* осуществляли с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции с последующим анализом кривых плавления продуктов реакции.

Результаты. Частота «нулевого» генотипа *GSTT1* среди больных РМЖ была выше, чем в группе контроля (14,77 % против 6,06 %), превышая показатели в группе контроля более чем в 2,5 раза ($p < 0,1$), что указывает на связь между носительством генотипа *GSTT1-0* и риском развития РМЖ. В то же время частота встречаемости генотипа *GSTM1-0* в исследуемых группах была сопоставимой, статистически значимой ассоциации с риском развития РМЖ не выявлено.

Выводы. Гомозиготная делеция *GSTT1* (*GSTT1-0*) потенциально может рассматриваться как низкопенетрантный фактор риска развития РМЖ в популяции в Приморском крае.

Ключевые слова: рак молочной железы, генетический полиморфизм, гены *GSTT1*, *GSTM1*

Для цитирования: Гулян И.С., Быстрицкая Е.П., Чернышева Н.Ю. и др. Делеционный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз (*GSTT1*, *GSTM1*) у пациенток с раком молочной железы в Приморском крае. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):25–31.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-25-31



Deletion polymorphism of glutathione S-transferases genes (*GSTT1*, *GSTM1*) in patients with breast cancer in Primorye region

I.S. Gulyan^{1,2}, E.P. Bystritskaya³, N.Yu. Chernysheva³, E.V. Eliseeva¹, V.I. Apanasevich¹, M.P. Isaeva³

¹Pacific State Medical University; 2 Ostryakova Avenue, Vladivostok 690002, Russia;

²Far Eastern Federal University; 8 Sukhanova St., Vladivostok 690091, Russia;

³G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry; 159 Prospect 100 let Vladivostoku, Vladivostok 690022, Russia

Background. Breast cancer (BC) refers to multifactorial polygenic diseases that occur as a result of the combined interaction of genetic and environmental factors. Glutathione-mediated detoxification is of key importance in ensuring the resistance of body cells to the damaging effect of xenobiotics.

Objective: to study the prevalence of deletion polymorphisms of the *GSTM1* and *GSTT1* genes and to establish their influence on the formation of cancer risk in patients with BC in the Primorye region (Russia).

Materials and methods. The study involved 176 women with BC, aged 23 to 79 years (mean age 48 ± 13 years) and 66 conditionally healthy individuals without cancer. The detection of deletion (null) genotypes of the *GSTM1* and *GSTT1* was carried out using multiplex PCR followed by analysis of the melting curves of the reaction products.

Results. The frequency of *GSTT1-0* genotype among BC patients was higher than in the control group (14.77 % versus 6.06 %), significantly exceeding the indicators in the control group by more than 2.5 times ($p < 0.1$), indicating an association between the carriage of the *GSTT1-0* genotype and the risk of developing BC. At the same time, the frequencies of the *GSTM1-0* genotype in the study groups were comparable; no statistically significant association with the risk of developing BC was found.

Conclusions. *Homozygous deletion of GSTT1 (GSTT1-0) can potentially be considered as a low-penetrant risk factor for developing BC in the population of Primorye region.*

Key words: *breast cancer, genetic polymorphism, GSTT1, GSTM1 genes*

For citation: *Gulyan I.S., Bystritskaya E.P., Chernysheva N.Y. et al. Deletion polymorphism of glutathione S-transferases genes (GSTT1, GSTM1) in patients with breast cancer in Primorye region. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):25–31. (In Russ.).*

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женского населения, занимающая 1-е место в структуре заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований. Абсолютное число пациенток с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ в Российской Федерации в 2018 г. составило 70 682 против 52 469 в 2008 г. Среднегодовой темп прироста случаев заболеваемости РМЖ за этот период составил 2,74 % [1].

Рак молочной железы относится к мультифакториальным полигенным заболеваниям, реализующимся в результате сочетанного взаимодействия генетических и средовых факторов. Считают, что в 90 % случаев РМЖ возникает спорадически, как следствие генетических и эпигенетических повреждений ДНК соматических клеток под воздействием как экзогенных (ксенобиотики, радиация, алкоголь, неправильное питание), так и эндогенных (гормональные нарушения) факторов [2]. Ключевое значение в обеспечении устойчивости клеток организма к повреждающему действию ксенобиотиков имеет глутатион-опосредованная детоксикация. Гены, кодирующие ферменты семейства глутатион-S-трансфераз (GST), характеризуются значительным полиморфизмом последовательности ДНК, обуславливая разную ферментативную активность. Снижение детоксикационной активности и уменьшение антиоксидантной защиты клетки в результате изменения или отсутствия активности ферментов могут способствовать усилению канцерогенного потенциала факторов окружающей среды [3]. Одними из наиболее распространенных полиморфизмов являются делеции генов *GSTM1* и *GSTT1*, которые приводят к отсутствию соответствующих ферментов. В многочисленных исследованиях показано, что делеционный полиморфизм *GSTM1* и *GSTT1* может служить фактором предрасположенности к развитию различных заболеваний, таких как РМЖ [4], рак шейки матки [5], рак легкого [6], рак мочевого пузыря [7], хроническая обструктивная болезнь легких [8] и др., а также оказывать влияние на эффективность действия химиотерапевтических препаратов [9].

Целью данной работы являлось изучение распространенности делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* и установление их влияния на формирование онкологического риска у пациенток с РМЖ в Приморском крае.

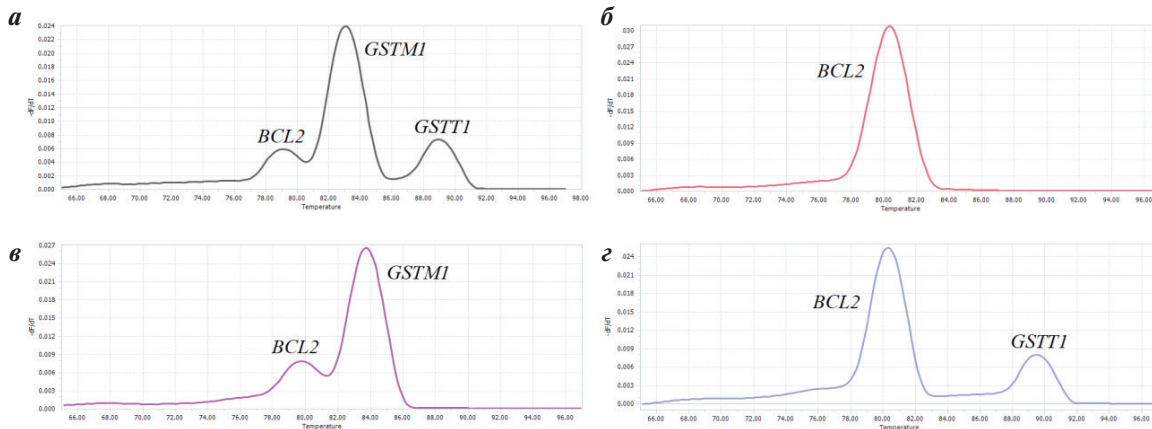
Материалы и методы

Основную группу исследования («случай») составили 176 женщин с диагнозом РМЖ в возрасте от 23 до 79 лет (средний возраст – 48 ± 13 лет), получавших стационарное лечение в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» г. Владивостока. Контрольную группу составили 66 условно здоровых женщин без злокачественных новообразований, сопоставимых по возрасту и этнической принадлежности, не являющихся родственниками пациентов группы «случай». До включения в работу у всех участниц было получено письменное информированное согласие.

Для анализа полиморфных вариантов было взято 2–5 мл периферической крови с использованием вакуумных пробирок с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Для генотипирования использовали образцы геномной ДНК, выделенные из цельной венозной крови онкологических пациентов и здоровых людей с помощью колоночного набора High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, Швейцария) согласно инструкции производителя.

Детекцию «нулевых» генотипов *GSTM1* и *GSTT1* осуществляли с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции с последующим анализом кривых плавления продуктов реакции. Реакционная смесь включала 1 ед. HS-Taq-ДНК полимеразы (ЗАО «Евроген», Россия), буферный раствор Taq Tubro Buffer, 0,2 мМ раствора дНТФ, краситель Eva Green, 0,2–1,0 мкМ раствора прямых и обратных праймеров для фрагментов генов *GST* и внутреннего контроля *BCL2*. Последовательности праймеров были взяты из статей М. Т. Voso и соавт. [10] и F. Marin и соавт. [11] (последовательность обратного праймера для *GSTT1*) и синтезированы ЗАО «Евроген» (Россия). Реакцию проводили на амплификаторе Light-Cycler 96 (Roche, Швейцария). Температурный режим включал предварительную денатурацию при 95 °С – 5 мин, амплификацию (30 циклов: при 95 °С – 15 с, при 60 °С – 10 с и при 72 °С – 20 с) и последующее построение кривых плавлений (65–95 °С) на основе детекции флуоресценции. По окончании реакции проводили анализ пиков плавления, соответствующих фрагментам генов *GSTM1*, *GSTT1* и *BCL2* (см. рисунок).

Статистическую обработку полученных результатов для расчета отношения шансов (ОШ) и критерия χ^2 Пирсона проводили с помощью программы Statistica 6.0. Достоверность различий в распределении частот генотипов



Вид кривых плавления продуктов мультиплексной полимеразной цепной реакции: а – для носительниц нормальных (гомо-/гетерозиготных) генотипов *GSTM1-1* и *GSTT1-1*; б – для носительниц «нулевых» генотипов *GSTM1-0* и *GSTT1-0*; в – для носительниц нормального генотипа *GSTM1-1* и «нулевого» генотипа *GSTT1-0*; г – для носительниц «нулевого» генотипа *GSTM1-0* и нормального генотипа *GSTT1-1*

The type of melting curves of multiplex polymerase chain reaction products: а – for carriers of normal (homo-/heterozygous) *GSTM1-1* and *GSTT1-1* genotypes; б – for carriers of «null» *GSTM1-0* and *GSTT1-0* genotypes; в – for carriers of normal *GSTM1-1* and «null» *GSTT1-0* genotypes; г – for carriers of «null» *GSTM1-0* and normal *GSTT1-1* genotypes

между группами больных и здоровых женщин оценивали с помощью критерия χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,1$ и $\chi^2 > 3,84$.

Результаты

В данной работе нами было проведено исследование делеционного полиморфизма генов глутатионтрансфераз Т1 и М1 в группах «случай» и «контроль», представители которых относятся к русской этногруппе и проживают в Приморском крае. Рассматривали 2 варианта фенотипического проявления генов *GSTT1* и *GSTM1*:

- нефункциональный, обеспечиваемый гомозиготным состоянием по нулевому аллелю *GSTT1-0* или *GSTM1-0* («нулевой» генотип, -/-);
- функциональный, обеспечиваемый либо гетерозиготным, либо гомозиготным состоянием по функциональному аллелю *GSTT1-1* или *GSTM1-1* («норма», -/+ или +/+).

Частоты генотипов исследуемых генов в группах «случай» и «контроль» представлены в табл. 1. Частота «нулевого» генотипа *GSTT1* среди больных РМЖ была выше, чем в группе контроля (14,77 % против 6,06 %),

Таблица 1. Распределение частот генотипов *GSTT1* и *GSTM1* у пациенток с диагнозом рака молочной железы и в группе контроля
Table 1. The distribution of *GSTT1* and *GSTM1* genotype frequency in breast cancer patients and in healthy control group

| Ген Gene | Генотип Genotype | Исследуемая группа (n = 176) Case group (n = 176) | | Контрольная группа (n = 66) Control group (n = 66) | | Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval) χ^2 p |
|--------------|--------------------------------------|---|-------|--|-------|--|
| | | Частота генотипа Genotype frequency | | | | |
| | | n | % | n | % | |
| <i>GSTT1</i> | Норма Normal | 150 | 85,23 | 62 | 93,94 | 2,687 (0,900–8,019) 3,355 0,068 |
| | «Нулевой» генотип «Null» genotype | 26 | 14,77 | 4 | 6,06 | |
| <i>GSTM1</i> | Норма Normal | 92 | 52,27 | 30 | 45,45 | 0,761 (0,431–1,342) 0,893 0,345 |
| | «Нулевой» генотип «Null» genotype | 84 | 47,73 | 36 | 54,55 | |

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели при $p < 0,1$. «Норма» – ненулевой генотип -/+ или +/+ для генов *GSTT1* и *GSTM1*; «нулевой генотип» – гомозиготная делеция -/- для генов *GSTT1* и *GSTM1*.

Note. Values obtained when $p < 0.1$ are highlighted in bold. «Normal» – nonzero genotype -/+ or +/+ for genes *GSTT1* and *GSTM1*; «null genotype» – homozygous deletion -/- for genes *GSTT1* and *GSTM1*.

превышая показатели в группе контроля более чем в 2,5 раза, что указывает на связь между носительством генотипа *GSTT1-0* и риском развития РМЖ (значение χ^2 близко к критическому значению 3,84 при $p < 0,1$). В то же время частота встречаемости генотипа *GSTM1-0* в исследуемых группах была сопоставима, статистически значимой ассоциации с риском развития РМЖ не выявлено.

Для анализа частот распределения генотипов *GSTT1* и *GSTM1* у больных РМЖ в зависимости от возраста манифестации заболевания и наличия семейного анамнеза общая группа больных была разделена на 4 подгруппы: пациентки с манифестацией РМЖ до 44 лет ($n = 57$), пациентки с манифестацией РМЖ от 45 лет ($n = 138$), пациентки без семейного анамнеза ($n = 71$) и с отягощенным анамнезом ($n = 91$). Установлено, что гомозиготная делеция гена *GSTT1* встречается чаще у больных с манифестацией РМЖ после 45 лет и среди пациенток с неотягощенным семейным анамнезом (табл. 2).

Несмотря на то, что в данном исследовании статистически значимой связи между носительством «нулевого» генотипа *GSTM1* и развитием РМЖ установлено не было (см. табл. 1), было решено оценить риск сочетанного влияния делеционных полиморфизмов генов *GSTT1* и *GSTM1* на развитие РМЖ среди представительниц русской этногруппы, проживающей в Приморском крае. Как видно из табл. 2, носительницы генотипов с гомозиготной делецией по обоим генам

GSTT1-0/GSTM1-0 встречались в 1,5 раза чаще в группе больных РМЖ, чем в контрольной группе (9,09 % против 6,06 %), однако связь между факторным и резульативным признаками статистически незначима.

Обсуждение

Предрасположенность организма к воздействию вредных факторов окружающей среды зависит от работы ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков, которые метаболизируют большое количество экзогенных субстратов, включая канцерогены и лекарственные препараты. Фермент *GSTM1* обеспечивает детоксикацию алкильных и полициклических ароматических углеводородов, являющихся промежуточными продуктами реакций многих канцерогенов. Фермент *GSTT1* отвечает за обезвреживание различных низкомолекулярных токсинов, таких как оксид этилена, галогенметаны и другие субстраты, многие из которых являются известными или предполагаемыми канцерогенами [12].

Делеции участков генов *GSTT1* и *GSTM1* приводят к снижению или отсутствию активности ферментов, в результате чего в организме длительное время могут циркулировать промежуточные продукты детоксикации фазы I, оказывающие канцерогенное воздействие на клетки [13]. Следовательно, носители «нулевых» генотипов могут быть более восприимчивы к генотоксическому влиянию ксенобиотиков, что влечет за собой развитие мультифакториальных заболеваний.

Таблица 2. Ассоциация носительства «нулевого» генотипа *GSTT1* и *GSTM1* с риском развития рака молочной железы у пациенток разных групп
Table 2. Association of «null» *GSTT1* and *GSTM1* genotypes with the risk of breast cancer for patients in different groups

| Группа Group | Носительство «нулевого» генотипа <i>GSTT1</i> Carriage of «null» genotype <i>GSTT1</i> | | | | Носительство «нулевого» генотипа <i>GSTM1</i> Carriage of «null» genotype <i>GSTM1</i> | | | |
|---|--|---|--------------|--------------|--|---|----------|----------|
| | Отношение шансов Odds ratio | 95 % доверительный интервал 95 % confidence interval | χ^2 | <i>p</i> | Отношение шансов Odds ratio | 95 % доверительный интервал 95 % confidence interval | χ^2 | <i>p</i> |
| РМЖ до 44 лет/Контроль BC before 44 y. o./Control | 2,170 | 0,601–7,834 | 1,453 | 0,229 | 0,606 | 0,296–1,239 | 1,894 | 0,169 |
| РМЖ после 45 лет/Контроль BC after 45 y. o./Control | 2,627 | 0,860–8,025 | 3,058 | 0,081 | 0,883 | 0,490–1,591 | 0,172 | 0,679 |
| РМЖ без семейного анамнеза/Контроль BC without family history/Control | 3,153 | 0,963–10,326 | 3,897 | 0,049 | 0,857 | 0,438–1,678 | 0,202 | 0,653 |
| РМЖ + отягощенный анамнез/Контроль BC with burdened familial history/Control | 2,583 | 0,802–8,317 | 2,680 | 0,102 | 0,714 | 0,378–1,349 | 1,078 | 0,300 |

Примечание. РМЖ – рак молочной железы.

Жирным шрифтом выделены показатели, для которых $p < 0,1$.

Note. BC – breast cancer.

Indicators for which $p < 0,1$ are marked in bold.

Степень распространенности делеционного полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* в популяциях различается в зависимости от принадлежности к определенной этнической группе. Так, у европеоидов частота *GSTM1-0* генотипа варьирует от 42 до 60 %, у азиатов она составляет 42–54 %, у африканцев – 16–36 %, тогда как частота *GSTT1-0* генотипа находится в пределах 13–26 % у европеоидов, 35–52 % у азиатов и 15–26 % в африканской популяции [14].

Изучая связь между полиморфными вариантами генов *GST* и риском развития РМЖ, исследователи публикуют противоречивые данные, не приходя к единому мнению относительно данной проблемы. Некоторые авторы в своих работах заявляют об отсутствии ассоциации онкозаболевания с делетированными вариантами. Например, З.И. Бисултанова и соавт., исследуя полиморфизм *GST* у 208 пациенток с РМЖ и 356 здоровых женщин, проживающих в Чеченской Республике, не выявили связей между наличием полиморфизмов и развитием рака [15]. Не было выявлено корреляции между полиморфизмами генов *GST* и риском развития РМЖ и у иорданских женщин, а также среди бразильского населения [16, 17]. В иранской популяции гомозиготная делеция как *GSTM1* (ОШ 1,65; 95 % доверительный интервал (ДИ) $0,77 \pm 3,53$), так и *GSTT1* (ОШ 2,07; 95 % ДИ $0,96 \pm 4,48$) не была связана со статистически значимым повышенным риском развития РМЖ. В то же время делеция обоих генов *GSTM1* и *GSTT1* приводила к статистически значимому увеличению риска развития этого злокачественного новообразования (ОШ 4,50; 95 % ДИ 1,30–15,58). Обнаружено, что комбинированные генотипы были сильно ассоциированы с развитием РМЖ у пациенток младше 50 лет (ОШ 5,63; 95 % ДИ $1,32 \pm 24,05$) [18]. Изучение полиморфизмов среди африканского населения также не выявило корреляции между генотипом *GSTM1-0* и риском развития РМЖ (ОШ 1,83; 95 % ДИ 0,90–3,71; $p = 0,10$), тогда как генотип *GSTT1-0* (ОШ 2,42; 95 % ДИ 1,17–5,02; $p = 0,01$) статистически значимо был связан с повышенным риском. Двойная делеция *GSTM1/GSTT1* не увеличивала риск развития РМЖ (ОШ 2,52; 95 % ДИ 0,75–8,45; $p = 0,20$). Кроме того, проведенный анализ не обнаружил связи между «нулевыми» генотипами и стадией заболевания, а также наличием семейного или спорадического рака [4].

К. М. Еган и соавт. провели собственное исследование на достаточно большой выборке (1144 больных РМЖ и 1221 здоровая женщина) азиатской популяции, а также метаанализ, включавший преимущественно женщин европеоидной расы. Примерно половина женщин имели «нулевые» генотипы по *GSTM1* и *GSTT1* как в группе больных РМЖ, так и в группе здоровых лиц. Результаты указывают на отсутствие общей взаимосвязи между делеционными вариантами *GSTM1* или *GSTT1* и риском развития РМЖ. Метаанализ

также не подтвердил повышение риска развития РМЖ для носительниц гомозиготных вариантов делеции *GSTM1* (19 работ с суммарным ОШ 1,05) и *GSTT1* (15 работ с суммарным ОШ 1,11) [19].

В то же время другие исследователи указывают на наличие взаимосвязи генотипов *GSTT1-0* и *GSTM1-0* с риском развития РМЖ. Так, G. Jaramillo-Rangel и соавт. обнаружили повышенный риск развития РМЖ, связанный с делеционным полиморфизмом гена *GSTM1* (ОШ 2,19; 95 % ДИ 1,50–3,21; $p = 0,001$), однако никакой ассоциации между «нулевым» генотипом *GSTT1* и риском неоплазии не наблюдалось [20]. В работе голландских авторов, включавшей 676 пациенток с РМЖ и 669 женщин случайной выборки, не наблюдалось влияния генотипов *GSTM1* на риск развития РМЖ, но у женщин с «нулевым» генотипом *GSTT1* риск развития РМЖ увеличивался на 30 % по сравнению с женщинами с нормальным генотипом *GSTT1* (ОШ 1,30; 95 % ДИ 1,04–1,64) [21].

Проанализировав полиморфные варианты *GSTT1*, *GSTM1* у женщин с РМЖ московского региона, А. М. Бурденный и соавт. выявили связь между наличием «нулевых» генотипов генов *GST*, двойной делеции *GSTT1-0* и *GSTM1-0* с высоким риском развития РМЖ [22].

Недавний крупный метаанализ, выполненный на основе изучения 101 публикации, выявил статистически значимое повышение риска развития РМЖ при любых отдельных и комбинированных полиморфизмах генов *GST*. Однако когда авторы исключили часть не удовлетворяющих предъявленным критериям работ, повышенный риск РМЖ был обнаружен для *GSTM1-0* только у представительниц европеоидной расы в постменопаузе [23].

В нашем исследовании у онкобольных гомозиготная делеция *GSTT1* встречалась чаще, а гомозиготная делеция *GSTM1* – реже по сравнению с контрольной группой. Одна из причин такого распределения может быть связана с потенциальной возможностью развития у здоровых доноров в будущем онкологического заболевания. В своей работе, посвященной влиянию полиморфизма *GSTM1* на риск развития рака легкого, Е. В. Белогубова и соавт. ввели дополнительную контрольную группу доноров старше 75 лет без онкологических заболеваний. Различия в частоте *GSTM1-0* были более выражены в группе доноров старше 75 лет, чем в группе здоровых доноров среднего возраста [24].

Выводы

Таким образом, нами установлено увеличение частоты встречаемости «нулевого» генотипа *GSTT1* среди больных РМЖ в 2,5 раза ($p < 0,1$) по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о возможной связи между носительством генотипа *GSTT1-0* и риском развития РМЖ. Кроме того,

показано, что *GSTT1-0* встречается чаще у больных с манифестацией РМЖ после 45 лет и среди пациенток с неотягоженным семейным анамнезом. В то же время статистически значимой связи между носительством

«нулевого» генотипа *GSTM1-0* и РМЖ обнаружено не было. Гомозиготная делеция *GSTT1-0* потенциально может рассматриваться как низкопенетрантный фактор риска развития РМЖ в популяции в Приморском крае.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Онкомаммология. Под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комова. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 328 с. [Oncomammology. Ed. by V.A. Khaylenko, D.V. Komov. Moscow: MEDpress-inform, 2015. 328 p. (In Russ.)].
3. Wang J., Yu L., Jiang H. et al. Epigenetic regulation of differentially expressed drug-metabolizing enzymes in cancer. *Drug Metab Dispos* 2020;48(9):759–68. DOI: 10.1124/dmd.120.000008.
4. Kiendrebeogo I., Zoure A., Sorgho P. et al. Glutathione S-transferase M1 (*GSTM1*) and T1 (*GSTT1*) variants and breast cancer risk in Burkina Faso. *Biomol Concepts* 2019;10(1):175–83. DOI: 10.1515/bmc-2019-0020. PMID: 31707358.
5. Economopoulos K., Choussein S., Vlahos N., Sergentanis T. *GSTM1* polymorphism, *GSTT1* polymorphism, and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(9):1576–80. DOI:10.1111/IGC.0b013e3181ca1dfc.
6. Yang H., Yang S., Liu J. et al. The association of *GSTM1* deletion polymorphism with lung cancer risk in Chinese population: evidence from an updated meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:9392. DOI: 10.1038/srep09392.
7. Yu C., Hequn C., Longfei L. et al. *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms are associated with increased bladder cancer risk: Evidence from updated meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(2):3246–58. DOI:10.18632/oncotarget.13702.
8. Ding Z., Wang K., Li J. et al. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet* 2019;95(1): 53–62. DOI: 10.1111/cge.13373.
9. Abbas M., Kushwaha V., Srivastava K. et al. Impact of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* genes polymorphisms on clinical toxicities and response to concomitant chemoradiotherapy in cervical cancer. *Br J Biomed Sci* 2018;75(4):169–74. DOI: 10.1080/09674845.2018.1482734.
10. Voso M., D'Alo F., Putzulu R. et al. Negative prognostic value of glutathione S-transferase (*GSTM1* and *GSTT1*) deletions in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2002;100(8):2703–7. DOI: 10.1182/blood.V100.8.2703.
11. Marín F., García N., Muñoz X. et al. Simultaneous genotyping of *GSTT1* and *GSTM1* null polymorphisms by melting curve analysis in presence of SYBR Green I. *J Mol Diagn* 2010;12(3):300–4. DOI: 10.2353/jmoldx.2010.090076.
12. Nissar S., Syed A., Rasool R. et al. Glutathione S transferases: biochemistry, polymorphism and role in colorectal carcinogenesis. *J Carcinogenesis Muta-genesis* 2017;8:2. DOI: 10.4172/2157-2518.1000287.
13. Книжникова Е.В., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б. и др. Роль генов биотрансформации ксенобiotиков семейства глутатион-S-трансфераз в формировании предрасположенности к заболеваниям бронхолегочной системы (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2020;(75):115–25. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-genov-biotransformatsii-ksenobiotikov-semeystva-glutathion-s-transferaz-gsts-v-formirovaniipredraspolozhennosti-k-zabolevaniyam>.
14. Книжникова Е.В., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б. et al. Role of xenobiotic biotransformation genes from the glutathione-S-transferase family in the development of bronchopulmonary disorders (literature review). *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya* = *Bulletin of Respiratory Physiology and Pathology* 2020;(75):115–25. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-genov-biotransformatsii-ksenobiotikov-semeystva-glutathion-s-transferaz-gsts-v-formirovaniipredraspolozhennosti-k-zabolevaniyam>. (In Russ.)].
15. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A. et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(12):1239–48.
16. Бисултанова З.И., Ацаева М.М., Джамбетова П.М. Роль полиморфных вариантов генов *SOD2*, *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* в развитии рака молочной железы у женщин чеченской популяции. *Вестник Самарского университета. Естественнонаучная серия* 2016;(1–2): 58–91. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-polimorfnyh-variantov-genov-sod2-gstt1-gstm1-i-gstp1-v-razvitiiraka-molochnoy-zhelezy-u-zhen-schin-chechenskoy-populyatsii>. [Bisultanova Z.I., Atsaeva M.M., Dzhambetova P.M. The role of polymorphisms of the *SOD2*, *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1* genes in the development of breast cancer in women of the Chechen Republic. *Vestnik Samarskogo universiteta* = *Bulletin of Samara University. Natural Science* 2016;(1–2):58–91. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-polimorfnyh-variantov-genov-sod2-gstt1-gstm1-i-gstp1-v-razvitiiraka-molochnoy-zhelezy-u-zhen-schin-chechenskoy-populyatsii>. (In Russ.)].
17. Al-Eitan L., Rababa'h D., Alghamdi M., Khasawneh R. Association of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* polymorphisms with breast cancer among Jordanian women. *Oncotargets Ther* 2019;12: 7757–65. DOI: 10.2147/OTT.S207255.
18. Linhares J., Da Silva I., de Souza N. et al. Genetic polymorphism of *GSTM1* in women with breast cancer and interact with reproductive history and several clinical pathologies. *Biol Res* 2005;38(2–3): 273–81. DOI: 10.4067/s0716-97602005000200017.
19. Saadat M. Glutathione S-transferase M1 and T1 null genotypes, and risk of breast cancer. *Arch Iranian Med* 2003;6(4):273–7. DOI: 10.1016/s0304-3835(01)00550-x.
20. Egan K., Cai Q., Shu X. et al. Genetic polymorphisms in *GSTM1*, *GSTP1*, and *GSTT1* and the risk for breast cancer: results from the Shanghai Breast Cancer Study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(2): 197–204. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-03-0294.
21. Jaramillo-Rangel G., Ortega-Martinez M., Cerda-Flores R.M., Barrera-Saldaña H.A. Polymorphisms in *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, and *GSTM3* genes and breast cancer risk in northeastern Mexico. *Genet Mol Res* 2015;14(2):6465–71. DOI: 10.4238/2015.June.11.22.
22. Van der Hel O.L., Bueno-de-Mesquita H.B., van Gils C.H. et al. Cumulative genetic defects in carcinogen metabolism may increase breast cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control*

- 2005;16(6):675–81. DOI: 10.1007/s10552-005-1227-0.
22. Бурденный А.М., Казубская Т.П., Брага Э.А. и др. Ассоциация полиморфных маркеров генов биотрансформации ксенобиотиков с раком молочной железы у женщин московского региона. Молекулярная медицина 2012;(5):30–4. [Burdenniy A.M., Kazubskaya T.P., Braga E.A. et al. Association between polymorphisms of xenobiotic biotransformation genes and breast cancer in women of Moscow region. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine* 2012;(5):30–4. (In Russ.)].
23. Miao L., Ye X., He X. Individual and combined effects of *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* polymorphisms on breast cancer risk: A meta-analysis and re-analysis of systematic meta-analyses. *PLoS One* 2020;15(3):e0216147. DOI: 10.1371/journal.pone.0216147.
24. Белогубова Е.В., Того А.В., Кондратьева Т.В. Полиморфизм гена *GSTM1* в группах предрасположенности и резистентности к раку легкого. Вопросы онкологии 2000;5(46):549–54. [Belogubova E.V., Togo A.V., Kondratyeva T.V. *GSTM1* gene polymorphisms in individuals at risk of lung cancer and individuals resistant to lung cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2000;5(46):549–54. (In Russ.)].

Вклад авторов:

И.С. Гулян: сбор и обработка материала, написание текста рукописи;
Е.П. Быстрицкая: обработка материала, написание текста рукописи;
Н.Ю. Чернышева: статистическая обработка, написание текста рукописи;
Е.В. Елисеева: редактирование текста, консультативная помощь;
В.И. Апанасевич: обзор публикаций по теме статьи;
М.П. Исаева: разработка дизайна исследования, редактирование текста.

Authors' contributions

I.S. Gulian: data collection and processing, analysis of the data obtained, article writing;
E.P. Bystritskaya: analysis of the data obtained, article writing;
N.Yu. Chernysheva: statistical analysis of the data obtained, article writing;
E.V. Eliseeva: article editing, advisory assistance;
V.I. Apanasevich: reviewing of publications of the article's theme;
M.P. Isaeva: development of research design, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Гулян / I.S. Gulian: <https://orcid.org/0000-0001-7072-1688>
Е.П. Быстрицкая / E.P. Bystritskaya: <https://orcid.org/0000-0002-6656-6299>
Н.Ю. Чернышева / N.Yu. Chernysheva: <https://orcid.org/0000-0002-0993-1763>
Е.В. Елисеева / E.V. Eliseeva: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>
В.И. Апанасевич / V.I. Apanasevich: <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>
М.П. Исаева / M.P. Isaeva: <https://orcid.org/0000-0002-2395-0485>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России».

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Реализация маммографического скрининга в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре

Ю.А. Беляя¹, Н.А. Захарова², А.Р. Брентналл³

¹БУ «Окружная клиническая больница»; Россия, 628002 Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40;

²Городская больница Св. Албана Больничной сети Западного Хартфордшира;

Великобритания, AL3 5PN Хартфордшир, Сент-Олбанс, Уэйверли-роуд;

³Институт профилактической медицины г. Вольфсона, Бартс и Лондонская школа медицины и стоматологии, Лондонский университет королевы Марии; Великобритания, E1 2AD Лондон, Уайтчепел, ул. Тернера, здание Гаррод

Контакты: Юлия Алексеевна Беляя juliyabelaya86@gmail.com

Цель исследования – провести ретроспективный анализ качества маммографического скрининга в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре с момента начала по 2018 г. включительно.

Материалы и методы. В рамках настоящего исследования были рассчитаны как эпидемиологические показатели (заболеваемость раком молочной железы и смертность от него), так и показатели качества (охват целевого населения, выявляемость рака в целом и выявляемость на ранних стадиях, чувствительность и заболеваемость) и показатели эффективности маммографического скрининга (прогнозируемые и наблюдаемые параметры заболеваемости и смертности).

Результаты и выводы. За указанный период было обследовано 572 348 женщин, 9,7 % из которых было рекомендовано дополнительное обследование. Охват целевого населения за 1 раунд составил 33 %. Чувствительность скринингового теста за указанный период составила 80 %. Наблюдаемое число женщин с впервые выявленным раком молочной железы I стадии в 2018 г. было на 42 % (53 случая) выше прогнозируемого показателя, а в стадии T2+ – на 21 % (62 случая) ниже. Наблюдаемое число смертей в 2018 г. было на 23,7 % ниже прогнозируемого показателя. Вышеуказанное еще раз демонстрирует, что маммографический скрининг в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре привел к улучшению ранней диагностики рака молочной железы. Это, в свою очередь, способствует постоянному снижению смертности от рака молочной железы среди женщин в возрасте старше 40 лет.

Ключевые слова: онкология, рак молочной железы, злокачественное новообразование, маммографический скрининг, маммография

Для цитирования: Беляя Ю.А., Захарова Н.А., Брентналл А.Р. Реализация маммографического скрининга в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):32–6.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-32-36

CC BY 4.0

Realisation of mammography screening in Khanty-Mansiysk Autonomous State – Yugra

Ju.A. Belaya¹, N.A. Zakharova², A.R. Brentnall³

¹District Clinical Hospital; 40 Kalinina St., Khanty-Mansiysk 628002, Russia;

²St. Albans City Hospital, West Hertfordshire Hospitals Trust; Waverley Road, St. Albans, Hertfordshire AL3 5PN, United Kingdom;

³Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London; Garrod Build., Turner St., Whitechapel, London E1 2AD, United Kingdom

Objective: to perform a retrospective analysis of the quality of mammography screening in Khanty-Mansiysk State Region – Yugra from its beginning to 2018 inclusive.

Materials and methods. During this investigation a throughout analysis of epidemiological indicators (breast cancer mortality and morbidity), quality indicators (coverage of the target population, cancer detection in general and early detection, sensitivity and morbidity) and mammographic screening performance indicators (projected and observed morbidity and mortality) was carried out.

Results and conclusions. During this period, 572,348 women were screened, 9.7 % of whom were recommended for further screening. The coverage of the target population for one round was 33 %. Screening test sensitivity for the specified period was 80 %. The observed number of women with newly detected breast cancer cases of stage I in 2018 made 42 % (53 cases) higher in comparison with expected numbers, and in stage T2+ it made 21 % (62 cases) less. The observed number of deaths in 2018 was 23.7 % lower than expected. The above-mentioned demonstrates once again that mammography screening in Khanty-Mansiysk State Region – Yugra has led to the improvement of early diagnosis of breast cancer. This, in turn, leads to a steady decline in breast cancer mortality among women over 40 years of age.

Key words: oncology, breast cancer, malignant neoplasm, mammographic screening, mammography

For citation: Belaya Ju.A., Zakharova N.A., Brentnall A.R. Realisation of mammography screening in Khanty-Mansiysk Autonomous State – Yugra. Opuholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):32–6. (In Russ.).

Введение

В сентябре 2020 г. в авторитетном научном журнале The Lancet Oncology вышла статья профессора Стивена Даффи и соавт. «Влияние маммографического скрининга с 40 лет на смертность от рака молочной железы: окончательные результаты рандомизированного, контролируемого исследования», вызвавшая новую волну дебатов в международном онкологическом сообществе [1–3]. Основным заключением рандомизированного контролируемого исследования, обобщающего результаты наблюдений за 23 года, было то, что начало маммографического ежегодного скрининга в 40 лет сокращает смертность на 25 % по сравнению со скрининговыми программами, начинающимися в 50 лет [1].

Это исследование внесло свою лепту в дискуссию, которая ведется уже несколько десятилетий, на предмет того, в каком именно возрасте следует начинать маммографический скрининг. С учетом того, что в более молодом возрасте молочная железа более плотной консистенции, что снижает чувствительность маммографического исследования, а также в связи с тем, что пик заболеваемости раком молочной железы приходится на возраст 50 лет и старше и в более молодой возрастной категории у рака молочной железы более агрессивное течение и короткий латентный период, маммографический скрининг, согласно официальным рекомендациям большинства стран, принято начинать в 50 лет [4–8].

Несмотря на это, продолжаются исследования относительно роли маммографического скрининга в более молодой возрастной категории, а именно с 40 лет, и в данном контексте стоит упомянуть 2 крупных исследования: вышеупомянутое Age X (посвященное скринингу в возрастном диапазоне 43–73 года) и UK Age (посвященное ежегодному маммографическому скринингу с 40 лет). Если результаты первого не будут известны до 2026 г., то результаты второго (17 лет наблюдений) публикуются с 2015 г. Последнее исследование, в частности, продемонстрировало снижение смертности от рака молочной железы при маммографическом скрининге с 40 лет [9, 10].

Благодаря многолетнему сотрудничеству с командой Стивена Даффи и с Wolfson Institute of Preventive Medicine, Queen Mary University of London (Лондон, Великобритания), нам удалось внедрить и поэтапно развивать программу маммографического скрининга на территории Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО) – Югры для женщин с 40 лет начиная с 2007 г. [11, 12].

Опыт успешной реализации скрининговой программы ежегодно публиковался в отечественных и международных научных изданиях, а также доложен на научных конференциях [11–15].

Цель настоящего исследования – провести ретроспективный анализ качества маммографического скрининга в ХМАО – Югре с момента начала по 2018 г. включительно.

Материалы и методы

Как было сказано ранее, в маммографическом скрининге участвовали женщины в возрасте старше 40 лет. Маммография выполнялась в 2 проекциях: прямой и косой. Интервал между обследованиями составлял 2 года. Снимки оценивались одним и тем же рентгенологом. За период с 2007 по 2018 г. в ХМАО – Югре скрининговая маммография была выполнена 572 348 женщинам в возрасте старше 40 лет.

В едином медицинском информационно-аналитическом центре ХМАО – Югры собираются данные 22 муниципальных образований автономного округа. Именно эти данные были использованы для расчета показателей заболеваемости и смертности.

В настоящем исследовании ретроспективно были проанализированы базовые (охват женщин старше 40 лет маммографическим скринингом, выявляемость рака молочной железы в целом и выявляемость на ранних стадиях) и моделируемые (чувствительность) параметры скрининга, эпидемиологические данные по смертности и заболеваемости в автономном округе, а также индикаторы эффективности скрининга (наблюдаемые и прогнозируемые параметры). Прогнозируемые параметры были рассчитаны на основании анализа доскринингового периода.

Результаты и обсуждение

Анализ заболеваемости раком молочной железы за 2002–2018 гг. продемонстрировал стабильный рост показателя среди женского населения ХМАО – Югры в возрастной категории старше 50 лет (рис. 1).

Наши данные сопоставимы с аналогичными данными международных исследований [9, 10].

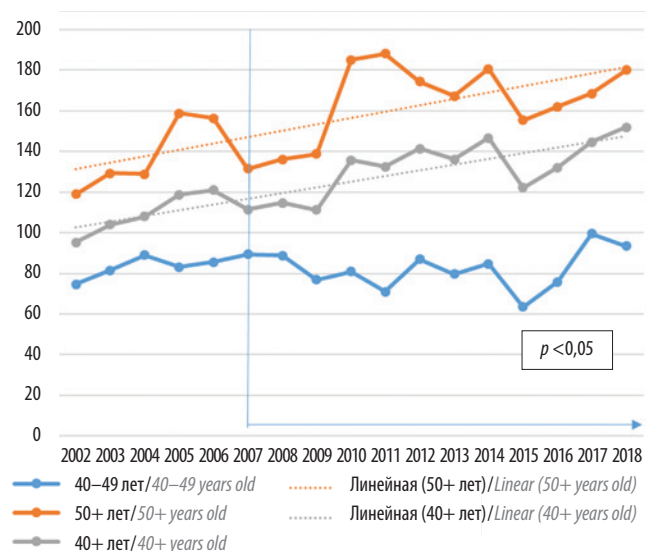


Рис. 1. Динамика заболеваемости раком молочной железы за период 2002–2018 гг.

Fig. 1. Evolution of breast cancer morbidity in 2002–2018

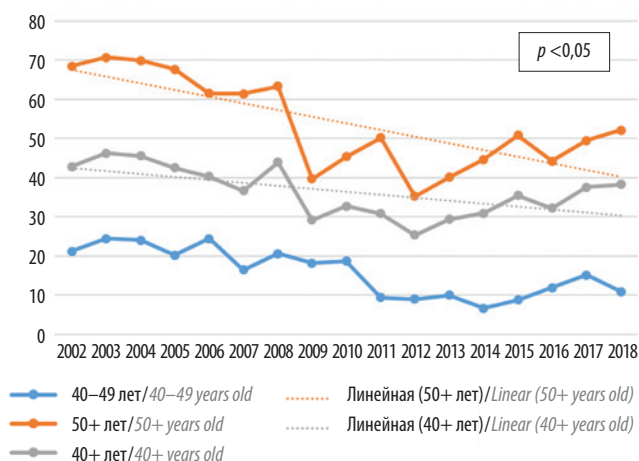


Рис. 2. Динамика смертности от рака молочной железы за период 2002–2018 гг.

Fig. 2. Evolution of breast cancer mortality rates in 2002–2018

Анализ смертности от рака молочной железы показал снижение показателя в рассматриваемых возрастных группах (рис. 2).

В ХМАО – Югре до 2018 г. включительно было обследовано 572 348 женщин. Из них 514 540 (89,9 %) женщинам не понадобилось дополнительного обследования, а у 55 486 (9,7 %) была выявлена очаговая патология. Рак молочной железы был диагностирован у 2341 женщины. Показатель выявления рака молочной железы при помощи маммографического скрининга в итоге составил 4,1 на 1000 обследованных. Чувствительность маммографического скрининга за указанный период – 80 %. Согласно данным отчетов муниципальных образований автономного округа, охват целевого населения за 1 раунд (2017–2018 гг.) составил 33 %. В сравнении с раундом от 2015–2016 гг. показатель был выше на 6 %.

Сравнительный анализ данных по заболеваемости раком молочной железы показал увеличение абсолют-

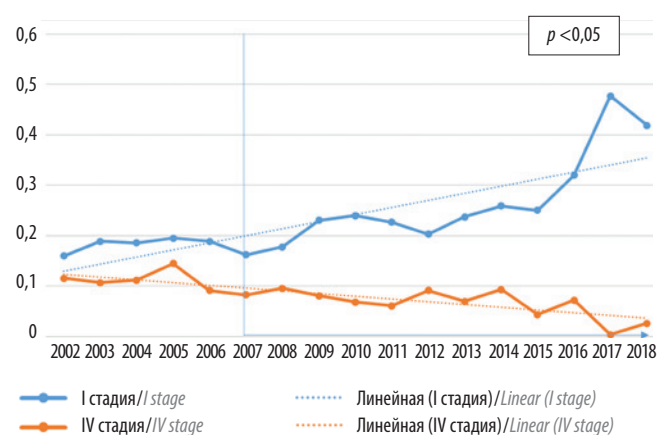


Рис. 3. Выявленные злокачественные новообразования молочной железы I и IV клинической стадии среди женщин старше 40 лет в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре за период 2002–2018 гг.

Fig. 3. Newly detected breast cancer cases of I and IV stage in women elder than 40 in Khanty-Mansiysk State Region – Ugra in 2002–2018

ного числа больных с ранними стадиями за счет увеличения доли женщин с I клинической стадией и уменьшения доли пациенток с IV стадией. Анализ данных проведен с учетом скрининговой и симптоматической маммографий суммарно за период 2002–2018 гг. (рис. 3).

Сравнительный анализ прогнозируемых и наблюдаемых показателей (expected vs observed) показал, что в 2018 г. наблюдаемое число женщин с впервые выявленным раком молочной железы I клинической стадии (T1N0M0) на 53 (42 %) случая выше прогнозируемого показателя. В то же время абсолютное число случаев в стадии T2+ на 62 (21 %) случая ниже прогнозируемого показателя (рис. 4).

Сравнительный анализ прогнозируемых и наблюдаемых показателей смертности от рака молочной железы за 2002–2018 гг. показал, что начиная с 2009 г.

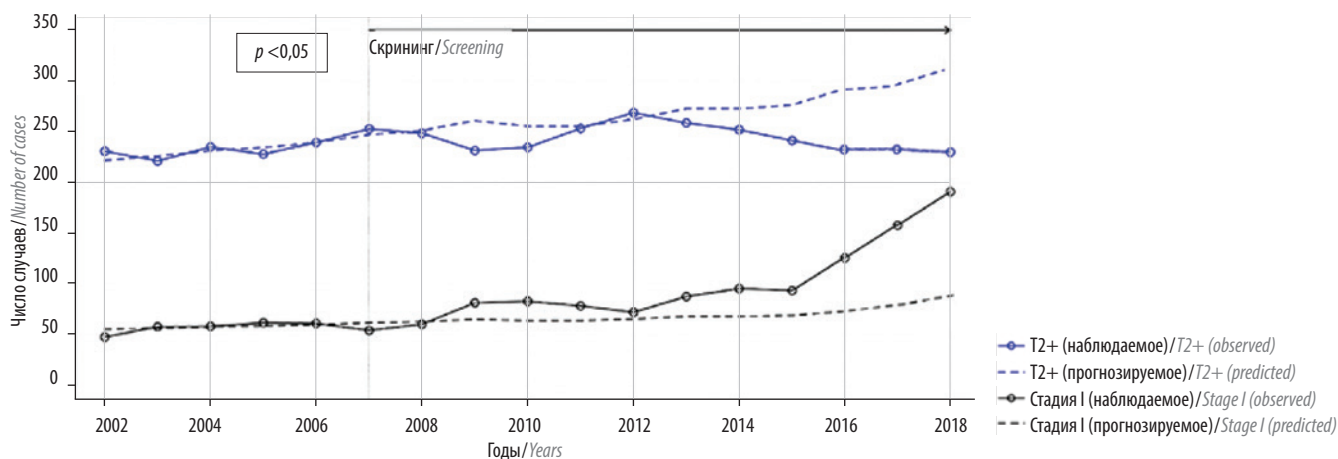


Рис. 4. Наблюдаемое и прогнозируемое абсолютное число впервые выявленных случаев рака молочной железы I стадии (T1N0M0) и стадии T2+ (опухоль размером > 2 см) за 2002–2018 гг.

Fig. 4. Expected vs observed absolute number of newly detected breast cancer cases of I (T1N0M0) and T2+ (tumor size > 2 cm) stages in 2002–2018

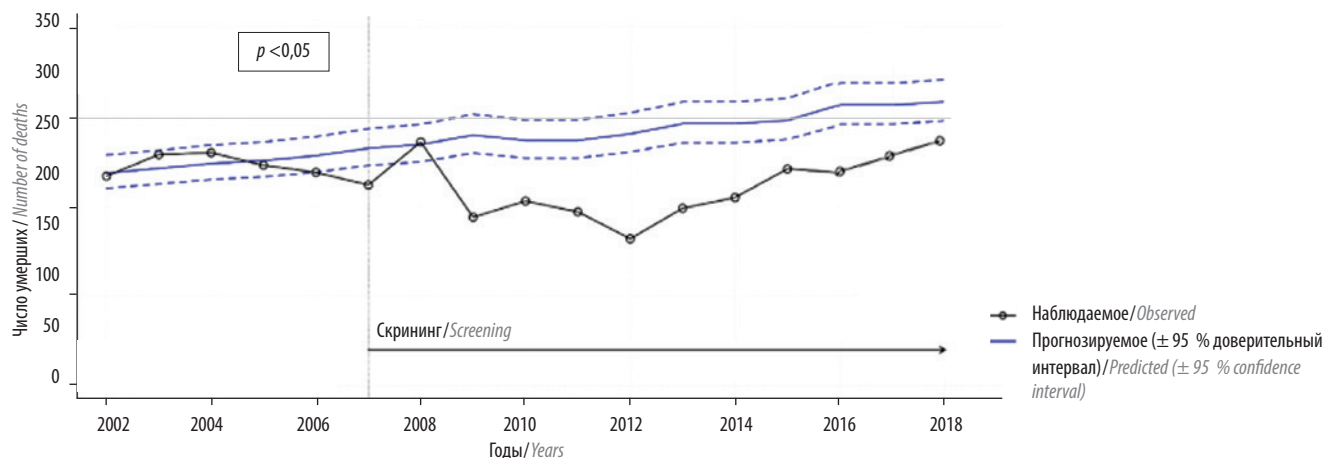


Рис. 5. Наблюдаемое и прогнозируемое число женщин, умерших от рака молочной железы за 2002–2018 гг.

Fig. 5. Expected vs observed absolute number of deaths from breast cancer in 2002–2018

наблюдаемое число смертей от данного онкологического заболевания уменьшается и значительно уступает прогнозируемым показателям.

Несмотря на то, что наблюдаемое число смертей от рака молочной железы за период 2012–2018 гг. стремительно растет, что можно связать с повышением числа женщин в возрасте 50 лет и старше и с увеличением частоты заболеваемости, оно все равно уступает прогнозируемому показателю (рис. 5).

Резюмируя вышеизложенное, действующая в ХМАО – Югре программа скрининговых мероприятий показала свою эффективность в возрастных категориях «40–49 лет» и «50 лет и старше», что сыграло важную роль в улучшении диагностики ранних стадий рака молочной железы и способствовало снижению уровня смертности от данного заболевания.

Выводы

Ретроспективный анализ базовых и модулируемых показателей маммографического скрининга, а также индикаторов эффективности показал, что за период 2007–2018 гг. скрининговая программа в ХМАО – Югре соответствовала международным стандартам. Выявлена положительная тенденция к увеличению числа пациенток с выявленной I стадией данного онкологического заболевания, а также к уменьшению числа случаев, диагностированных на IV стадии заболевания.

Улучшение ранней диагностики рака молочной железы позволяет обеспечить снижение смертности от данной патологии среди женского населения в возрасте старше 40 лет при условии охвата скринингом не менее 70 % целевой аудитории.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Duffy S.W., Vulkan D., Cuckle H. et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020;9(21):1165–72. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30398-3.
- Miller A.B. Final results of the UK Age trial on breast cancer screening age. *Lancet Oncol* 2020;9(21):1125–6. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30428-9.
- Wise J. Breast cancer: study claiming that screening women in their 40s saves lives “found the opposite”, say critics. *BMJ* 2020;370:m3191. DOI: 10.1136/bmj.m3191.
- Oeffinger K.C., Fontham E.T., Etzioni R. et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA* 2015;314:1599–614. DOI: 10.1001/jama.2015.12783.
- Siu A.L. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;164:279–96. DOI: 10.7326/M15-2886.
- Schünemann H.J., Lerda D., Quinn C. et al. Breast cancer screening and diagnosis: a synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med* 2020;172:46–56. DOI: 10.7326/M19-2125.
- Checka C.M., Chun J.E., Schnabel F.R. et al. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:W292–5. DOI: 10.2214/AJR.10.6049.
- Tabár L., Chen H.H., Fagerberg G. et al. Recent results from the Swedish Two-County trial: the effects of age, histologic type, and mode of detection on the efficacy of breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:43–7. DOI: 10.1093/jncimono/1997.22.43.
- Moser K., Sellars S., Wheaton M. et al. Extending the age range for breast screening in England: pilot study to assess the feasibility and acceptability of randomization. *J Med Screen* 2011;18:96–102.
- Moss S.M., Wale C., Smith R. et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years’ follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1123–32.

11. Захарова Н.А., Семиглазов В.Ф., Duffy S.W. Скрининг рака молочной железы: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 175 с. [Zakharova N.A., Semiglazov V.F., Duffy S.W. Breast cancer screening: problems and solutions. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 175 p. (In Russ.)].
12. Беляя Ю.А., Захарова Н.А. Семилетний обзор реализации скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;(2):18–21. [Belaya Yu.A., Zakharova N.A. Review of the realization of the breast cancer screening during 7 years in Khanty-Mansiysk autonomous region – Yugra. Opukhohli zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2016;(2):18–21. (In Russ.)].
13. Захарова Н.А., Котляров Е.В., Громут И.П. Оценка качества маммографического скрининга и исследование факторов риска по раку молочной железы на базе окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска. Уральский медицинский журнал 2010;12(77):55–9. [Zakharova N.A., Kotlyarov E.V., Gromut I.P. Assessment of the quality of mammographic screening and analysis of breast cancer risk factors in Regional Clinical Hospital of Khanty-Mansiysk. Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of Ural 2010;12(77):55–9. (In Russ.)].
14. Захарова Н.А., Беляя Ю.А., Брентналл А.Р. Десятилетние результаты реализации маммографического скрининга в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Уральский медицинский журнал 2018(5):41–6. [Zakharova N.A., Belaya Yu.A., Brentnall A.R. Review of the realization of the breast cancer screening during 10 years in Khanty-Mansiysk autonomous region – Yugra. Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of Ural 2018;(5):41–6. (In Russ.)]. DOI: 10.25694/URMJ.2018.04.070.
15. Захарова Н.А. Роль маммографической плотности как суррогатного маркера риска развития рака молочной железы и ее негативное влияние на эффективность скрининга. Злокачественные опухоли 2019;9(3-S1):63. [Zakharova N.A. Role of the mammographic density as an additional risk factor of the breast cancer development and its negative influence on the screening effectivity. Zlokachestvennyye opukhohli = Cancers 2019;9(3-S1):63. (In Russ.)].

Вклад авторов

Ю.А.Беляя: разработка дизайна исследования, анализ полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Н.А. Захарова: разработка дизайна исследования, административная поддержка; исследования, анализ полученных результатов, редактирование текста рукописи, научная консультация;

А.Р. Брентналл: разработка дизайна исследования, статистический анализ полученных результатов, научная консультация.

Authors' contributions

Yu.A. Belaya: developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

N.A. Zakharova: developing the research design, administrative support for the study, analysis of the obtained data, article editing, scientific advice;

A.R. Brentnall: developing the research design, statistical analysis of the obtained data.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике БУ «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of District Clinical Hospital of Khanty-Mansiysk. The study was retrospective.

Статья поступила: 06.10.2020. Принята к публикации: 22.10.2020.

Article submitted: 06.10.2020. Accepted for publication: 22.10.2020.

Ингибиторы CDK4/6 в терапии метастатического рака молочной железы. Выбор оптимальной терапии эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы: общероссийский анализ предпочтений врачей («Прометей») – первые результаты опроса

Е.В. Артамонова¹⁻³, Е.И. Коваленко¹, Л.В. Болотина⁴, М.Б. Стенина¹, Р.В. Орлова^{5,6}, М.А. Мухина⁷

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³кафедра онкологии и торакальной хирургии ФДО ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1;

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

⁶СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56;

⁷ООО «Пфайзер Инновации»; Россия, 123112 Москва, Пресненская набережная, 10

Контакты: Елена Владимировна Артамонова artamonova@mail.ru

Появление нового класса препаратов – ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6 (CDK4/6) – изменило парадигму лечения пациенток с люминальным HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы (мРМЖ). Высокая эффективность новой стратегии была продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях как при гормоночувствительном, так и при гормонорезистентном мРМЖ, а затем подтверждена наблюдательными программами, и на сегодняшний день эксперты единодушно называют ингибиторы CDK4/6 обязательным компонентом последовательной терапии, причем большинство отдают предпочтение их назначению в 1-й линии. Однако назначение новых препаратов в реальной клинической практике определяется целым рядом факторов, включая информированность врачей, их личный опыт и субъективные предпочтения, а также финансовое обеспечение и доступность лекарства в конкретном регионе. Для ответа на эти вопросы был проведен опрос «Прометей», целью которого явилась оценка частоты назначения ингибиторов CDK4/6, а также других видов лечения в 1–2-й линиях терапии люминального HER2-отрицательного мРМЖ в реальной клинической практике в России и определение факторов и предпочтений врачей, влияющих на выбор терапии. Опрос целевой аудитории, ответы которой можно считать достоверными и отражающими сегодняшнюю российскую клиническую практику лечения мРМЖ, показал, что подавляющее большинство врачей (78 %) ожидают максимальную пользу от применения ингибиторов CDK4/6 в 1-й линии терапии, однако в реальной клинической практике назначение этих препаратов в 1-й линии практикуют только 35 % респондентов. Во 2-й линии терапии ингибиторы CDK4/6 назначают 45 % опрошенных, в 3-й (и более) линии – 20 %. По мнению ответивших, основными препятствиями к назначению ингибиторов CDK4/6 являются нерешенные вопросы доступности терапии (44 % опрошенных) и ее стоимость (34 %). Среди всех предложенных клинических критериев только критерий «висцеральные метастазы с нарушением функции внутренних органов» влияет на решение не назначать комбинацию гормонотерапии и ингибитора CDK4/6 в 1–2-й линиях терапии. Такие критерии, как статус по шкале ECOG, статус менопаузы, подтип опухоли, предшествующая химиотерапия и сроки прогрессирования, не определяют выбор при принятии решения не назначать комбинированную гормонотерапевтическую терапию.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, ингибиторы CDK4/6, палбоциклиб, российская клиническая практика

Для цитирования: Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Болотина Л.В. и др. Ингибиторы CDK4/6 в терапии метастатического рака молочной железы. Выбор оптимальной терапии эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы: общероссийский анализ предпочтений врачей («Прометей») – первые результаты опроса. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):37–45.

CDK4/6 inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. Choosing optimal therapy for estrogen-receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: analysis of doctors' preferences ("Prometheus") in Russia – first results of the survey*E.V. Artamonova¹⁻³, E.I. Kovalenko¹, L.V. Bolotina⁴, M.B. Stenina¹, R.V. Orlova^{5, 6}, M.A. Mukhina⁷*¹*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;*²*Department of Oncology and Radiation Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;*³*Department of Oncology and Thoracic Surgery, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Build. 1, 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;*⁴*P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;*⁵*Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia;*⁶*City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Avenue, Saint-Petersburg 198255, Russia;*⁷*Pfizer Innovations LLC; 10 Presnenskaya Naberezhnaya, Moscow 123112, Russia*

The emergence of a new class of drugs – inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6 (CDK4/6) – has changed the paradigm of treatment of patients with luminal HER2 negative metastatic breast cancer. Their effectiveness is confirmed not only by randomized, but also observational studies on a wide heterogeneous population of patients from daily clinical practice; the use of these drugs in the 1st line is significantly expanding in the world. On the territory of the Russian Federation, an observational study of Prometheus was carried out, the purpose of which was to assess the frequency of prescribing CDK4/6 inhibitors, as well as other types of treatment in 1–2nd lines in real clinical practice in Russia, as well as factors and preferences of doctors influencing the choice of therapy. A survey of the target audience, whose answers can be considered reliable and reflecting today's Russian clinical practice in the treatment of breast cancer, showed that, despite the fact that the overwhelming majority of doctors (78 %) believe that the maximum benefit from the appointment of CDK4/6 inhibitors is expected for the 1st line therapy, in real clinical practice, only 35 % of doctors practice 1st line prescription. In the 2nd line of therapy, CDK4/6 inhibitors are prescribed by 45 % of experts, in the 3rd (or more) line – 20 %. According to the respondents, the main obstacle to the appointment of CDK4/6 inhibitors is the unresolved issues of the availability of therapy (44 %) and its cost (34 %). Among all the proposed clinical criteria, only the criterion "visceral metastases with impaired function of internal organs" influences the decision not to prescribe a combination of hormonal therapy and a CDK4/6 inhibitor in 1–2nd lines of therapy. Criteria such as ECOG status, menopause status, tumor subtype preceding chemotherapy, timing of progression do not determine the choice when deciding not to prescribe combination therapy.

Key words: metastatic breast cancer, CDK4/6 inhibitors, palbociclib, Russian clinical practice

For citation: CDK4/6 inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. Choosing optimal therapy for estrogen-receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: analysis of doctors' preferences ("Prometheus") in Russia – first results of the survey. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):37–45. (In Russ.).*

Введение

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) остается практически неизлечимым заболеванием с медианой общей выживаемости (ОВ) 3 года и 5-летней выживаемостью только 25 % [1]. Около 60–70 % всех случаев рака молочной железы (РМЖ) относятся к люминальному HER2-отрицательному подтипу, который характеризуется наличием эстрогеновых рецепторов (ЭР+) при отсутствии гиперэкспрессии HER2 (HER2–) и высокой вероятностью ответа на гормонотерапию (ГТ). В течение многих лет основным методом лечения женщин с ЭР+ HER2– мРМЖ в пре- и постменопаузе была последовательная эндокринная терапия даже при наличии висцеральных метастазов (но при отсутствии висцерального криза) [2, 3]. По сравнению с химиотерапией (ХТ) монорежимы ГТ характеризуются значительно меньшей токсичностью и, по данным метаанализа, обеспечивают сопоставимые показатели выживаемости при несколько меньшей частоте объективного ответа [4].

К сожалению, в подавляющем большинстве случаев опухоль демонстрирует приобретенную, а иногда

и исходную гормонорезистентность, что рано или поздно приводит к неудаче лечения и прогрессированию процесса. В соответствии с общепринятой классификацией тип гормонорезистентности определяется клинически и зависит от сроков прогрессирования болезни на фоне того или иного вида ГТ. При первичной (исходной) гормонорезистентности прогрессирование болезни отмечается в течение первых 2 лет проведения адъювантной ГТ или в течение первых 6 мес одной линии ГТ, проводимой по поводу мРМЖ. Вторичная (приобретенная) гормонорезистентность регистрируется при прогрессировании болезни после первых 2 лет адъювантной ГТ и до 1 года после ее окончания, а также при прогрессировании после первых 6 мес одной линии ГТ, проводимой по поводу мРМЖ [5]. Эти концепции побудили к разработке дополнительных стратегий и новых классов агентов, нацеленных на другие паттерны роста, чтобы преодолеть устойчивость к ГТ или увеличить время до ее возникновения.

Смена фаз клеточного цикла (а также транскрипция и процессинг мРНК) регулируется циклинзависимыми киназами (cyclin-dependent kinases, CDK) –

большой группой белков семейства серин-треониновых киназ, которые действуют совместно с белками-партнерами (циклинами). Результатом их гиперэкспрессии является эндокринонезависимая активация клеточного цикла и пролиферация клеток [6–8], и это открытие было удостоено в 2001 г. Нобелевской премии в области медицины [9]. При ЭР+ РМЖ потеря контроля над CDK4/6 оказалась важнейшим механизмом эстрогеннезависимой активации нижележащих сигнальных путей, а совместная блокада рецепторов эстрогенов и CDK4/6 продемонстрировала синергизм на этапе экспериментальных исследований [10, 11], а затем и в клинике. Появление нового класса препаратов – ингибиторов CDK4/6 – изменило парадигму лечения пациенток с люминальным (ЭР+) HER2– мРМЖ. За последние 2 года ингибиторы CDK4/6 в сочетании с ГТ полностью утвердились в качестве стандарта лечения ЭР+ HER2– мРМЖ, т.к. продемонстрировали значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) как в 1-й, так и 2-й линиях [12–21], а также – в нескольких исследованиях – и ОВ [12–17] при удовлетворительном профиле токсичности. Согласно рекомендациям, эти препараты можно комбинировать с ингибиторами ароматазы (ИА) или фулвестрантом, они эффективны при *de novo* или рецидивирующем мРМЖ, в 1-й или 2-й линии, в случаях первичной или вторичной гормонорезистентности, у женщин в пост- и пременопаузе (в комбинации с овариальной супрессией) и у мужчин (также в комбинации с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона) [22]. В настоящее время для клинического применения в комбинации с ГТ в России одобрены 3 ингибитора CDK4/6: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Кроме того, абемациклиб может назначаться в монорежиме у интенсивно предлеченных пациенток.

Метаанализ, включивший данные 50 029 пациенток из 140 исследований II–III фазы, опубликованных в период с 2000 по 2017 г. и оценивавших эффективность ХТ и ГТ с таргетной терапией или без нее у женщин в постменопаузе с ЭР+ HER2– мРМЖ, продемонстрировал, что в 1-й и 2-й линиях лечения комбинация ингибиторов CDK4/6 с ГТ превосходит ГТ по показателю ВБП [23]. Более того, ни один режим ХТ в сочетании с таргетной терапией или без нее не имел преимуществ по ВБП перед комбинацией CDK4/6 + ГТ. Представленный метаанализ в очередной раз подтвердил высокую эффективность ингибиторов CDK4/6 и укрепил их позиции в качестве «золотого стандарта» 1–2-й линий лечения.

Помимо рандомизированных, про- и ретроспективные мировые наблюдательные исследования по оценке эффективности и безопасности применения

ингибиторов CDK4/6 (в частности, палбоциклиба) в 1–2-й линиях терапии распространенного РМЖ в широкой гетерогенной популяции пациенток из ежедневной клинической практики отметили высокую частоту объективного ответа – до 59,9 %, медиану ВБП, сопоставимую с таковой в рандомизированных исследованиях, – 20,0–29,4 мес, более редкую необходимость коррекции дозы и неуклонный рост доли назначения комбинированной терапии за счет повышения доверия специалистов [24–28]. Эти данные послужили основой для проведения опроса «Прометей». Опрос был инициирован ООО «Пфайзер Инновации» при технической поддержке компании «ТС Онкологджи».

Целью данного опроса явилась оценка частоты назначения ингибиторов CDK4/6, а также других видов лечения в 1–2-й линиях лечения люминального HER2– мРМЖ в реальной клинической практике в России, а также факторов и предпочтений врачей, влияющих на выбор терапии.

Материалы и методы

На территории РФ проведен опрос «Прометей» – «выбор оптимальной терапии ЭР+ HER2– мРМЖ: общероссийский анализ предпочтений врачей».

С 29 июня по 31 июля 2020 г. компанией «ТС Онкологджи» через мультидисциплинарный портал www.med4share.ru проведено веб-анкетирование специалистов здравоохранения, которые занимаются лечением пациенток с мРМЖ. В результате было получено и обработано 78 анкет.

Были заданы следующие вопросы:

1. Специальность.
2. Регион.
3. Место работы.
4. Число пациенток с РМЖ, которых врач наблюдает в неделю.
5. В какой линии терапии Вы ожидаете максимальную пользу от назначения ингибиторов CDK4/6 пациентке с люминальным HER2– мРМЖ?
6. В какой линии терапии Вы обычно назначаете ингибиторы CDK4/6 пациентке с люминальным HER2– мРМЖ в Вашей реальной практике?
7. Обсуждая 1-ю линию терапии, какие клинические критерии конкретной пациентки с люминальным HER2– мРМЖ определяют Ваш выбор в пользу назначения следующих вариантов лечения: монотерапия ИА, монотерапия фулвестрантом, ХТ, комбинация ГТ + ингибиторы CDK4/6?¹
8. Обсуждая 1-ю линию терапии, какие критерии, связанные с висцеральным поражением у конкретной

¹Участникам опроса были предложены для сравнения следующие клинические критерии: статус по шкале ECOG, подтип опухоли, статус менопаузы, локализация и количество метастазов, сроки рецидива.

пациентки с люминальным HER2– мРМЖ, определяют Ваш выбор в пользу назначения следующих вариантов лечения?

9. Обсуждая 2-ю линию терапии, какие клинические критерии конкретной пациентки с люминальным HER2– мРМЖ определяют Ваш выбор в пользу назначения следующих вариантов лечения: монотерапия ИА, монотерапия фулвестрантом, комбинация эксеместана с эверолимусом, ХТ?²
10. Обсуждая 1–2-ю линию терапии, какие клинические критерии конкретной пациентки с люминальным HER2– мРМЖ определяют Ваше решение не назначить комбинацию ГТ и ингибитора CDK4/6?
11. С Вашей точки зрения, что сейчас ограничивает применение комбинации ГТ и ингибитора CDK4/6?³
12. По Вашему опыту, какова доля пациенток с мРМЖ, которые проявляют готовность активно участвовать при выборе опции терапии (например, внятно делятся своими ожиданиями от лечения, задают вопросы о потенциальной эффективности и переносимости различных вариантов терапии)?

Результаты

Подавляющее число участников опроса (97 %) составили врачи-онкологи, работающие в онкологических диспансерах и имеющие достаточный опыт лечения больных РМЖ (наблюдают в неделю минимум 10 пациенток с РМЖ, подавляющее большинство наблюдают 10–30 пациенток), остальные 3 % указали в качестве своей специальности «врач-хирург». В опросе участвовали врачи из восьми федеральных округов РФ, большинство (36 %) врачей – представители Центрального федерального округа.

По мнению большинства специалистов (78 %), максимальная польза от ингибиторов CDK4/6 ожидается при их назначении пациентке с ЭР+ HER2– мРМЖ в 1-й линии терапии, наименее результативным будет назначение ингибиторов CDK4/6 в 3-й и последующих линиях. Несмотря на это, 65 % специалистов в своей практике продолжают назначать ингибиторы CDK4/6 во 2-й и последующих линиях терапии, и лишь 35 % назначают их в 1-й линии (рис. 1).

При выборе режима лечения 1-й линии основными факторами в пользу назначения ХТ были статус по шкале ECOG 2 балла (56,4 % онкологов предпочитают назначать ХТ), висцеральные метастазы (69 % респондентов склоняются к ХТ), а также ранние рецидивы (75,6 % онкологов высказались в пользу ХТ). ГТ в самостоятельном виде (ИА

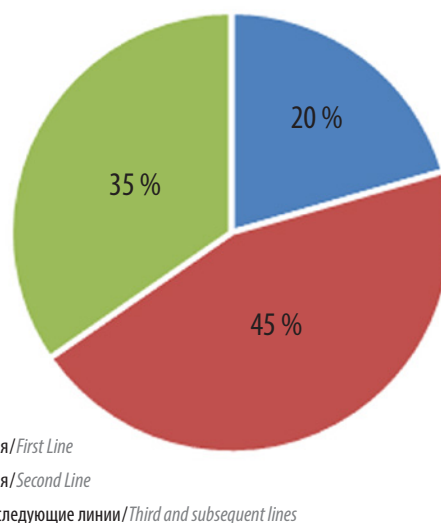


Рис. 1. Частота назначения ингибиторов CDK4/6 в различных линиях терапии в реальной клинической практике

Fig. 1. Frequency of administration of CDK4/6 inhibitors in different lines of therapy in routine clinical practice

или фулвестрант) большинство онкологов предпочитают назначать при статусе по шкале 0–1 балл (71,8 и 79,9 % онкологов соответственно), у больных в постменопаузе (69,2 и 62,8 %) при наличии метастазов в костях (55,4 и 37,2 %) или смешанных метастазов (41,1 и 51,28 %), и при поздних рецидивах болезни (71,8 и 61,8 % соответственно). При выборе комбинации ингибитора CDK4/6 и ГТ имеют значение такие факторы, как статус по шкале ECOG 0–1 балл (73,1 %), смешанные метастазы (92,3 %) (рис. 2). Комбинированную терапию при поздних рецидивах предпочитают 46,1 % респондентов, при ранних – 53,9 %.

Очевидно, что весомыми основаниями для предпочтения ХТ в 1-й линии явились ранние рецидивы и висцеральные метастазы, при этом 74 (94,9 %) и 77 (98,7 %) врачей склоняются к назначению ХТ при наличии очагов в нескольких органах или 3 и более очагов в одном органе соответственно. Эти же факторы являются определяющими для назначения ингибиторов CDK4/6: 62 (79,5 %) врача предпочитают комбинацию при наличии метастазов в нескольких органах, 54 (69,2 %) – при 3 и более очагах в одном органе. При этом висцеральные метастазы с нарушением функции внутренних органов (висцеральный криз) являются безоговорочным показанием для назначения ХТ для большинства. При висцеральных метастазах ГТ в самостоятельном виде (ИА или фулвестрант) отдавалось предпочтение при отсутствии поражения печени

²Участникам опроса были предложены для сравнения следующие клинические критерии: статус по шкале ECOG, подтип опухоли, статус менопаузы, локализация и количество метастазов, сроки рецидива.

³Возможно несколько вариантов.

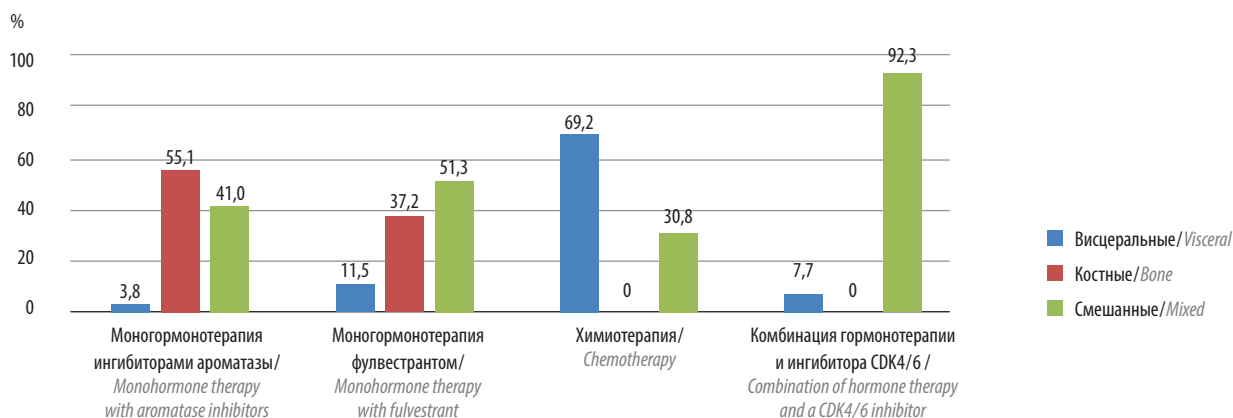


Рис. 2. Назначение 1-й линии в зависимости от локализации метастазов

Fig. 2. Administration of first-line therapy depending on metastasis location

(59 (75,6 %) и 41 (52,6 %) опрошенный «за» назначение ИА и фулвестранта соответственно), наличии 1–2 очагов в одном органе (64 (82,1 %) и 52 (66,7 %)) или наличии очагов только в одном органе (58 (74,4 %) и 49 (62,8 %)) (рис. 3).

При обсуждении выбора режимов 2-й линии при назначении ХТ для 76,9 % участников опроса имеет значение такой фактор, как раннее прогрессирование, т.е. гормонорезистентность, для 69,2 % – наличие смешанных метастазов. Участники опроса не назначают ХТ пациенткам с костным поражением. Монорежимы ГТ ИА или фулвестрантом предпочитают назначать при позднем прогрессировании 87,2 и 74,4 % врачей соответственно и при наличии метастазов в костях. По мнению большинства экспертов, характеристики пациентки для назначения во 2-й линии терапии эверолимуса и эксеместана могут быть следующими: статус по шкале ECOG 0–1 балл (61,5 %), постменопауза (57,7 %), сме-

шанные метастазы (69,2 %), позднее (51,2 %) или раннее (48,7 %) прогрессирование.

Таким образом, опрос целевой аудитории, ответы которой можно считать достоверными и отражающими сегодняшнюю российскую клиническую практику лечения мРМЖ, показал, что, хотя подавляющее большинство врачей (78 %) считают, что максимальная польза от применения ингибиторов CDK4/6 ожидается в 1-й линии терапии, в реальной клинической практике ингибиторы CDK4/6 назначают в 1-й линии только 35 % врачей. Во 2-й линии терапии ингибиторы CDK4/6 назначают 45 % экспертов, в 3-й (и более) линии – 20 %. По мнению ответивших, основными препятствиями к назначению ингибиторов CDK4/6 являются нерешенные вопросы доступности терапии (44 %) и ее стоимость (34 %). Среди всех предложенных клинических критериев только критерий «висцеральные метастазы с нарушением функции внутренних органов» влияет на решение

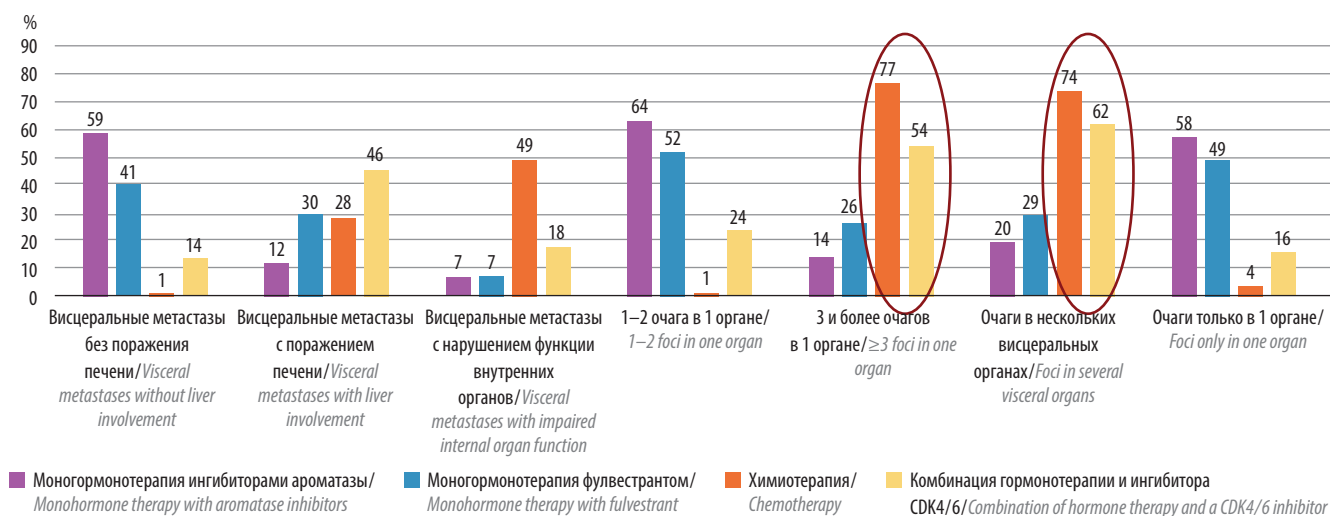


Рис. 3. Назначение 1-й линии в зависимости от локализации метастазов и объема поражения

Fig. 3. Administration of first-line therapy depending on metastasis location and tumor spread

не назначать комбинацию ГТ и ингибитора CDK4/6 в 1–2-й линиях терапии. Такие критерии, как статус по шкале ECOG, статус менопаузы, подтип опухоли, предшествующая ХТ, сроки прогрессирования, не определяют выбор при принятии решения не назначать комбинированную терапию.

Обсуждение

Как показали международные многоцентровые рандомизированные клинические исследования, ингибиторы CDK4/6 эффективны как в 1-й, так и во 2-й и последующих линиях терапии ЭР+ HER2– мРМЖ, однако большинство экспертов ESMO-ABC предпочитают их назначение в 1-й линии, что обеспечивает наибольшую пользу от новой стратегии [22]. Согласно опросу, большая часть российских специалистов (78 %) также уверены, что максимальная польза будет получена при назначении ингибиторов CDK4/6 в 1-й линии, но при этом только около 1/3 врачей назначают ингибиторы CDK4/6 + ГТ в 1-й линии. Этот показатель может приблизительно отражать долю пациенток с мРМЖ, получающих комбинированную терапию 1-й линии в РФ, и он ниже, чем в ряде других стран. Так, согласно проведенным наблюдательным исследованиям, в мире применение ингибиторов CDK4/6 в 1-й линии значительно расширяется. Как показал анализ данных 346 пациенток с ЭР+ HER2– мРМЖ из немецкого клинического регистра OPAL, аккумулирующего информацию обо всех видах лечения, характеристиках пациентов, опухолей и клинических исходах, в 2018 г. в 1-й линии ингибиторы CDK4/6 назначались 62 % пациенток, ХТ – 20 %, только ГТ – 19 %. В 2019 г. применение ингибиторов CDK4/6 в 1-й линии увеличилось до 66 % (16 % – ХТ, 18 % – ГТ), а в 2020 г. – до 76 % (13 % – ХТ, 11 % – ГТ) [29]. Пациентки, получавшие ХТ, были моложе пациенток, получавших ингибиторы CDK4/6 (медиана возраста составила 60 лет против 67 лет), и чаще имели индекс коморбидности 0 (90 % против 83 %). На выбор ХТ в 1-й линии оказывали влияние такие факторы, как необходимость достижения быстрого ответа на лечение и наличие висцеральных метастазов. Пациентки, получавшие только ГТ, были старше (медиана возраста получавших комбинированное лечение составила 75 лет против 67 лет), реже имели статус по шкале ECOG 0 баллов (31 % против 38 %). Кроме того, при выборе ГТ имели значение такие факторы, как предпочтение пациенток, пожилой возраст, неудовлетворительное общее состояние. Мнение немецких коллег в какой-то степени перекликается с мнением российских специалистов, предпочитающих назначать ХТ при наличии висцеральных метастазов и ГТ – при их отсутствии.

Одной из основных обсуждаемых проблем является вопрос, должны ли все без исключения пациентки получать ингибиторы CDK4/6, особенно если речь

идет об ограниченном метастатическом поражении. Безусловно, существует подгруппа пациенток, у которых отмечается длительная стабилизация только на фоне ГТ. Тем не менее все основные исследования демонстрируют практически удвоение ВБП при добавлении ингибитора CDK4/6 к ГТ во всех подгруппах, в том числе и у больных только с метастазами в костях. Объединенный анализ данных 3 рандомизированных исследований (PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3; $n = 1827$), проведенный FDA, показал, что пожилые пациентки получают такую же пользу от ингибиторов CDK4/6, как и более молодые женщины, причем лечение проводится без неприемлемой токсичности [30]. Таким образом, популяция пациенток, не нуждающихся в добавлении ингибитора CDK4/6 к ГТ, до сих пор не определена, что обуславливает целесообразность назначения этих препаратов у всех пациенток в 1-й линии. Это же касается и случаев мРМЖ с висцеральными метастазами без висцерального криза – подгрупповые анализы исследований подтвердили высокую частоту объективного ответа и пользу от комбинированной терапии. Пациентки с ранним прогрессированием на фоне адъювантной ГТ, т. е. с наличием гормонорезистентности, представляют собой сложную для курации популяцию. Части из них, безусловно, в 1-й линии может потребоваться ХТ, которую выбирают 75,6 % российских специалистов. Однако, как показали подгрупповые анализы исследований PALOMA-2 и MONALEESA-7, в которые вошло, соответственно, 22 и 30 % пациенток с ранними рецидивами, комбинация CDK4/6 с ИА в 1-й линии терапии имеет преимущество в ВБП перед ГТ [17, 18]. У пациенток с ранними рецидивами или при прогрессировании на фоне 1-й линии ГТ мРМЖ в исследовании MONALEESA-3 комбинация рибоциклиба с фулвестрантом обеспечила медиану ВБП 14,6 мес со снижением относительного риска прогрессирования на 43 % по сравнению с монотерапией фулвестрантом [14]. В исследовании PALOMA-3 комбинация палбоциклиба с фулвестрантом у более интенсивно предлеченных пациенток с прогрессированием на фоне предшествующей ГТ позволила увеличить медиану ВБП до 9,5 мес по сравнению с 4,6 мес на фоне монотерапии фулвестрантом, снизив относительный риск рецидива на 54 %. Увеличение ВБП отмечено во всех анализируемых подгруппах независимо от вида гормонорезистентности, уровня экспрессии гормональных рецепторов и мутационного статуса *PIK3CA* [21]. Это говорит о том, что комбинированная терапия высокоэффективна, в том числе и при наличии признаков гормонорезистентности.

Активно обсуждаемым является также вопрос о выборе оптимального «эндокринного партнера» для комбинации с ингибитором CDK4/6 (ИА или фулвестрант) в 1-й линии. Традиционно в качестве монотерапии ИА применяются в 1-й линии, а фулве-

странт – во 2-й. Примечательно, что исследование III фазы FALCON, сравнивающее анастрозол и фулвестрант для пациенток с ЭР+ HER2– мРМЖ, ранее не получавших ГТ, показало увеличение ВВП в группе с фулвестрантом (16,6 мес против 13,8 мес; отношение рисков (ОР) 0,80; $p = 0,049$), но при этом наибольшая польза наблюдалась у пациенток без висцеральных метастазов (медиана ВВП 22,3 мес против 13,8 мес; ОР 0,59), а при их наличии преимущества фулвестранта перед анастрозолом не отмечено [31]. В основных исследованиях III фазы в 1-й линии ингибиторы CDK4/6 комбинируются с ИА. Исследование MONALEESA-3, посвященное добавлению рибоциклиба к фулвестранту, включало широкую популяцию пациенток: как с *de novo* мРМЖ, так и с ранними и поздними рецидивами после (нео)адьювантной ГТ, а также с прогрессированием на фоне 1-й линии терапии. При этом у пациенток, получавших комбинацию рибоциклиба с фулвестрантом как в 1-й, так и во 2-й линиях, отмечено сопоставимое снижение риска прогрессирования при добавлении рибоциклиба (ОР 0,58) [14], что вызвало продолжение дискуссии о том, какой же «гормональный партнер» является наилучшим в 1-й линии. На этот вопрос в полной мере ответило многоцентровое рандомизированное исследование II фазы PARSIFAL, целью которого была оценка эффективности палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом или летрозолом у гормоночувствительных пациенток с ЭР+ HER2– мРМЖ [32]. Исследование включило 486 пациенток без предшествующей терапии по поводу мРМЖ и с гормоночувствительным рецидивом (рецидив >1 года после окончания адьювантной ГТ или мРМЖ *de novo*), которые были рандомизированы для получения комбинации палбоциклиб + фулвестрант или палбоциклиб + летрозол. При медиане времени наблюдения 32 мес медиана ВВП составила 27,9 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 24,2–33,1) в группе комбинации палбоциклиб + фулвестрант и 32,8 мес (95 % ДИ 25,8–35,9) – в группе комбинации палбоциклиб + летрозол (ОР 1,1; 95 % ДИ 0,9–1,5; $p = 0,321$). Никаких различий не наблюдалось в подгруппах с висцеральным поражением или без него (ОР 1,3 и 0,97 соответственно; $p = 0,275$), а также для *de novo* или рецидивирующего

мРМЖ (ОР 1,1 и 1,1 соответственно; $p = 0,979$). Четырехлетняя ОВ составила 67,6 % в группе комбинации палбоциклиб + фулвестрант и 67,5 % в группе комбинации палбоциклиб + летрозол (ОР 1,0; 95 % ДИ 0,7–1,5; $p = 0,986$). Никаких различий в частоте объективного ответа или частоте клинической эффективности между группами также не отмечено. Таким образом, в первом прямом сравнительном исследовании комбинации палбоциклиба с различными «гормональными партнерами» у пациенток с гормоночувствительным мРМЖ не удалось выявить преимущества в ВВП при назначении фулвестранта по сравнению с летрозолом. Данное исследование помогло расставить акценты в отношении 1-й линии терапии: при сохранении гормоночувствительности оптимальной комбинацией является ингибитор CDK4/6 + ИА, а при прогрессировании заболевания на фоне адьювантной ГТ ИА в сроки менее 1 года после ее окончания первоочередным вариантом выбора становится комбинация с фулвестрантом. Данная стратегия позволяет сохранить фулвестрант для последующих линий терапии, в том числе в комбинации с ингибитором PI3K – новым классом препаратов, которому предстоит занять свою нишу в лечении мРМЖ.

Выводы

Результаты проведенного в Российской Федерации опроса по выбору терапии 1–2-й линий при ЭР+ HER2– мРМЖ показали, что, хотя подавляющее большинство врачей считают, что максимальная польза от применения ингибиторов CDK4/6 достигается в 1-й линии лечения, в реальной клинической практике в 1-й линии их используют только 35 % респондентов. По всей видимости, основными препятствиями к переносу акцента на раннее назначение ингибиторов CDK4/6 для врачей являются нерешенные вопросы доступности терапии и ее стоимость, так как по критериям выбора лечебной стратегии мнение российских специалистов в целом совпадает с коллегами из других стран. По мере увеличения доступности препаратов, накопления собственного клинического опыта и роста доверия специалистов доля пациенток, получающих современное высокоэффективное лечение, будет увеличиваться.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cardoso F, Spence D., Mertz S. et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005–2015). *Breast* 2018;39:131–8. DOI: 10.1016/j.breast.2018.03.002.
2. Cardoso F, Sencus E., Costa A. et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4). *Ann Oncol* 2018;(29):1634–57.
3. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. *JCO* 2016. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
4. Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002747. DOI: 10.1002/14651858.CD002747.
5. Cardoso F, Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014;25(10):1871–88.
6. Hirama T., Koeffler H.P. Role of the Cyclin-dependent kinase inhibitors in the development of cancer. *Blood* 1995;86:841–54.
7. Fry D., Harvey P.J., Keller P.R. et al. Specific Inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1427–37.

8. Choi Y.J., Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases. *Oncogene* 2014;33:1890–903. DOI: 10.1038/onc.2013.137.
9. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001. Available at: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2001/.
10. Finn R.S., Dering J., Conklin D. et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* 2009;11(5):R77. DOI: 10.1186/bcr2419.
11. Lamb R., Lehn S., Rogerson L. et al. Cell cycle regulators cyclin D1 and CDK4/6 have estrogen receptor-dependent divergent functions in breast cancer migration and stem cell-like activity. *Cell Cycle* 2013;12(15):2384–94. DOI: 10.4161/cc.25403.
12. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(4):307–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.
13. Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(6):514–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.
14. Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2465–72. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
15. Sledge G.W.Jr., Toi M., Neven P. et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy – MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;6(1):116–24. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
16. Sledge G.W.Jr., Toi M., Neven P. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2– advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2875–84. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
17. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):904–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
18. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303.
19. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V. et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3):719–29. DOI: 10.1007/s10549-018-05125-4.
20. Johnston S., Martin M., Di Leo A. et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019;5:5. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z.
21. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425–39. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
22. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
23. Giuliano M., Schettini F., Rognoni C. et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1360–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30420-6.
24. DeMichele A., Cristofanilli M., Brufsky A. Overall survival for first-line palbociclib plus letrozole vs letrozole alone for HR+/HER2– metastatic breast cancer patients in US real-world clinical practice. *SABCS* 2019. Poster P1-19-02.
25. Waller J., Mitra D., Mycock K. et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients receiving palbociclib for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced or metastatic breast cancer in Argentina: The IRIS Study. *J Glob Oncol* 2019;5:JGO1800239. DOI: 10.1200/JGO.18.00239.
26. Taylor-Stokes G., Mitra D., Waller J. et al. Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HR+/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in real-world settings in the US: Results from the IRIS study. *Breast* 2019;43:22–7. DOI: 10.1016/j.breast.2018.10.009.
27. Rocque G., Blum J.L., Montero A. et al. Quality of life in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with palbociclib in real-world practice settings. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, December 10–14, 2019. Abstract PD10-03.
28. De Laurentiis M., Harbeck N., Lawet E. et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes among women with HR+/HER2– advanced or metastatic breast cancer treated in real-world settings in Italy and Germany. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, December 10–14, 2019. Poster P3-11-25.
29. Welt A., Thill M., Stickeler E. et al. What affects the choice of first-line treatment for hormone-receptorpositive, HER2-negative advanced breast cancer? Data from the German research platform OPAL. Poster 342P. Presented at: ESMO 2020. *Ann Oncol* 2020;S373–S374. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.426.
30. Howie L.J., Singh H., Bloomquist E. et al. Outcomes of older women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor and an aromatase inhibitor: An FDA pooled analysis. *J Clin Oncol* 2019;36:3475–483. DOI: 10.1200/JCO.18.02217.
31. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2017;388:2997–3005.
32. Llombart-Cussac A., Pérez-García J.M., Bellet M. et al. PARSIFAL: A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)/HER2– metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(15 Suppl):1007.

Вклад авторов

Е.В. Артамонова: участие в разработке дизайна опроса, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Е.И. Коваленко: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Л.В. Болотина, М.Б. Стенина, Р.В. Орлова: участие в разработке дизайна опроса, научное редактирование рукописи;

М.А. Мухина: сбор данных для анализа, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

E.V. Artamonova: participation in the survey design development, analysis of the data obtained, article writing;

E.I. Kovalenko: analysis of the data obtained, reviewing of publications of the article's theme;

L.V. Bolotina, M.B. Stenina, R.V. Orlova: participation in the participation in the survey design development, scientific editing of the article;

M.A. Mukhina: collecting of the data for analysis, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Артамонова / E.A. Artamonova: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

Е.И. Коваленко / E.I. Kovalenko: <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>

Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

М.Б. Стенина / M.B. Stenina: <https://orcid.org/0000-0001-5304-9682>

Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

М.А. Мухина / M.A. Mukhina: <https://orcid.org/0000-0001-5513-037X>

Конфликт интересов. К.м.н. М.А. Мухина является медицинским директором по онкологии региона Евразия и Прибалтика ООО «Пфайзер Инновации».

Conflict of interest. MD, PhD M.A. Mukhina is the medical director of oncology in the Eurasia and Baltic region of Pfizer Innovations LLC.

Финансирование. Статья подготовлена при финансовой поддержке ООО «Пфайзер Инновации».

Financing. Article prepared with financial support from Pfizer Innovations LLC.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол работы одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The work protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии

И.В. Колядина^{1, 2}, И.В. Поддубная¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4

Контакты: Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.com

HER2+ рак молочной железы является уникальным вариантом заболевания с позиции не только агрессивной биологии, но и возможностей лечения. В течение последних 15 лет лечебная стратегия раннего HER2+ рака молочной железы претерпела настоящую эволюцию от полного отсутствия анти-HER2 терапии до последовательного введения адъювантного, неoadъювантного и постнеoadъювантного этапов. В настоящем обзоре представлены ключевые исследования лекарственной терапии HER2+ РМЖ I–III стадии, благодаря которым удалось расставить четкие приоритеты в последовательности хирургического и лекарственного этапов, выделить группы риска, нуждающиеся в эскалации лечения, определить оптимальную анти-HER2 терапию для каждого этапа, а также дезэскалировать лечение I стадии без потери его эффективности. Представлены последние новости крупных онкологических конференций (SABCS, ESMO, ASCO) о влиянии различных биологических маркеров на эффективность анти-HER2 агентов. Сформирована четкая концепция современного лечения раннего HER2+ рака молочной железы, которая позволяет индивидуализировать подходы и добиться наилучших результатов терапии при таком агрессивном биологическом подтипе заболевания.

Ключевые слова: HER2+ рак молочной железы I–III стадии, адъювантная анти-HER2 терапия, неoadъювантный подход, постнеoadъювантная терапия T-DM1, предикторы эффективности анти-HER2 терапии, pCR, эскалация и дезэскалация лечения

Для цитирования: Колядина И.В., Поддубная И.В. Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):46–55.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-46-55



Key studies that have changed the history and treatment of early HER2+ breast cancer: focus on individual therapy

I.V. Kolyadina^{1, 2}, I.V. Poddubnaya¹

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

²V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia

HER2-positive breast cancer is a unique subtype of the disease, not only in terms of aggressive biology, but also in terms of treatment options. Over the past 15 years, the strategy for treating early HER2-positive breast cancer has undergone a real evolution – from the absence of anti-HER2 therapy to the sequential introduction of adjuvant, neoadjuvant and post neoadjuvant approaches. This review describes key studies of systemic therapy for HER2-positive breast cancer stage I–III, which made it possible to establish clear priorities in the sequence of surgical and systemic steps, identify high risk groups which need of escalation of treatment, and determine the optimal anti-HER2 therapy for each steps, as well as de-escalation of stage I treatment without losing its effectiveness. The news from the latest cancer conferences (SABCS, ESMO, ASCO) on the impact of various biological markers on the effectiveness of anti-HER2 agents is presented. A clear concept of modern treatment of early HER2-positive breast cancer has been formed, allowing individualized approaches, and achieving better results of the therapy this aggressive biological subtype.

Key words: early HER2-positive breast cancer stage I–III, adjuvant anti-HER2 therapy, neoadjuvant therapy, T-DM1 in post neoadjuvant therapy, predictors of anti-HER2 therapy efficacy, pCR, escalation and de-escalation of treatment

For citation: Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. Key studies that have changed the history and treatment of early HER2+ breast cancer: focus on individual therapy. Opukhohi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):46–55. (In Russ.).

Открытие таргетных мишеней и появление анти-HER2 терапии изменило историю лечения рака молочной железы (PMЖ) и разрушило стереотип о фатальности такого агрессивного биологического подтипа, как HER2+ PMЖ. Данный вариант заболевания имеет особо агрессивную биологию, характеризуется наличием амплификации (удвоения копий) гена *HER2* и, соответственно, увеличением числа рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа на мембране опухолевой клетки, которые кодируются данным геном. Гиперэкспрессия на клеточной мембране позволяет рецепторам HER2 без дополнительных стимулов димеризоваться с другими рецепторами семейства HER (HER1–4), что приводит к запуску сигнальных путей и неконтролируемому делению опухолевой клетки. Карциномы с наличием гиперэкспрессии рецептора HER2/амплификации гена *HER2* характеризуются резистентностью к стандартным цитостатическим режимам и склонностью к быстрой генерализации опухолевого процесса. Благодаря появлению трастузумаба, первого моноклонального антитела, блокирующего экстрацеллюлярный домен рецептора HER2, прогноз у пациенток с данным вариантом заболевания существенно изменился [1, 2].

Адьювантная терапия при раннем HER2+ раке молочной железы

Результаты 4 крупных рандомизированных исследований (HERA, BCIRG 006, NCCTG N9831, NSABP B-31) доказали важную роль адьювантной терапии трастузумабом в течение 1 года после операции у пациенток с ранним HER2+ PMЖ. Снижение риска

рецидива при применении трастузумаба достигло 50 %, а риска смерти – 30 %, и с 2006 г. адьювантная химиотерапия с трастузумабом стала «золотым стандартом» лечения раннего HER2+ PMЖ [3–5] (табл. 1).

Следует отметить, что в данные рандомизированные исследования не включались больные с опухолями малых размеров, и вопрос о прогностической роли анти-HER2 терапии в данной клинической ситуации оставался открытым. Однако результаты анализа A. Gonzalez-Angulo и соавт., проведенного в MD Anderson Cancer Center, показали, что пациентки с HER2+ микрокарциномами (стадии T1a–bN0M0) при отсутствии адьювантной системной терапии с трастузумабом имеют высокий риск прогрессирования и низкие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) и выживаемости без отдаленных метастазов (77,1 и 86,4 % соответственно) [6]. Поэтому поиск оптимального режима адьювантного лечения при PMЖ I стадии был весьма востребованным.

В 2019 г. S. Tolaney и соавт. представили 7-летние результаты клинического исследования II фазы АРТ, в котором 406 больных HER2+ PMЖ с размером опухоли до 3 см и статусом N0 (в 91 % случаев – pT1a–cN0M0 стадии, а в 50 % случаев размер опухоли не превышал 1 см) в качестве адьювантного лечения получили химиотерапию паклитакселом 80 мг/м², 12 еженедельных введений параллельно с применением трастузумаба (до 1 года). Показатели 7-летней БРВ составили 93,3 %; 94,6 % – при люминальном HER2+ раке и 90,7 % – при гормононегативном HER2+ PMЖ. Показатели 7-летней общей выживаемости достигли 95 %, онкоспецифической выживаемости – 98,6 % [7].

Таблица 1. Результаты ключевых исследований по адьювантной терапии раннего HER2+ рака молочной железы [3–5]

Table 1. Results of key studies assessing adjuvant therapy for early HER2+ breast cancer [3–5]

| Исследование Study | Число пациенток Number of patients | Режим адьювантной терапии Adjuvant therapy regimen | Медиана продолжительности наблюдения, лет Median follow-up time, years | Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival | | | Общая выживаемость Overall survival | | |
|----------------------------|---------------------------------------|---|---|--|----------------------------------|-------------------|--|----------------------------------|-------------------|
| | | | | Абсолютный выигрыш, Δ (%) Absolute benefit, Δ (%) | Отношение рисков Hazard ratio | p | Абсолютный выигрыш, Δ (%) Absolute benefit, Δ (%) | Отношение рисков Hazard ratio | p |
| HERA | 3401 | ХТ → H vs ХТ CT → H vs CT | 11,0 | 6,8 | 0,76 | 0,0001 | 6,5 | 0,74 | <0,0001 |
| NCCTG N9831/ NSABP B-31 | 4046 | AC → TH vs AC → T | 8,4 | 11,0 | 0,60 | <0,0001 | 9,0 | 0,63 | <0,0001 |
| BCIRG 006 | 3222 | AC → TH vs AC → T TCH vs AC → T | 10,0 | 6,7 5,1 | 0,72 0,77 | <0,0001 0,0011 | 7,2 4,6 | 0,63 0,76 | <0,0001 0,0075 |

Примечание. ХТ – химиотерапия, H – трастузумаб, AC – доксорубин + циклофосфамид, T – таксаны, TH – таксаны + трастузумаб, TCH – доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб.

Note. CT – chemotherapy, H – trastuzumab, AC – doxorubicin + cyclophosphamide, T – taxans, TH – taxans + trastuzumab, TCH – docetaxel + carboplatin + trastuzumab.

Результаты исследования АРТ не остались незамеченными, и с 2019 г. зарубежными и российскими онкологическими сообществами данный режим адъювантного лечения (паклитаксел в еженедельном режиме, 12 введений + трастузумаб в дозе 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) каждые 3 нед в течение 1 года) был признан предпочтительным для больных со стадией pT1N0M0. Во всех остальных клинических ситуациях в качестве рекомендуемых адъювантных режимов оставались последовательные комбинации антрациклинов и таксанов с трастузумабом или безантрациклиновый режим ТСН [8–10].

Между тем результаты длительного наблюдения показывают, что, несмотря на полученное адъювантное лечение, около 13 % пациенток с ранними стадиями HER2+ РМЖ имеют рецидив уже в первые 3 года, в 25 % случаев – в течение первых 10 лет. Как итог, каждая 10-я пациентка погибает в течение 10 лет от дальнейшего прогрессирования заболевания после, казалось бы, успешного лечения [5, 11–13]. Анализ исследований HERA и BCIRG 006 позволил выделить 2 фактора высокого риска развития рецидива у пациенток, получающих адъювантную терапию с трастузумабом: гормононегативный статус опухоли и наличие поражения регионарных лимфатических узлов (статус N+). У пациенток с гормононегативными карциномами показатели 10-летней БРВ составили всего 67 % (при люминальном HER2+ РМЖ – 72 %), а статус N+ приводил к драматическому снижению 10-летней БРВ с 80 % (при отсутствии поражения регионарных лимфатических узлов) до 75 % (при статусе N1) и 55 % (при поражении 4 и более лимфатических узлов) [13]. Успешные результаты применения двойной таргетной блокады (трастузумаб + пертузумаб) при HER2+ метастатическом РМЖ в исследовании CLEOPATRA привели к идее эскалации адъювантного лечения при ранних стадиях заболевания и оценке такого подхода в группах риска – при гормононегативном HER2+ раке и у больных со статусом N+ [13–16].

В крупном рандомизированном исследовании III фазы APHINITY изучены эффективность и безопасность адъювантной терапии с двойной анти-HER2 блокадой у пациенток с ранним HER2+ РМЖ. В исследование включено 4805 пациенток с подтвержденным в центральной лаборатории статусом HER2+, которые в период с 2011 по 2013 г. в течение 8 нед после радикальной операции были рандомизированы на 2 группы: 1) адъювантной химиотерапии с двойной анти-HER2 блокадой (трастузумаб + пертузумаб) ($n = 2400$); 2) адъювантной химиотерапии с анти-HER2 терапией только трастузумабом ($n = 2405$). Режимы адъювантной химиотерапии по выбору врача включали комбинации с антрациклинами и таксанами (3–4 цикла FEC/FAC → 3–4 цикла доцетаксела или 12 еженедельных введений паклитаксела; 4 цикла AC (EC) → 4 цикла доцетаксела

или 12 еженедельных введений паклитаксела) либо режимы без антрациклинов (6 циклов ТСН). Анти-HER2 терапия проводилась в стандартных режимах (трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 нед, нагрузочная доза 8 мг/кг; пертузумаб 420 мг каждые 3 нед, нагрузочная доза 840 мг) в течение 1 года. Лучевая терапия и эндокринотерапия проводились по показаниям, после окончания химиотерапии, параллельно с анти-HER2 блокадой. Группы больных, получающих двойную анти-HER2 блокаду, и группа контроля были очень хорошо сбалансированы по ключевым характеристикам: патоморфологический размер опухоли соответствовал T1, T2 и T3 в 40, 53 и 7 % случаев; статус N1 имели 37 % пациенток, статус N2–3 – 25 %, гормононегативный HER2+ РМЖ – 37 %, люминальный HER2+ рак – 64 %; в возрасте <40, 40–64 и ≥65 лет были 14, 73 и 13 % больных соответственно. В обеих группах преобладали режимы химиотерапии с антрациклинами (78 %), безантрациклиновые комбинации использованы у 22 % пациенток [15].

Первые промежуточные результаты исследования APHINITY были представлены в 2017 г. При медиане наблюдения 45,4 мес частота развития рецидива инвазивного рака и отдаленных метастазов составила 7,1 и 4,7 % (группа с двойной анти-HER2 терапией) против 8,7 и 5,8 % (группа трастузумаба), 3-летняя выживаемость без инвазивного рецидива (иВБР) составила 94,1 против 93,2 % в пользу комбинации с пертузумабом (отношение рисков (ОР) 0,81; $p = 0,045$). При подгрупповом анализе отмечено, что при отсутствии поражения лимфатических узлов частота развития инвазивного рецидива была низка и идентична таковой у больных с двойной анти-HER2 блокадой и терапией трастузумабом (3,6 и 3,2 % соответственно; ОР 1,13; $p = 0,64$), однако у больных со статусом N+ польза от добавления пертузумаба была очевидна: частота рецидивов инвазивного рака была существенно ниже – 9,2 и 12,1 %, а показатели 3-летней иВБР существенно выше – 92 и 90,2 % соответственно (ОР 0,77; $p = 0,02$). В когорте пациенток с нелюминальным HER2+ РМЖ была отмечена тенденция к снижению частоты развития рецидивов при двойной анти-HER2 терапии по сравнению с группой контроля (8,2 % против 10,6 %) и увеличению показателя иВБР в пользу терапии с пертузумабом (92,8 % против 91,2 % соответственно) (ОР 0,76; $p = 0,08$). Однако у больных с люминальным HER2+ подтипом данные различия оказались незначимы: частота рецидивов – 6,5 и 7,7 %, 3-летняя иВБР – 94,8 и 94,4 % соответственно (ОР 0,86; $p = 0,28$). При медиане наблюдения 45,4 мес умерли 3,3 % пациенток в группе с пертузумабом и 3,7 % в группе контроля, статистически значимые различия не отмечены (ОР 0,89; $p = 0,47$) [15].

При сравнении профиля безопасности в группе с двойной анти-HER2 терапией против группы

трастузумаба было отмечено, что основные нежелательные явления были весьма схожи в группах и были ассоциированы с проведением химиотерапии. Так, частота развития нежелательных явлений III–IV степени тяжести составила 64,2 и 57,3 % соответственно, включая нейтропению – 16,3 и 15,7 %, фебрильную нейтропению – 12,1 и 11,1 %, анемию – 6,9 и 4,7 %, диарею – 9,8 и 3,7 % соответственно. Сердечная дисфункция на фоне анти-HER2 терапии была редка в обеих группах: первичные кардиальные события – 0,7 и 0,3 %, выраженное снижение фракции выброса левого желудочка – 0,6 и 0,2 % соответственно. Развитие фатальных нежелательных явлений было чрезвычайно редким – по 0,8 % в каждой группе. Таким образом, профиль безопасности терапии был весьма схож и благоприятен в обеих группах [15].

На конференции SABCS в 2019 г. были представлены обновленные результаты лечения больных в исследовании APHINITY, которые позволили расставить уверенные приоритеты в назначении двойной анти-HER2 блокады в адъювантных режимах [16]. При медиане наблюдения 74,1 мес показатели 6-летней иВБР в общей группе составили 90,6 % (с пертузумабом) против 87,8 % (в группе контроля) (Δ 2,8 %; ОР 0,76). В когорте больных со статусом N+ преимущества двойной анти-HER2 блокады оказались весьма существенными: 6-летняя иВБР составила 87,9 и 83,4 % (Δ 4,5 %; ОР 0,72) в пользу пертузумаба, что не отмечено в группе с N0-статусом – 95 и 94,9 % (ОР 1,13). Интересно,

что при более длительном периоде наблюдения результаты лечения больных с гормононегативным и гормонопозитивным HER2+ раком сравнивались; показатели 6-летней иВБР в группе с пертузумабом по сравнению с группой контроля составили 91,2 и 88,2 % в когорте люминального HER2+ РМЖ (Δ 3 %; ОР 0,86), 89,5 и 87 % при нелюминальных HER2+ карциномах (Δ 2,5 %; ОР 0,76) (табл. 2).

Следующий анализ исследования APHINITY запланирован в 2022 г., однако уже сейчас стало очевидным, что максимальную пользу от использования двойной анти-HER2 блокады имеют пациентки с пораженными лимфатическими узлами вне зависимости от статуса гормональных рецепторов; именно данная когорта больных в 2020 г. была выделена онкологическими сообществами для эскалации адъювантной анти-HER2 терапии (трастузумаб + пертузумаб).

Неoadъювантная химиотерапия при раннем HER2+ раке молочной железы

Неoadъювантная/предоперационная системная терапия является важнейшим этапом лечения HER2+ РМЖ II–III стадий. У больных с местно-распространенным раком (T4; статус N2–3) проведение индукционного лекарственного этапа является обязательным, поскольку позволяет достичь операбельного статуса и выполнить радикальное хирургическое лечение. У больных с первично-операбельным раком (T1–3N0–1) при HER2+ РМЖ проведение предоперационного

Таблица 2. Результаты исследования APHINITY в общей группе и в группах риска развития рецидива [15, 16]
Table 2. Results of the APHINITY trial in the general group and in groups at risk of relapse [15, 16]

| Популяция Population | Медиана наблюдения 45 мес, 3-летняя выживаемость без инвазивного рецидива Median follow-up 45 months, 3-year invasive disease-free survival | | | | Медиана наблюдения 74,1 мес, 6-летняя выживаемость без инвазивного рецидива Median follow-up 74.1 months, 6-year invasive disease-free survival | | | |
|--|--|----------------------------------|--|----------------------------------|--|----------------------------------|--|----------------------------------|
| | Трастузумаб + пертузумаб, % Trastuzumab + pertuzumab, % | Трастузумаб, % Trastuzumab, % | Абсолютный выигрыш, Δ (%) Absolute benefit, Δ (%) | Отношение рисков Hazard ratio | Трастузумаб + пертузумаб, % Trastuzumab + pertuzumab, % | Трастузумаб, % Trastuzumab, % | Абсолютный выигрыш, Δ (%) Absolute benefit, Δ (%) | Отношение рисков Hazard ratio |
| Все пациентки All patients | 94,1 | 93,2 | 0,9 | 0,81 | 90,6 | 87,8 | 2,8 | 0,76 |
| N+ статус N+ status | 92,0 | 90,2 | 1,8 | 0,77 | 87,9 | 83,4 | 4,5 | 0,72 |
| N0 статус N0 status | 96,7 | 96,2 | 0,1 | 1,13 | 95,0 | 94,9 | 0,1 | 1,02 |
| Нелюминальный HER2+ Non-luminal HER2+ | 92,8 | 91,2 | 1,6 | 0,76 | 89,5 | 87,0 | 2,5 | 0,83 |
| Люминальный HER2+ Luminal HER2+ | 94,8 | 94,4 | 0,4 | 0,86 | 91,2 | 88,2 | 3,0 | 0,73 |

лекарственного лечения позволяет уменьшить размеры опухоли и регионарных метастазов и редуцировать локорегионарное лечение (радикальная мастэктомия → органосохраняющая операция; аксиллярная лимфодиссекция → биопсия сигнального лимфатического узла) [17–20].

Пациентки с HER2+ РМЖ являются «идеальными» кандидатами для предоперационной лекарственной терапии, поскольку имеют максимальные шансы для редукции локорегионарного лечения после эффективной неоадьювантной системной терапии. Достижение выраженного и полного клинического ответа позволяет у 2/3 пациенток выполнить органосохраняющее лечение и достичь хороших эстетических результатов лечения [21]. Эффективная системная терапия ассоциируется с высокой частотой полного ответа в регионарных метастазах, что позволяет редуцировать и регионарное лечение. По данным крупного анализа, представленного М. Pilewskie и соавт., высокая частота полного ответа в лимфатических узлах также ассоциируется с HER2+ РМЖ (49–82 %), но при условии применения анти-HER2 терапии на неоадьювантном этапе [22]. Однако неоадьювантное лечение имеет и важные стратегические преимущества, позволяя снизить биологическую агрессивность опухоли и элиминировать микрометастазы, оценить чувствительность карциномы к проведенному лечению, достичь полного регресса опухоли, а также выделить группы неблагоприятного прогноза для эскалации последующего адьювантного этапа.

Метаанализ CTNeoBC с включением 12 крупных рандомизированных исследований (11 955 больных, получивших неоадьювантную химиотерапию (НАХТ)) показал, что pCR (pathological complete response) как полный регресс инвазивной опухоли в молочной железе и лимфатических узлах (ypT0 ypN0 или ypT0/is ypN0) снижает риск рецидива на 56 % и риск смерти на 64 % у больных РМЖ и ассоциируется с лучшими отдаленными показателями выживаемости [23]. Причем снижение риска неблагоприятных событий и смерти при достижении pCR отмечено для больных с тройным негативным раком (на 76 и 84 % соответственно) и для пациенток с HER2+ РМЖ, получивших лечение с трастузумабом (на 85 и 92 % соответственно). Максимальный уровень pCR в первичной опухоли и лимфатических узлах после неоадьювантной терапии имели больные HER2+ РМЖ, но при условии включения трастузумаба в предоперационные режимы лечения. Так, у больных люминальным HER2+ РМЖ частота достижения pCR после НАХТ с трастузумабом составила 30,9 %, а при отсутствии трастузумаба – всего 18,3 %. Аналогичные результаты отмечены и для гормононегативного HER2+ РМЖ: 50,3 % (при НАХТ с трастузумабом) и 30,2 % (при отсутствии анти-HER2 терапии) [23].

Следует обратить внимание на результаты еще одного крупного метаанализа по оценке прогностической роли достижения pCR при HER2+ РМЖ у 5768 больных из 36 клинических исследований, представленного в 2016 г. Авторы отмечают, что достижение полного регресса при неоадьювантном лечении у больных с HER2+ раком ассоциируется с лучшими показателями бессобытийной выживаемости (ОР 0,37), причем снижение риска рецидива и смерти при достижении pCR составляет 71 % при гормононегативном раке и 48 % при гормонопозитивном статусе опухоли [24].

Включение трастузумаба и пертузумаба в режимы НАХТ позволяет добиться еще большей частоты достижения pCR ввиду более полного захвата экстрацеллюлярной части рецептора HER2 (трастузумабом – субдомена IV, пертузумабом – субдомена II), что приводит к выраженной блокаде лигандзависимых сигнальных путей, активирующихся как через HER2, так и через другие рецепторы семейства HER (HER1/HER3) [1, 2].

Первым исследованием, показавшим целесообразность НАХТ с двойной анти-HER2 блокадой, было рандомизированное исследование II фазы NeoSphere, в котором 417 больных были распределены на 4 группы в соответствии с режимом химиотерапии: 1) доцетаксел + трастузумаб; 2) доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб; 3) трастузумаб + пертузумаб; 4) доцетаксел + пертузумаб. После НАХТ пациенткам выполнена радикальная операция; адьювантная химиотерапия включала 3 цикла FEC в 1, 2 и 4-й группе и 4 цикла доцетаксела → 3 × FEC в 3-й группе. Все пациентки получали адьювантную терапию трастузумабом до 1 года. При анализе результатов лечения авторами отмечено, что частота достижения pCR (ypT0/is) составила 29 % при режиме доцетаксел + трастузумаб и 45,8 % при терапии доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб. Анализ 5-летних результатов исследования NeoSphere показал, что при достижении pCR отмечено значимое снижение риска рецидива и смерти на 46 % и увеличение показателя бессобытийной выживаемости с 76 до 85 % (ОР 0,54) [25, 26].

Вторым исследованием, доказавшим важную роль двойной анти-HER2 блокады на неоадьювантном этапе, стало крупное клиническое исследование II фазы TRYNAENA, в котором пациентки с первично-оперативным и местно-распространенным HER2+ РМЖ в соответствии с режимами НАХТ были рандомизированы на 3 группы [27, 28]: 1) 3 цикла FEC + трастузумаб + пертузумаб → 3 цикла доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб, каждые 3 нед; 2) 3 цикла FEC → 3 цикла доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб, каждые 3 нед; 3) 6 циклов доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб, каждые 3 нед. После НАХТ пациенткам выполнены радикальная операция и адьювантная терапия трастузумабом на протяжении до 1 года. При

оценке эффективности терапии отмечено, что уровень достижения pCR (урT0/is урN0) в соответствии с группой лечения составил 56,2; 54,7 и 63,6 % соответственно. Данные режимы НАХТ обеспечивали чрезвычайно высокую частоту достижения pCR как при гормононегативном HER2+ раке (79,4; 65; 83,8 % — в 1, 2 и 3-й группе соответственно), так и у пациенток с люминальным HER2+ РМЖ (46,2; 48,6 и 50 % соответственно) [28]. Анализ показателей 3-летней БРВ показал сопоставимую эффективность режимов: 87 % (1-я группа), 88 % (2-я группа) и 90 % (3-я группа); вне зависимости от режима терапии при достижении pCR отмечено значимое снижение риска рецидива на 73 % (ОР 0,27). Следует отметить, что режимы продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и достаточно низкую частоту кардиальных нежелательных явлений. Так, при 5-летнем периоде наблюдения снижение фракции выброса левого желудочка ≥ 10 % от базового уровня и < 50 % в изученных группах имели 11,1; 16 и 11,8 % пациенток соответственно [27, 28].

Невозможно не отметить результаты еще одного крупного голландского исследования TRAIN-2, представленного на конференции ASCO-2020 [29]. Согласно дизайну исследования 438 пациенток с HER2+ РМЖ II–III стадии были рандомизированы на 2 группы в соответствии с режимом лечения: 1) 9 циклов НАХТ: паклитаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб, каждые 3 нед; 2) 3 цикла FEC + трастузумаб + пертузумаб → 6 циклов паклитаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб, каждые 3 нед. Паклитаксел вводился в 1-й и 8-й дни в дозе 80 мг/м², карбоплатин — в дозе AUC6, трастузумаб — 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг), пертузумаб — в дозе 420 мг (нагрузочная доза 840 мг), каждые 3 нед. После окончания НАХТ пациенткам выполнялась радикальная операция с оценкой ответа на терапию, в адъювантном режиме на протяжении до 1 года пациентки получали трастузумаб. Следует отметить, что в исследовании 2/3 пациенток имели статус N+, 1/3 больных — T3–4 размер опухоли, 42 % — гормононегативный статус опухоли [29].

Авторы исследования TRAIN-2 отмечают равную эффективность данных режимов: частота достижения pCR составила 68 и 67 %, показатели 3-летней безобъёмной выживаемости — 93,5 и 92,7 %, 3-летней общей выживаемости — 98,2 и 97,7 % (ОР 0,91; $p > 0,05$). Вне зависимости от режима терапии достижение полного ответа на НАХТ ассоциировалось с лучшими показателями 3-летней БРВ (94,1 % при pCR против 85,1 % при неполном ответе; ОР 0,42). Важные различия отмечены при анализе безопасности терапии в группах: больные, получавшие терапию с использованием безантрациклинового режима, по сравнению с пациентками 2-й группы имели меньшую частоту фебрильной нейтропении (1 % против 10 %) и снижения фракции выброса левого желудочка ≥ 10 % от базового уровня

или < 50 % (22 % против 36 %; $p = 0,0016$). Кроме того, при длительном наблюдении за больными при безантрациклиновых режимах отмечена меньшая частота развития других опухолей (2 % против 5 %) [25–29]. Ключевые результаты исследований NeoSphere, TRYPHAENA и TRAIN-2 наглядно представлены в табл. 3.

Таким образом, результаты крупных рандомизированных исследований НАХТ у больных HER2+ РМЖ убедительно показали, что:

- назначение НАХТ целесообразно у пациенток с II и III стадией заболевания;
- включение двойной анти-HER2 терапии (трастузумаб + пертузумаб) в режимы НАХТ достоверно увеличивает частоту достижения pCR;
- лучшие показатели выживаемости отмечены у больных, достигших полного ответа, вне зависимости от режима химиотерапии;
- безантрациклиновые комбинации (таксаны + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб) не уступают по эффективности антрациклинсодержащим режимам, но имеют более благоприятный профиль безопасности.

Постнеоадъювантная терапия при раннем HER2+ раке молочной железы

Традиционный неоадъювантный подход при HER2+ РМЖ II–III стадии до 2019 г. заключался в проведении химиотерапии в сочетании с анти-HER2 агентами (трастузумаб ± пертузумаб) на предоперационном этапе и продолжении таргетной блокады после операции вне зависимости от ответа опухоли на лечение. Между тем результаты метаанализа FDA убедительно доказали, что наличие остаточной опухоли после НАХТ ассоциируется с высоким риском дальнейшего прогрессирования и смерти у пациенток с HER2+ подтипом РМЖ [23]. Продолжение анти-HER2 терапии, которая на дооперационном этапе не привела к полной элиминации опухоли, может оказаться неэффективной стратегией и в отношении системных микрометастазов, что в дальнейшем неминуемо приведет к генерализации опухолевого процесса. Именно поэтому идея о смене анти-HER2 препарата для адъювантной терапии у пациенток с неполным патоморфологическим ответом представляется весьма логичной и обоснованной. В исследовании KATHERINE в качестве такой «спасительной» опции для больных с остаточной опухолью после предоперационного лечения была изучена дальнейшая послеоперационная терапия препаратом T-DM1 (Кадсила), получившая название постнеоадъювантной терапии [30, 31].

Кадсила (трастузумаб эмтанзин) представляет собой первый конъюгат трастузумаба и цитостатика — производного мейтанзина (DM1), соединенных стабильным линкером, который препятствует преждевременному отсоединению химиотерапевтического агента от

Таблица 3. Рандомизированные исследования неoadъювантной химиотерапии с двойной анти-HER2 блокадой (трастузумаб + пертузумаб) [17–21]
Table 3. Randomized trials evaluating neoadjuvant chemotherapy with dual anti-HER2 blockade (trastuzumab + pertuzumab) [17–21]

| Исследование, число пациенток Study, number of patients | Режим неoadъювантной химиотерапии Neoadjuvant therapy regimen | pCR, вся группа, % pCR, entire group, % | Безрецидивная выживаемость, % Relapse-free survival, % | Общая выживаемость, % Overall survival, % | Выживаемость, pCR против не достигнут pCR Survival, pCR vs pCR not achieved |
|--|---|--|---|--|--|
| NeoSphere, n = 417 | 1) Доцетаксел + Т; 1) Docetaxel + T; | 29,0 | 5-летняя: 5-year survival: 81,0 | НД ND | 85 % против 76 %, OP 0,54 85 % vs 76 %; HR 0.54 |
| | 2) доцетаксел + Т + П; 2) docetaxel + T + P; | 45,8 | 84,0 | | |
| | 3) Т + П; 3) T + P; | 16,8 | 80,0 | | |
| | 4) доцетаксел + П 4) docetaxel + P | 24,0 | 75,0 | | |
| TRYPHAENA, n = 225 | 1) 3 × FEC + Т + П → доцетаксел + Т + П; 1) 3 × FEC + T + P → docetaxel + T + P; | 56,2 | 3-летняя: 3-year survival: 87,0 | НД ND | OP 0,27 HR 0.27 |
| | 2) 3 × FEC → доцетаксел + Т + П; 2) 3 × FEC → docetaxel + T + P; | 54,7 | 88,0 | | |
| | 3) 6 × доцетаксел + Т + П 3) 6 × docetaxel + T + P | 63,6 | 90,0 | | |
| | 3) 6 × доцетаксел + Т + П 3) 6 × docetaxel + T + P | 63,6 | 90,0 | | |
| TRAIN-2, n = 438 | 1) 9 × паклитаксел + карбоплатин + Т + П; 1) 9 × paclitaxel + carboplatin + T + P; | 68,0 | 3-летняя: 3-year survival: 93,5 | 3-летняя: 3-year survival: 98,2 | 94,1 % против 85,1 %, OP 0,42 94.1 % vs 85.1 %; HR 0.42 |
| | 2) 3 × FEC + Т + П → 6 × паклитаксел + карбоплатин + Т + П 2) 3 × FEC + T + P → 6 × paclitaxel + carboplatin + T + P | 67,0 | 92,7 | | |

Примечание. FEC – 5-фторурацил + эпирубицин + циклофосфамид, Т – трастузумаб, П – пертузумаб, pCR – полный патоморфологический ответ, OP – отношение рисков, НД – нет данных.

Note. FEC – 5-fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide, T – trastuzumab, P – pertuzumab, pCR – pathologic complete response, HR – hazard ratio, ND – no data.

моноклонального антитела вне опухолевой клетки. Присоединяясь к экстрацеллюлярному домену рецептора HER2, Кадсила блокирует HER2-опосредованный сигнальный путь, а далее проникает в опухолевую клетку, где происходит распад линкера и высвобождение мощного цитостатического агента – DM1, ингибитора микротрубочек [30, 31].

В крупное рандомизированное исследование III фазы KATHERINE в период с 2013 по 2015 г. было включено 1486 больных, получивших НАХТ с трастузумабом ± пертузумаб по поводу первично-операбельного или местно-распространенного HER2+ РМЖ с последующим радикальным хирургическим лечением; по данным морфологического исследования операционного материала все пациентки имели остаточную опухоль в молочной железе и/или лимфатических узлах [31]. После операции больные были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы: 1) терапия Кадсилой в дозе 3,6 мг/кг 1 раз в 3 нед, 14 введений; 2) терапия трастузумабом в дозе 6 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) каждые 3 нед на протяжении до 1 года с учетом предоперационного этапа.

Эндокринотерапия и лучевая терапия проводились в соответствии с показаниями, параллельно с основным лечением в обеих группах. Следует отметить, что группы были хорошо сбалансированы по основным характеристикам; гормонопозитивный статус опухоли отмечен в 72,3 % случаев, антрациклинсодержащие режимы НАХТ получили 76,9 % больных, у 80 % пациенток на предоперационном этапе анти-HER2 терапия включала трастузумаб, у 20 % – трастузумаб и пертузумаб [31].

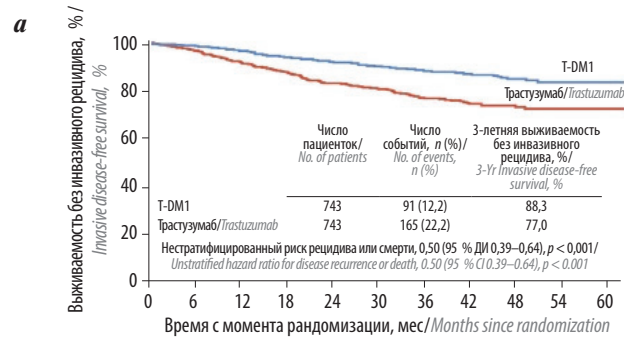
Результаты исследования KATHERINE показали значимые различия между группами уже к 41-му месяцу наблюдения: у пациенток, получивших после операции химиотерапию Кадсилой, по сравнению с группой трастузумаба отмечена не только более низкая частота развития инвазивного рецидива (12,2 % против 22,2 %), но и лучшие показатели 3-летней иБРВ – 88,3 % против 77 % (OP 0,50; $p < 0,001$). Доля отдаленных рецидивов заболевания была также существенно ниже у пациенток, получивших химиотерапию Кадсилой, по сравнению с группой контроля – 10,5 % против 15,9 % (OP 0,60). Таким образом, смена лечебной стратегии после

операции у больных с остаточной опухолью привела к значимому снижению риска развития инвазивного рецидива на 50 %, и пользу от назначения Кадсилы получили все больные вне зависимости от статуса гормональных рецепторов, размера остаточной опухоли, наличия поражения лимфатических узлов, а также вида анти-HER2 блокады, проведенной на предоперационном этапе (трастузумаб или трастузумаб + пертузумаб). Первый анализ общей выживаемости показал меньшее число смертей в группе с Кадсилью (42 против 56; ОР 0,70),

однако требуется более длительный период наблюдения за пациентками для финальной оценки полученных результатов [31] (см. рисунок).

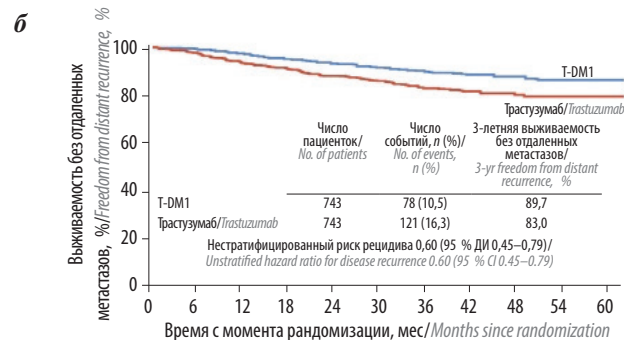
Профиль безопасности терапии оценен для 1460 больных в исследовании [31]; все запланированные 14 циклов химиотерапии Кадсилью получили 71,4 % пациенток, редукция дозы Т-DM1 в связи с токсичностью на 1 уровень (до 3 мг/кг) потребовалась у 10,4 % больных, а на 2 уровня (до 2,4 мг/кг) — у 3,9 % пациенток. Развитие серьезных нежелательных явлений привело к отмене терапии Т-DM1 в 18 % случаев; наиболее частой причиной отмены лечения были тромбоцитопения (4,2 %), повышение уровня билирубина (2,6 %), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (1,6 %), повышение уровня аланинаминотрансферазы (1,5 %), периферическая сенсорная полинейропатия (1,5 %). В группе трастузумаба весь запланированный курс адъювантной терапии получили 81 % больных; серьезные нежелательные явления отмечены в 8,1 % случаев, которые у 2,1 % пациенток привели к отмене терапии. Следует отметить, что, несмотря на более высокую частоту развития тромбоцитопении III–IV степени тяжести в группе Кадсилы, частота развития кровотечения \geq III степени была низка и схожа с таковой при терапии трастузумабом (0,4 и 0,3 % соответственно). Такие опасные нежелательные явления, как развитие пневмонита и значимой сердечной дисфункции, были чрезвычайно редки в обеих группах: пневмонит любой степени отмечен у 2,6 % больных при терапии Кадсилью и у 0,8 % пациенток в группе трастузумаба, во всех случаях после отмены терапии отмечено разрешение процесса; значимая сердечная дисфункция была зарегистрирована у 0,6 % пациенток в группе Т-DM1 и у 0,1 % больных в группе трастузумаба. Таким образом, профиль безопасности терапии в группах Кадсилы и трастузумаба полностью соответствовал ранее проведенным исследованиям и был хорошо управляемым. Тщательный мониторинг токсичности и, при необходимости, редукция дозы Кадсилы позволили закончить постнеoadъювантную терапию 71,4 % пациенток в исследовании [31].

Результаты исследования KATHERINE изменили стратегию лечения раннего HER2+ РМЖ: остаточная опухоль после неoadъювантной химиотерапии с анти-HER2 блокадой стала не просто важным фактором прогноза, но отправной точкой для принятия решения о дальнейшей постнеoadъювантной терапии. При наличии остаточной опухоли вне зависимости от ее размера, статуса лимфатических узлов, статуса гормональных рецепторов, а также вида предоперационной анти-HER2 терапии (трастузумаб или трастузумаб + пертузумаб) пациентки нуждаются в проведении на адъювантном этапе химиотерапии Кадсилью в дозе 3,6 мг/кг 1 раз в 3 нед, всего 14 циклов; при полном регрессе (pCR) пациентки могут получать адъювантную



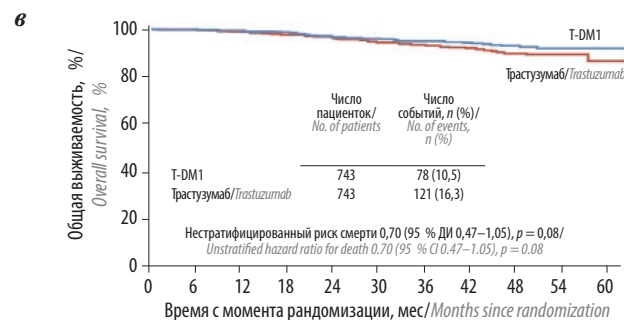
Число пациенток в группе риска / No. of patients at risk

| Время (мес) | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| T-DM1 | 743 | 707 | 681 | 658 | 633 | 561 | 409 | 255 | 142 | 44 | 4 |
| Трастузумаб / Trastuzumab | 743 | 676 | 635 | 594 | 555 | 501 | 342 | 220 | 119 | 38 | 4 |



Число пациенток в группе риска / No. of patients at risk

| Время (мес) | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| T-DM1 | 743 | 707 | 682 | 661 | 636 | 564 | 412 | 254 | 143 | 45 | 4 |
| Трастузумаб / Trastuzumab | 743 | 679 | 643 | 609 | 577 | 520 | 359 | 233 | 126 | 41 | 4 |



Число пациенток в группе риска / No. of patients at risk

| Время (мес) | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| T-DM1 | 743 | 719 | 702 | 693 | 668 | 648 | 508 | 345 | 195 | 76 | 12 |
| Трастузумаб / Trastuzumab | 743 | 695 | 677 | 657 | 635 | 608 | 471 | 312 | 175 | 71 | 8 |

Показатели выживаемости без инвазивного рецидива (а), выживаемости без отдаленных метастазов (б) и общей выживаемости (в) в исследовании KATHERINE [31]

Invasive disease-free survival (a), freedom from distant recurrence (б), and overall survival (в) registered in the KATHERINE study [31]

анти-HER2 терапию (трастузумаб ± пертузумаб). Данная стратегия лечения РМЖ была поддержана российскими и зарубежными онкологическими сообществами [8–10].

На конференции ASCO-2020 было представлено влияние различных биомаркеров на эффективность Кадсилы в исследовании KATHERINE [32]. Такие биологические показатели, как мутация гена *PIK3CA*, статус HER2 и PD-L1, а также показатели иммунной сигнатуры были определены в биопсийном материале опухоли до начала НАХТ, а затем в операционном материале при наличии резидуальной опухоли. Мутация гена *PIK3CA*, выявленная у 23,4 % больных, не обладала предиктивной значимостью при HER2+ РМЖ: показатели 3-летней выживаемости без инвазивного РМЖ при терапии Кадсилью составили 88,9 % (при наличии мутации) и 88,3 % (при отсутствии таковой), при терапии трастузумабом – 77,9 и 77 % соответственно. Экспрессия иммунных маркеров совпадала в первичной и остаточной опухолях и не являлась фактором, отражающимся на эффективности терапии Кадсилью при раннем РМЖ. Наиболее значимые данные отмечены при анализе HER2 статуса в первичной и резидуальной опухолях: сохранение высокой экспрессии гена *HER2* в остаточной опухоли имели 50 % больных, и в половине случаев было отмечено снижение экспрессии гена *HER2* в резидуальной карциноме. В группе больных, получивших адъювантную терапию трастузумабом, сохранение высокой экспрессии гена *HER2* в остаточной опухоли ассоциировалось с 2-кратным увеличением риска прогрессирования, в то время как терапия Кадсилью нивелировала неблагоприятный прогноз при HER2+ резидуальном раке (ОР 1,01), что говорит о преимуществе Т-DM1 для преодоления резистентности к анти-HER2 терапии, используемой на неоадъювантном этапе. Таким образом, постнеоадъювантная химиотерапия Кадсилью обеспечивала снижение риска развития инвазивного рецидива вне зависимости от наличия мутации *PIK3CA*, иммунного статуса и, что наиболее важно, HER2 статуса остаточной опухоли [32].

На конференциях ESMO в 2020 г. S. Loibl представил результаты дополнительного анализа исследования KATHERINE, имеющие чрезвычайно важное клиническое значение, а именно оптимальную последовательность применения Кадсилы, адъювантной лучевой терапии и эндокринотерапии у больных с неполным патоморфологическим ответом [33]. В исследовании KATHERINE 82 % пациенток получали лучевую терапию в соответствии с показаниями: перенесенное органосохраняющее лечение, Т3–4 размер опухоли, статус N+. Лучевое лечение было начато в течение 60 дней после операции и проводилось параллельно с введением Кадсилы. Авторы отметили, что эффективность Кадсилы не зависела от факта применения лучевой терапии: у больных, получающих лучевое лечение, отмечено

существенное преимущество применения Кадсилы перед трастузумабом, выражающееся в увеличении показателей 3-летней и ВБР (88,3 и 77,4 %; ОР 0,50); аналогичное преимущество имели пациентки, у которых адъювантная лучевая терапия не применялась (88,2 и 75,5 %; ОР 0,50). Профиль безопасности Кадсилы не зависел от факта проведения адъювантной лучевой терапии и соответствовал профилю безопасности в общей популяции. Серьезные нежелательные явления на фоне терапии Т-DM1 с лучевым лечением и без такового отмечены в 13,2 и 10,3 % случаев; лучевые поражения кожи и постлучевые маститы III–IV степени тяжести на фоне терапии Кадсилью были редки (1,6 и 0,8 % соответственно), частота отмены Кадсилы вследствие развития нежелательных явлений была идентична у пациенток с лучевой терапией и без нее – 18 и 17,9 % соответственно [33].

Второй важный вопрос, затронутый на конференции ESMO-2020, был посвящен последовательности применения Кадсилы и эндокринотерапии [33]. В исследовании KATHERINE 72 % больных имели гормоноположительный статус опухоли и получали адъювантную эндокринотерапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы параллельно с Кадсилью. Преимущество Т-DM1 перед трастузумабом отмечено как у пациенток с люминальным HER2+ раком (3-летняя и ВБР составила 90,7 % против 80,7 %; ОР 0,48), так и у больных с гормононегативным HER2+ РМЖ (82,1 % против 66,6 %; ОР 0,50). Причем добавление эндокринотерапии к Кадсиле не увеличивало токсичность лечения: серьезные нежелательные явления отмечены у 12,9 % пациенток, получавших химиогормонотерапию, и у 12,2 % пациенток, получавших Т-DM1 без эндокринотерапии. Более того, отмена терапии и редукция дозы чаще проводились у больных, получающих Кадсилу без эндокринотерапии (22,5 и 15 %), по сравнению с пациентками, получающими Кадсилу с гормональным лечением (16,1 и 11 % соответственно). Таким образом, исследование KATHERINE изменило не только лечебную стратегию при раннем РМЖ, но и ранее установленную комбинаторность основных терапевтических подходов: эффективность и безопасность совместного применения Т-DM1 с лучевой терапией и с эндокринотерапией доказаны и позволяют использовать такие комбинации в рутинной практике [33].

Резюмируя все вышесказанное, хочется отметить, что за последние 15 лет подходы к лечению раннего HER2+ РМЖ прошли настоящую эволюцию от полного отсутствия анти-HER2 терапии до последовательного введения адъювантного, неоадъювантного и постнеоадъювантного подходов. Наличие доказательной базы исследований позволило расставить приоритеты в последовательности хирургического и лекарственного этапов, выделить группы риска, нуждающиеся в эскалации лечения, определить оптимальную анти-HER2 терапию для каждого этапа лечения РМЖ

II–III стадии и деэскалировать лечение I стадии без потери его эффективности. Современная концепция лечения раннего HER2+ РМЖ позволяет внедрить

идею об индивидуализации лечения в клиническую практику и добиться наилучших результатов терапии для наших пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vu T., Claret F. Trastuzumab: Updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol* 2012;2:62. DOI: 10.3389/fonc.2012.00062.
2. Capelan M., Pugliano L., Azambuja E. et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:273–82. DOI: 10.1093/annonc/mds328.
3. Cameron D., Piccart-Gebhart M., Gelber R. et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;389(10075):1195–205. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
4. Slamon D., Eiermann W., Robert N.J., Giermek J. BCIRG 006: 10-Yr Follow-up of Adjuvant AC → T Compared With AC → TH and TCH for HER2+ Early BC. *SABCS 2015, abstr. S5-04*.
5. Perez E., Romond E., Suman V. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32:3744–52.
6. Gonzalez-Angulo A., Litton J., Broglio K. et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5700–6. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.2025.
7. Tolaney S., Guo H., Pernas S. et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1868–75. DOI: 10.1200/JCO.19.00066.
8. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf.
9. Cardoso F.S., Kyriakides S., Ohno S. et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2019;30:1194–220.
10. Практические рекомендации по лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO. Доступно по: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf>. [Practical recommendations for the treatment of breast cancer. Practical recommendations by RUSSCO. Available at: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf>. (In Russ.)].
11. Smith I., Procter M., Richard D. et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60028-2.
12. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *NEJM* 2011;365:1273. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383.
13. Cameron D., Piccart-Gebhart R.J., Gelber M.D. et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;389(10075):1195–205. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
14. Swain S., Miles D., Kim S. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(4):519–30. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
15. Von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E. et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:122–31.
16. Piccart M., Procter M., Fumagalli D. et al. Updated APHINITY Trial data shows addition of pertuzumab to trastuzumab plus chemotherapy continues to yield clinical benefit in patients with operable HER2-positive early breast cancer. *SABCS 2019, Abstr. GS1-04*. Available at: https://www.sabcs.org/sabcs/2019/press-releases/1_xa6Fcb46Gtsr_Updated%20APHINITY%20Trial%20Data.pdf.
17. Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В. и др. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: их клиническая и прогностическая роль? *Сибирский онкологический журнал* 2019;18(2):78–82. [Gordeeva O.O., Zhukova L.G., Kolyadina I.V. et al. Evaluation of the receptor status of primary breast tumors and synchronous regional metastases: their clinical and prognostic role. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology* 2019;18(2):78–82. (In Russ.)].
18. Павликова О.А., Колядина И.В., Комов Д.В. и др. Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неoadъювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы. *Современная онкология* 2017;19(1):24–9. [Pavlikova O.A., Kolyadina I.V., Komov D.V. et al. Predictive factors associated with achieving complete therapeutic pathomorphosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for primary operable breast cancer. *Sovremennaya onkologiya* = *Current Oncology* 2017;19(1):24–9. (In Russ.)].
19. Павликова О.А., Поддубная И.В., Колядина И.В. и др. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1–3N0–1M0. *Современная онкология* 2017;19(4):16–21. [Pavlikova O.A., Poddubnaya I.V., Kolyadina I.V. et al. Clinical and radiological evaluation of the efficacy of preoperative pharmacotherapy for various biological subtypes of stage T1–3N0–1M0 breast cancer. *Sovremennaya onkologiya* = *Current Oncology* 2017;19(4):16–21. (In Russ.)].
20. Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г. и др. Эффективность и безопасность неoadъювантной химиотерапии в режиме PlATax у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;16(2):25–37. [Gordeeva O.O., Kolyadina I.V., Zhukova L.G. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with the PlATax regimen in patients with stage II–III triple-negative breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = *Tumors of Female Reproductive System* 2020;16(2):25–37. (In Russ.)].
21. Man V., Cheung P. Neoadjuvant chemotherapy increases rates of breast-conserving surgery in early operable breast cancer. *Hong Kong Med J* 2017;23(3):251–7. DOI: 10.12809/hkmj164972.
22. Pilewskie M., Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Oncol* 2017;3(4):549–55. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4163.
23. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and

- long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
24. Broglio K., Quintana M., Foster M. et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(6):751–60. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.6113.
25. Gianni L., Pienkowski T., Im Y. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicenter, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17:791–800. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
26. Gianni L., Pienkowski T., Im Y. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25–32. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
27. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer* 2018;89:27–35. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.021.
28. Schneeweiss S., Chia T., Hickish et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278–84. DOI: 10.1093/annonc/mdt182.
29. Van Ramshorst M.S., van der Voort A., van Werkhoven E.D. et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1630–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9.
30. Barok M., Joensuu H., Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res* 2014;16. Available at: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr3621>.
31. Von Minckwitz G., Huang C.-S., Mano M.S. et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017.
32. Denkert C., Lambertini C., Fasching P. et al. Biomarker data from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(15 Suppl):502. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.502.
33. Loibl S. Adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab (T) in patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2+ breast cancer: Subgroup analysis from KATHERINE. *ESMO Breast Cancer* 2020. Abstr. 960.

Вклад авторов

И.В. Колядина, И.В. Поддубная: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

I.V. Kolyadina, I.V. Poddubnaya: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

И.В. Поддубная / I.V. Poddubnaya: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Сравнительный анализ косметических результатов проведенного лечения у пациенток с дополнительным облучением ложа опухоли при раке молочной железы

И.А. Акулова, С.Н. Новиков, А.И. Целуйко, А.В. Чёрная, Ж.В. Брянцева, П.В. Криворотко, С.В. Канаев
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Сергей Николаевич Новиков krokon@mail.ru

Введение. В связи с увеличением показателей общей и безрецидивной выживаемости и широким внедрением в клиническую практику органосохраняющих методов лечения у больных ранним раком молочной железы (РМЖ) повышаются требования к сохранению высокого качества жизни и достижению хороших косметических результатов лечения.

Цель исследования — провести сравнительный анализ косметических результатов лечения у пациенток с дополнительным облучением ложа опухоли при РМЖ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациенток с IА–IIIA стадией РМЖ 3 групп: 1) 45 женщин после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником ^{192}Ir высокой мощности дозы; 2) 48 пациенток после облучения электронами с энергией от 6 до 18 МэВ; 3) 59 женщин, которым дополнительное облучение ложа удаленной опухоли не выполнялось. Анализ косметических результатов лечения проводили с помощью субъективного и объективного методов с использованием маммографических данных, включающих сведения о наиболее часто возникающих осложнениях со стороны кожи, подкожной жировой клетчатки и оставшейся ткани молочной железы, таких как телеангиэктазии, фиброзы, жировые некрозы.

Результаты. По результатам самооценки пациенток и оценки независимого эксперта-онколога, проведенной по 4-балльной Гарвардской шкале, как правило, косметический результат характеризовался как «превосходный» или «хороший». По данным объективного метода, во всех 3 группах наиболее часто выявлялись телеангиэктазии I степени. Частота локализованного фиброза также не различалась, чаще всего наблюдался фиброз I–II степени. Достоверных различий между выраженностью и частотой возникновения жирового некроза как при объективном осмотре, так и при анализе маммографических данных у женщин во всех группах не выявлено.

Выводы. Проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли не оказывает негативного влияния на косметический результат лечения, который в большинстве случаев (57–78 %) оценивается как «хороший» и «превосходный». Косметический результат лечения не зависит от технологии подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, косметический результат лечения

Для цитирования: Новиков С.Н., Акулова И.А., Целуйко А.И. и др. Сравнительный анализ косметических результатов проведенного лечения у пациенток с дополнительным облучением ложа опухоли при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):56–66.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-56-66



Comparison of cosmetic results after treatment in women with breast cancer who received additional radiation to the tumor bed

I.A. Akulova, S.N. Novikov, A.I. Tseluyko, A.V. Chernaya, Zh.V. Bryantseva, P.V. Krivorotko, S.V. Kanaev
N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Objective: to compare cosmetic result of two techniques of boost delivery to the tumor bed after breast conserving treatment.

Materials and methods. A retrospective analysis of the results of treatment of patients with stage IA–IIIA breast cancer from three groups was carried out: 1) 45 women received tumor bed boost with interstitial brachytherapy; 2) 48 women with electrons (energies from 6 to 18 MeV); 3) 59 women did not receive additional irradiation of the removed tumor bed. The analysis of the cosmetic results of treatment was carried out using subjective and objective methods using mammographic data, including information about the most common complications from the skin, subcutaneous fat and remaining breast tissue, such as telangiectasias, fibrosis, and fatty necrosis.

Results. According to the results of self-assessment by patients and assessment by independent expert (oncologist), carried out on a 4-point Harvard scale, the cosmetic result in most cases was characterized as “excellent” or “good”. Frequency and grade of telangiectasia were used for objective evaluation of skin complications and were similar in all 3 groups. The incidence of localized fibrosis also did not differ and was

most often observed as absent or moderate (grade 1–2). There were no significant differences between the severity and incidence of fatty necrosis on both physical examinations and when it was evaluated on mammography.

Conclusions. additional irradiation of the tumor bed does not compromise cosmetic result of the treatment. In most cases (57–78 %) estimated as “good” and “excellent”. The cosmetic result of the treatment does not depend on the technology of boost delivery.

Key words: breast cancer, cosmetic treatment result

For citation: Akulova I.A., Novikov S.N., Tseluyko A.I. et al. Comparison of cosmetic results after treatment in women with breast cancer who received additional radiation to the tumor bed. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):56–66. (In Russ.).*

Введение

Достижение высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости у больных ранним раком молочной железы (РМЖ) повышает важность решения таких проблем, как сохранение высокого качества жизни и достижение хороших косметических результатов лечения, что, в свою очередь, приводит к широкому внедрению в клиническую практику методик органосохраняющего лечения РМЖ. Проведение органосохраняющих операций с последующей дистанционной лучевой терапией в настоящее время является стандартом лечения раннего РМЖ [1, 2]. Более того, было показано, что подведение дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли (“boost”) достоверно снижает частоту местных рецидивов заболевания [3, 4]. Рабочая группа GEC-ESTRO по лечению РМЖ выделяет 3 категории пациенток, нуждающихся в облучении оставшейся ткани молочной железы с подведением дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли: низкого, промежуточного и высокого риска рецидива РМЖ [5]. К группе низкого риска относят, как правило, пациенток старше 50 лет с 1 опухолевым узлом, расстоянием от опухолевой ткани до края резекции >2 мм, отсутствием данных, указывающих на поражение регионарных лимфатических узлов, и любым иммуногистохимическим подтипом РМЖ, кроме трижды негативного. В группу промежуточного риска входят молодые женщины или женщины старше 50 лет с расстоянием от опухолевой ткани до края резекции <2 мм, размером опухолевого узла >3 см, мультифокальным или мультицентричным процессом, выраженным интрапротоковым компонентом и/или лимфоваскулярной инвазией, а также метастатически пораженными регионарными лимфатическими узлами. Группу высокого риска составляют женщины с наличием рака *in situ* в крае резекции или пациентки молодого возраста с трижды негативным подтипом РМЖ, выраженным интрапротоковым компонентом и расстоянием от опухолевой ткани до края резекции <2 мм.

Для проведения дополнительного облучения ложа удаленной опухоли чаще всего используется интритканевая лучевая терапия источником высокой мощности дозы (высокодозная брахитерапия, ВДБ),

а также 3D-конформная лучевая терапия на линейном ускорителе с энергией тормозного излучения 6 МэВ или облучение электронами с энергией от 6 до 18 МэВ. В многоцентровом проспективном исследовании, посвященном изучению роли дополнительного облучения ложа удаленной опухоли молочной железы, было показано достоверное влияние “boost” на показатели локального контроля. Однако авторы не отметили различий в показателях локального контроля при применении различных методик подведения дополнительной дозы [6]. Использование ВДБ в качестве метода проведения “boost” может существенно уменьшить объем облучаемых здоровых тканей молочной железы, а также снизить лучевую нагрузку на кожу и подкожную клетчатку, что, в свою очередь, может привести к уменьшению вероятности возникновения телеангиэктазий, локализованного фиброза и жирового некроза [7].

В связи с этим **целью** настоящего **исследования** был сравнительный анализ косметических результатов лечения больных РМЖ при использовании различных методов подведения дополнительной дозы облучения к ложу удаленной опухоли молочной железы: с помощью облучения электронами или путем интритканевой ВДБ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 152 женщин с гистологически подтвержденным РМЖ, получавших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» в период с 2016 по 2017 г. Всем пациенткам после органосохраняющей операции проводилась 3D-конформная дистанционная лучевая терапия на оставшуюся ткань молочной железы и, при наличии пораженных лимфатических узлов, зоны регионарного лимфооттока в режиме классического фракционирования с разовой очаговой дозой 2 Гр до суммарной очаговой дозы 46–50 Гр.

У 45 пациенток с патоморфологической IА–IIIA стадией РМЖ после завершения лучевой терапии на молочную железу выполнялось дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью

внутриклеточной ВДБ источником ^{192}Ir высокой мощности дозы. Распределение пациенток по возрасту было следующим: 40–50 лет – 7 (15,6 %) пациенток; 51–60 лет – 11 (24,4 %) пациенток; 61–70 лет – 22 (48,9 %) пациентки; 71–80 лет – 4 (8,9 %) пациентки; старше 80 лет – 1 (2,2 %) пациентка. Средний возраст пациенток составил 61 год.

Внутриклеточная ВДБ проводилась в течение недели после завершения дистанционной лучевой терапии. Установка интрастатов выполнялась под контролем компьютерной томографии и была подробно описана ранее [8, 9].

3D-планирование внутриклеточной ВДБ осуществлялось с помощью системы Oncentra Brachy (Nucletron, Elekta). Оконтуривание клинического объема ложа удаленной опухоли (CTV) и органов риска, таких как сердце, коронарные сосуды, ипсилатеральное легкое, кожа с подкожной жировой клетчаткой и, при правосторонней локализации, печень, а также оптимизация и дозиметрическая оценка планов проводились по отработанной ранее методике [10].

У 48 пациенток с патоморфологической IA–IIIA стадией РМЖ дополнительная доза к ложу удаленной опухоли подводилась с помощью облучения электронами с энергией от 6 до 18 МэВ. Распределение пациенток по возрасту для данной группы: 31–40 лет – 4 (8,3 %) пациентки; 41–50 лет – 10 (20,8 %) пациенток; 51–60 лет – 15 (31,3 %) пациенток; 61–70 лет – 16 (33,3 %) пациенток; 71–80 лет – 2 (4,2 %) пациентки; старше 80 лет – 1 (2,1 %) пациентка. Средний возраст пациенток составил 56 лет.

В контрольной группе, включающей 59 больных с патоморфологической IA–IIB стадией РМЖ, дополнительное облучение ложа удаленной опухоли не проводилось. Распределение пациенток по возрасту для данной группы: 40–50 лет – 5 (8,5 %) пациенток; 51–60 лет – 20 (33,9 %) пациенток; 61–70 лет – 19 (32,2 %) пациенток; 71–80 лет – 14 (23,7 %) пациенток; старше 80 лет – 1 (1,7 %) пациентка.

Анализ косметических результатов лечения проводили с помощью субъективного и объективного методов [11, 12]. Самооценка пациенток осуществлялась с помощью анкет, составленных на основании 4-балльной Гарвардской шкалы («превосходно», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо»), включающей данные о симметрии молочных желез, состоянии кожных покровов и послеоперационного рубца, наличии отека тканей, а также внешнем виде сосково-ареолярного комплекса [13].

Объективную оценку выполнял врач-онколог, не принимавший участия в лечении пациенток, включенных в исследование, и не имеющий информации о проводимой лучевой терапии. Состояние молочной железы оценивалось по следующим параметрам: экспертная оценка на основании 4-балльной Гарвардской шкалы и данные осмотра, которые включали сведения

о наиболее часто возникающих нежелательных косметических эффектах, таких как телеангиэктазии, жировой некроз, фиброз. Для уточнения формы жирового некроза был проведен анализ данных маммографии.

Телеангиэктазии характеризуются локальной дилатацией мелких сосудов, приводящих к покраснению кожи. Врачом-онкологом проводился подсчет числа телеангиэктазий на 1 см^2 облученных кожных покровов. Согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0 (2017) при наличии телеангиэктазий, покрывающих $<10\%$ исследуемой площади, присваивалась I степень, при наличии телеангиэктазий, покрывающих $>10\%$ исследуемой площади, – II степень [14].

Фиброз – это прогрессирующая индурация, отек и утолщение дермы и подкожных тканей. Для уточнения наличия и степени выраженности постлучевого фиброза проводили осмотр и пальпацию молочных желез, а степень фиброза определяли в соответствии со следующими критериями: 0 – изменений нет; I степень – фиброз и атрофия кожи слабо выражены; II степень – умеренно выраженный фиброз и телеангиэктазии; III степень – выраженная атрофия и фиброз с площадью $>10\%$ зоны облучения; IV степень – зона некроза и изъязвления [15].

Жировой некроз оценивали на основании симптоматики, пальпации и по данным маммографии: 0 – некроза нет; I степень – асимптоматический некроз, только рентгенологические признаки; II степень – наличие клинических жалоб, не требующих симптоматической терапии, и пальпаторных изменений с умеренной болезненностью; III стадия – наличие болевого синдрома, требующего симптоматического лечения, пальпация сопровождается выраженной болезненностью; IV стадия – некроз, требующий хирургического лечения [16]. При оценке маммографических изображений выделяли 4 рентгенологические формы жирового некроза: жировая киста; жировая киста с микрокальцинатами; жировой некроз с включением в структуру кольцевидных обызвествлений; доброкачественная микрокальцификация [17].

Результаты

Самооценка. Из 152 пациенток в контрольном осмотре приняли участие 54 женщины. Оставшиеся 98, проживающие в других городах, на осмотр не явились и были исключены из анализа.

В группе пациенток, которым облучение ложа удаленной опухоли выполнялось с помощью ВДБ, в контрольном осмотре приняли участие 23 женщины. Результаты самооценки распределялись следующим образом: косметический эффект характеризовался как «превосходный» в 4 случаях (рис. 1), «хороший» – в 13 (рис. 2), «удовлетворительный» – в 6 (рис. 3); ни одна пациентка не оценила результат как «плохой» (табл. 1). В этой же группе независимый эксперт-онколог

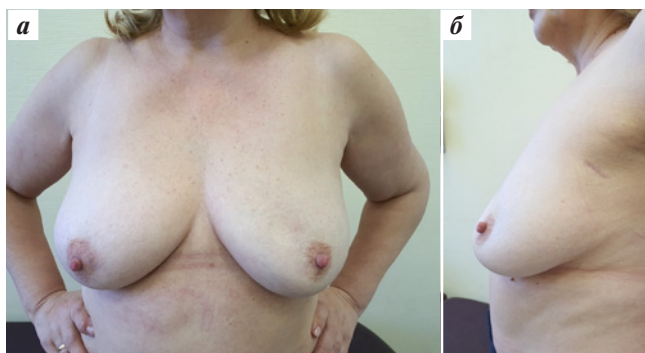


Рис. 1. «Превосходный» косметический эффект проведенного лечения у пациентки из группы высокодозной брахитерапии

Fig. 1. “Excellent” cosmetic effect with a patient after interstitial radiation therapy

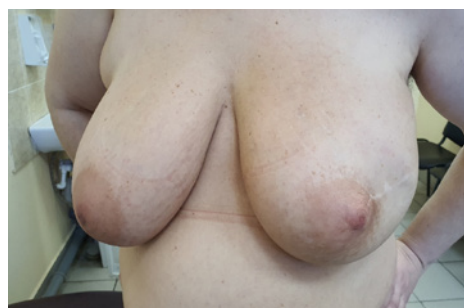


Рис. 2. «Хороший» косметический эффект проведенного лечения у пациентки из группы высокодозной брахитерапии

Fig. 2. “Good” cosmetic effect with a patient after interstitial radiation therapy

оценил косметический эффект лечения как «превосходный» в 1 случае, «хороший» – в 18 случаях, «удовлетворительный» – в 3, «плохой» – в 1 случае (табл. 2).

В группе пациенток, получивших дополнительное облучение ложа опухоли электронами, контрольный осмотр проведен у 12 женщин. При самооценке «хороший» косметический результат отметили 10 женщин, «удовлетворительный» – 1 пациентка, «плохой» – также 1 пациентка. При осмотре экспертом-онкологом: «превосходный» результат зафиксирован в 1 случае,



Рис. 3. «Удовлетворительный» косметический эффект проведенного лечения у пациентки из группы высокодозной брахитерапии

Fig. 3. “Fair” cosmetic effect with a patient after interstitial radiation therapy

«хороший» – в 7 случаях, «удовлетворительный» – в 3, «плохой» – в 1 наблюдении.

У женщин, которым не выполнялась лучевая терапия ложа удаленной опухоли (контрольная группа), контрольный осмотр выполнен в 19 случаях. Косметический эффект, согласно данным самооценки, характеризовался как «превосходный» у 1 больной, «хороший» – у 15, «удовлетворительный» – у 2, «плохой» – у 1 женщины. Осмотр эксперта указывает на «превосходный» косметический результат в 1 случае, «хороший» – в 10, «удовлетворительный» – в 6, «плохой» – в 2 случаях.

Объективная оценка. Основным недостатком метода самооценки косметического результата и экспертной оценки заключается в субъективности полученной информации. В связи с этим использование объективных критериев при анализе постлучевых изменений у больных РМЖ играет важную роль для сравнительной оценки косметического результата проведенного лечения.

Как показал проведенный нами анализ, после выполнения ВДБ телеангиэктазии I степени появились у 15 больных, телеангиэктазии II степени – у 8 (табл. 3). При использовании электронов в качестве технологии подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли телеангиэктазии I степени появились у 7

Таблица 1. Самооценка косметического эффекта проведенного лечения по 4-балльной Гарвардской шкале, n (%)
Table 1. Self-assessment of the cosmetic effect of the treatment performed according to the 4-point Harvard scale, n (%)

| Оценка Grade | Облучение ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии (n = 23) Boost brachytherapy (n = 23) | Облучение ложа удаленной опухоли в режиме электронов (n = 12) Boost external beam radiotherapy (n = 12) | Лучевая терапия без буста на ложе удаленной опухоли (n = 19) No boost (n = 19) |
|-------------------------------|--|--|--|
| «Превосходно» “Excellent” | 4 (17,4) | 0 | 1 (5,3) |
| «Хорошо» “Good” | 13 (56,5) | 10 (83,4) | 15 (78,9) |
| «Удовлетворительно» “Fair” | 6 (26,1) | 1 (8,3) | 2 (10,5) |
| «Плохо» “Poor” | 0 | 1 (8,3) | 1 (5,3) |

Таблица 2. Оценка экспертом косметического эффекта проведенного лечения по 4-балльной Гарвардской шкале, n (%)
Table 2. An expert's assessment of the cosmetic effect of the treatment performed on a 4-point Harvard scale, n (%)

| Оценка Grade | Облучение ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии (n = 23) Boost brachytherapy (n = 23) | Облучение ложа удаленной опухоли в режиме электронов (n = 12) Boost external beam radiotherapy (n = 12) | Лучевая терапия без буста на ложе удаленной опухоли (n = 19) No boost (n = 19) |
|-------------------------------|---|--|---|
| «Превосходно» “Excellent” | 1 (4,4) | 1 (8,3) | 1 (5,3) |
| «Хорошо» “Good” | 18 (78,2) | 7 (58,4) | 10 (52,6) |
| «Удовлетворительно» “Fair” | 3 (13,0) | 3 (25,0) | 6 (31,6) |
| «Плохо» “Poor” | 1 (4,4) | 1 (8,3) | 2 (10,5) |

Таблица 3. Частота развития и степень выраженности телеангиэктазий у пациенток после лучевого лечения, n (%)
Table 3. The frequency and severity of telangiectasia in patients after radiation treatment, n (%)

| Группа Group | Телеангиэктазии I степени Telangiectasia I grade | Телеангиэктазии II степени Telangiectasia II grade |
|---|---|---|
| Облучение ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии (n = 23) Boost brachytherapy (n = 23) | 15 (65,22) | 8 (34,78) |
| Облучение ложа удаленной опухоли в режиме электронов (n = 12) Boost external beam radiotherapy (n = 12) | 7 (58,33) | 5 (41,67) |
| Лучевая терапия без буста на ложе удаленной опухоли (n = 19) No boost (n = 19) | 13 (68,42) | 6 (31,58) |

женщин, телеангиэктазии II степени – у 5. В том случае, если дополнительного облучения ложа опухоли не проводилось, частота телеангиэктазий I и II степени (рис. 4) существенно не отличалась от таковой у больных, которым проводилось облучение электронами.

Сравнительный анализ выраженности фиброзных изменений в тканях облученной молочной железы также указывает на отсутствие достоверных различий



Рис. 4. Телеангиэктазия II степени у пациентки, которой дополнительное облучение ложа удаленной опухоли не проводилось

Fig. 4. Telangiectasia II grade in a patient who did not receive additional irradiation of the removed tumor bed

в вероятности возникновения фиброза II–IV степени у больных, не получавших дополнительного облучения ложа удаленной опухоли, или у женщин, которым облучение ложа проводилось с помощью ВДБ или электронов (табл. 4).

Жировой некроз является одним из наиболее частых осложнений, возникающих после облучения молочной железы. По нашим данным частота возникновения жирового некроза во всех 3 группах не различалась: жировой некроз II–IV степени наблюдался в 33–35 % случаев (табл. 5).

Более точную информацию о характере жирового некроза дает анализ рентгеновских изображений облученной молочной железы (табл. 6). Полученные результаты указывают на то, что наиболее частым проявлением жирового некроза выступали так называемые жировые кисты (рис. 5а) и жировые кисты с обызвествлением (рис. 5б). Жировой некроз с наличием в структуре кольцевидных обызвествлений (рис. 5в) и доброкачественная микрокальцификация (рис. 6, 7) наблюдались значительно реже. Согласно данным маммографического обследования рентгенологические признаки жирового некроза отмечались у 63–67 % женщин, получающих дополнительное облучение ложа удаленной опухоли, и у 57 % больных, у которых облучение ограничивалось только тканью молочной железы (табл. 7).

Таблица 4. Частота развития и степень выраженности фиброза у пациенток после лучевого лечения, n (%)

Table 4. The frequency and severity of fibrosis in patients after radiation treatment, n (%)

| Группа Group | Фиброз 0 степени Fibrosis 0 grade | Фиброз I степени Fibrosis 1 grade | Фиброз II степени Fibrosis 2 grade | Фиброз III степени Fibrosis 3 grade | Фиброз IV степени Fibrosis 4 grade |
|---|---|---|--|---|--|
| Облучение ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии (n = 23) Boost brachytherapy (n = 23) | 3 (13,0) | 12 (52,2) | 5 (21,8) | 3 (13,0) | 0 |
| Облучение ложа удаленной опухоли в режиме электронов (n = 12) Boost external been radiotherapy (n = 12) | 0 | 8 (66,7) | 3 (25,0) | 0 | 1 (8,3) |
| Лучевая терапия без буста на ложе удаленной опухоли (n = 19) No boost (n = 19) | 3 (15,8) | 10 (52,6) | 5 (26,3) | 1 (5,3) | 0 |

Таблица 5. Частота развития и степень выраженности жирового некроза у пациенток после лучевого лечения, n (%)

Table 5. The frequency and severity of fat necrosis in patients after radiation treatment, n (%)

| Группа Group | Жировой некроз 0 степени Fat necrosis 0 grade | Жировой некроз I степени Fat necrosis 1 grade | Жировой некроз II степени Fat necrosis 2 grade | Жировой некроз III степени Fat necrosis 3 grade | Жировой некроз IV степени Fat necrosis 4 grade |
|---|---|---|--|---|--|
| Облучение ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии (n = 23) Boost brachytherapy (n = 23) | 12 (52,2) | 3 (13,1) | 8 (34,7) | 0 | 0 |
| Облучение ложа удаленной опухоли в режиме электронов (n = 12) Boost external been radiotherapy (n = 12) | 5 (41,7) | 3 (25,0) | 3 (25,0) | 0 | 1 (8,3) |
| Лучевая терапия без буста на ложе удаленной опухоли (n = 19) No boost (n = 19) | 10 (52,6) | 2 (10,5) | 4 (21,1) | 3 (15,8) | 0 |

Таблица 6. Рентгенологические стадии жирового некроза, n (%)

Table 6. Forms of fat necrosis in mammogram, n (%)

| Форма жирового некроза Form of fat necrosis | Облучение ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии (n = 9) Boost brachytherapy (n = 9) | Облучение ложа удаленной опухоли в режиме электронов (n = 6) Boost external been radiotherapy (n = 6) | Лучевая терапия без буста на ложе удаленной опухоли (n = 9) No boost (n = 9) |
|--|---|--|---|
| Жировая киста Fat cyst | 4 (44,5) | 2 (33,3) | 2 (22,3) |
| Жировая киста с обызвествлением Fat cyst + microcalcification | 3 (33,3) | 4 (66,7) | 3 (33,3) |
| Жировой некроз с наличием в структуре кольцевидных обызвествлений Fat necrosis + microcalcification | 1 (33,3) | 0 | 3 (33,3) |
| Доброкачественная микрокальцификация Benign microcalcification | 1 (11,1) | 0 | 1 (11,1) |

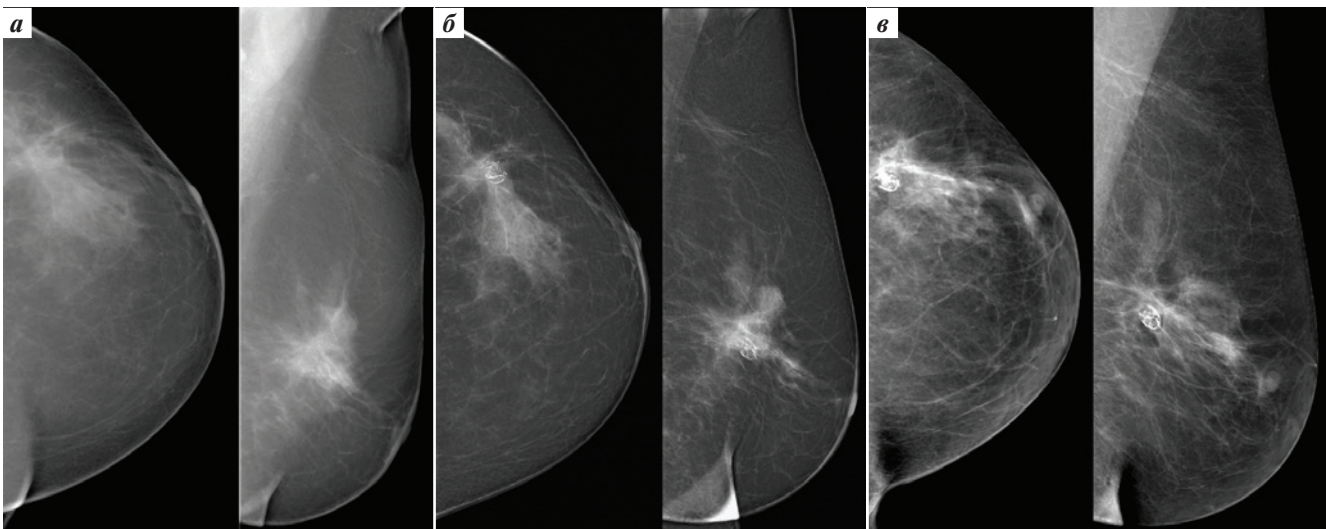


Рис. 5. Эволюция рентгенологических признаков жирового некроза у пациентки У. из контрольной группы: а – жировая киста, 2017 г.; б – жировая киста с обызвествлением, 2018 г.; в – жировой некроз с наличием в структуре кольцевидных обызвествлений, 2019 г.

Fig. 5. Evolution of radiological signs of fat necrosis in patient U. from the control group: a – fat cyst, 2017; б – fat cyst + microcalcification, 2018; в – fat necrosis with ring-like coarse calcification, 2019

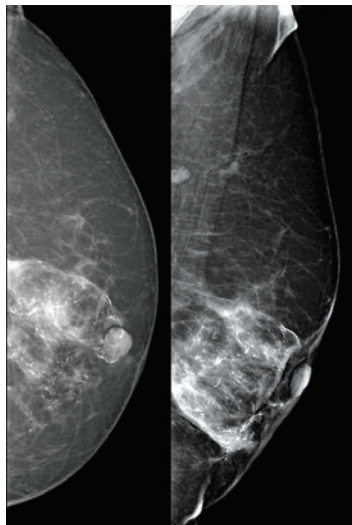


Рис. 6. Пациентка Б. из контрольной группы с рентгенологическими признаками жирового некроза в стадии доброкачественной микрокальцификации

Fig. 6. Patient B. from the control group with radiological signs of fat necrosis at the stage of benign microcalcification



Рис. 7. Пациентка с жировым некрозом в форме доброкачественной микрокальцификации

Fig. 7. Patient with fat necrosis in the form of benign microcalcification

Таблица 7. Частота выявляемости жирового некроза при маммографии, n (%)

Table 7. The frequency of detection of fat necrosis in mammogram, n (%)

| Жировой некроз Fat necrosis | Облучение ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии (n = 27) Boost brachytherapy (n = 27) | Облучение ложа удаленной опухоли в режиме электронов (n = 16) Boost external been radiotherapy (n = 16) | Лучевая терапия без буста на ложе удаленной опухоли (n = 21) No boost (n = 21) |
|--------------------------------|---|--|---|
| Выявляется Revealed | 18 (66,7) | 10 (62,5) | 12 (57,1) |
| Не выявляется Not detected | 9 (33,3) | 6 (37,5) | 9 (42,9) |

Обсуждение и выводы

Проведенное нами ранее исследование показывает, что ВДБ в качестве метода дополнительного облучения ложа удаленной опухоли обеспечивает возможность эффективного подведения тумороцидной дозы к ложу удаленной опухоли, а также позволяет существенно снизить радиационную нагрузку на органы риска, в том числе на кожу, подкожную жировую клетчатку и здоровую ткань молочной железы [10]. Это, в свою очередь, позволяет уменьшить вероятность возникновения таких нежелательных последствий лечения, как телеангиэктазии, фиброз, жировой некроз, и вместе с этим достигнуть хороших косметических результатов лечения [18]. Однако часть авторов считают, что использование ВДБ может увеличить риск возникновения неблагоприятных косметических эффектов лечения [19]. Многоцентровое проспективное исследование, выполненное группой японских экспертов, выявило, что доля отличных и хороших косметических результатов, оцененных врачом и пациентом, у женщин после внутритканевой парциальной лучевой терапии составила 93 и 89 % при 12-месячном наблюдении. Эти же показатели при 30-месячном наблюдении снижались до 76 и 74 % соответственно [20]. Авторы связали ухудшение косметического результата не только с локальным подведением высоких доз, но и с травматизацией тканей во время установки интрастатов. С нашей точки зрения, причиной ухудшения косметических результатов лечения может также являться неравномерное распределение подводимой дозы.

Данные представленного нами исследования показали отсутствие достоверных различий в косметическом результате лечения при облучении только тканей молочной железы без дополнительного подведения дозы на ложе удаленной опухоли или при проведении “boost” с помощью электронов или ВДБ. При оценке наиболее часто возникающих неблагоприятных косметических

последствий лечения во всех 3 группах телеангиэктазии I степени определялись в 58–69 % случаев.

При анализе частоты возникновения и степени выраженности постлучевого фиброза также не выявлено достоверной разницы между 3 группами. У женщин, которым дополнительное облучение ложа опухоли не проводилось, частота развития фиброза I степени составила 52,6 % случаев, фиброза II степени – 26,3 %; у пациенток, получавших дополнительное облучение с помощью ВДБ, фиброз I степени возникал в 52,2 % случаев, фиброз II степени – в 21,8 %; у больных после подведения дозы с помощью электронов фиброз I степени выявлен в 66,7 % случаев, фиброз II степени – в 25 %.

При анализе результатов маммографического наблюдения за женщинами после завершения лечения мы также не выявили достоверных различий между выраженностью и частотой возникновения жирового некроза у женщин, получавших дополнительное облучение ложа удаленной опухоли молочной железы с помощью ВДБ или в режиме электронов, и пациенток, которым “boost” не проводился.

При анализе данных самооценки, а также оценки независимым экспертом-онкологом косметический результат проведенного лечения наиболее часто определялся как «превосходный» или «хороший» вне зависимости от характера выполненной лучевой терапии. К таким же выводам пришли и другие авторы [21].

Таким образом, полученные нами данные указывают на то, что проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли не оказывает негативно влияния на косметический результат лечения, который в большинстве случаев (57–78 %) оценивается как «хороший» и «превосходный». Косметический результат лечения не зависит от технологии подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли (ВДБ или облучение с помощью электронов).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;(347):33–41. DOI: 10.1056/NEJMoa022152.
2. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;(347):27–32. DOI: 10.1056/NEJMoa020989.
3. Bartelink H., Maingon P., Poortmans P. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;(16):47–56.
4. Kuerer H.M., Julian T.B., Strom E.A. et al. Accelerated partial breast irradiation after conservative surgery for breast cancer. *Ann Surg* 2004;(239):338–51. DOI: 10.1097/01.sla.0000114219.71899.13.
5. Polo A., Polgar C., Hannoun-Leviet J.-M. et al. Risk factors and state-of-the-art indications for boost irradiation in invasive breast carcinoma. *Brachytherapy* 2017;(16):552–64. DOI: 10.1016/j.brachy.2017.03.003.
6. Poortmans P., Bartelink H., Horiot J.-C. et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC “boost versus no boost” randomised trial. *Radiother Oncol* 2004;(72):25–33. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.03.007.
7. Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Канаев С.В. и др. Внутритканевая брахитерапии с высокой мощностью дозы ложа удаленной опухоли при сочетанной лучевой терапии больных раком молочной железы. *Медицинская физика* 2017;(3):34–40. [Bryantseva J.V.,

- Novikov S.N., Kanaev S.V. et al. Interstitial brachytherapy with a high dose rate of the removed tumor bed during combined radiation therapy in patients with breast cancer. *Meditsinskaya fizika = Medical physics* 2017;(3):34–40. (In Russ.).
8. Strnad V., Major T., Polgar C. et al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost – GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiother Oncol* 2018;(128):411–20. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.04.009.
 9. Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.В. и др. Внутритканевая брахитерапия источником высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2019;2(4):26–35. [Bryantseva J.V., Akulova I.A., Novikov S.N. et al. High dose rate intratissue brachytherapy in the treatment of breast cancer patients. *Onkologicheskii zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya = Journal of Oncology: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy* 2019;2(4):26–35. (In Russ.)]. DOI: 10.1234/2587-7593-2019-2-4-26-34.
 10. Канаев С.В., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В. и др. Сравнительный анализ возможностей внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы и облучения электронами при подведении дополнительной дозы облучения на ложе удаленной опухоли молочной железы. *Вопросы онкологии* 2018;64(3):303–9. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Bryantseva J.V. et al. Comparative analysis of the capabilities of interstitial brachytherapy with a high dose rate and electron irradiation when an additional dose of irradiation is applied to the bed of a removed breast tumor. *Voprosy onkologii = Problems of oncology* 2018;64(3):303–9. (In Russ.)].
 11. Wadasadawala T., Sinha S., Verma S. et al. A prospective comparison of subjective and objective assessments of cosmetic outcomes following breast brachytherapy. *J Contemp Brachyther* 2019;(11):207–14. DOI: 10.5114/jcb.2019.85414.
 12. Merie R., Browne L., Cardoso J.-S. et al. Proposal for a gold standard for cosmetic evaluation after breast conserving therapy: Results from the St George and Wollongong Breast Boost trial. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2017;61(6):819–25. DOI: 10.1111/1754-9485.12645.
 13. Harris J.R., Levene M.B., Svensson G. et al. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;(5):257–1. DOI: 10.1016/0360-3016(79)90729-6.
 14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0, 2017.
 15. Hattangadi J.A., Powell S.N., MacDonald S.M. et al. Accelerated partial breast irradiation with low-dose-rate interstitial implant brachytherapy after wide local excision: 12-year outcomes from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;(83):791–800.
 16. Budrukkar A., Jagtap V., Kumbhari S. et al. Fat necrosis in women with early-stage breast cancer treated with accelerated partial breast irradiation (APBI) using interstitial brachytherapy. *Radiother Oncol* 2012;(103):161–5.
 17. Lovey K., Fodor J., Major T. et al. Fat necrosis after partial-breast irradiation with brachytherapy or electron irradiation versus standard whole-breast radiotherapy—4-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;(69):724–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.055.
 18. Schäfer R., Strnad V., Polgár C. et al. Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;(19):834–44. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30195-5.
 19. Wazer D.E., Lowther D., Boyle T. et al. Clinically evident fat necrosis in women treated with high-dose-rate brachytherapy alone for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;(50):107–11. DOI: 10.1016/s0360-3016(00)01541-8.
 20. Yoden E., Nose T., Otani Y. et al. Uncertainty of cosmetic evaluation after accelerated partial breast irradiation: interim analysis of a Japanese prospective multi-institutional feasibility study. *Jpn J Radiol* 2017;(35):381–8. DOI: 10.1007/s11604-017-0640-0.
 21. Polgár C., Ott O.J., Hildebrandt G. et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;(18):259–68. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30011-6.

Вклад авторов

С.Н. Новиков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, консультативная помощь, написание текста рукописи;
И.А. Акулова: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
А.И. Целуйко: сбор и анализ субъективных и объективных данных;
А.В. Чёрная: сбор и анализ данных маммографического исследования;
Ж.В. Брянцева: сбор данных и анализ полученных данных;
П.В. Криворотко, С.В. Канаев: анализ полученных данных, консультативная помощь.

Authors' contributions

S.N. Novikov: developing the study design, data analysis, consulting assistance, article writing;
I.A. Akulova: developing the study design, data collecting and analysis, article writing;
A.I. Tseluyko: collecting and analysis of subjective and objective data;
A.V. Chernaya: collecting and analysis of mammography data;
Zh.V. Bryantseva: data collecting and analysis;
P.V. Krivorotko, S.V. Kanaev: data analysis and consulting assistance.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.И. Новиков / S.I. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was a retrospective.

Успешный опыт лечения гестационной трофобластической неоплазии высокого риска у пациентки с непереносимостью стандартной химиотерапии (клинический случай)

Г.М. Телетаева¹, Е.А. Ульрих¹⁻³, Д.Х. Латипова¹, А.И. Семенова¹, Е.В. Левченко^{1,2}, Д.Г. Ульрих⁴,
И.В. Берлев^{1,2}, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, С.А. Проценко¹, А.Ф. Урманчева^{1,2}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Гульфия Мидхатовна Телетаева drteletaeva@yahoo.com

Гестационная трофобластическая неоплазия — редкая опухоль, высокочувствительная к системной лекарственной терапии. Стандартными режимами химиотерапии 1-й и 2-й линий пациенткам с гестационной трофобластической неоплазией высокого риска являются схемы ЕМА-СО, ЕМА-ЕР и ТР/ТЕ, продемонстрировавшие свою эффективность и требующие соблюдения доз препаратов и интервалов введения. При несоблюдении этих критериев крайне высок риск развития резистентности с неблагоприятным исходом для пациенток. Крайне сложна ситуация, когда у пациентки имеется абсолютная аллергическая непереносимость одного из компонентов стандартных режимов, что представлено в данном клиническом случае.

Ключевые слова: гестационная трофобластическая неоплазия, трофобластическая болезнь, химиотерапия

Для цитирования: Телетаева Г.М., Ульрих Е.А., Латипова Д.Х. и др. Успешный опыт лечения гестационной трофобластической неоплазии высокого риска у пациентки с непереносимостью стандартной химиотерапии (клинический случай). Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):67–71.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-67-71



Successful treatment of high-risk gestational trophoblastic disease in a patient with intolerance to standard chemotherapy (clinical case)

G.M. Teletaeva¹, E.A. Ulrikh¹⁻³, D.Kh. Latipova¹, A.I. Semenova¹, E.V. Levchenko^{1,2}, D.G. Ulrikh⁴, I.V. Berlev^{1,2},
T.Yu. Semiglazova^{1,2}, S.A. Protsenko¹, A.F. Urmancheva^{1,2}

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

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

³V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia;
2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Gestational trophoblastic disease is a rare tumor highly sensitive to systemic drug therapy. The standard regimens of chemotherapy of I and II lines for patients in the high-risk group for gestational trophoblastic disease are the EMA-CO, EMA-EP and TP/TE regimens, which have been demonstrated to be effective and require adherence to drug doses and intervals of administration. If these criteria are not met, the risk of developing resistance with an unfavorable outcome for patients is extremely high. The situation is extremely difficult when a patient has an absolute allergic intolerance to one of the components of standard regimens, which is presented in a clinical case.

Key words: gestational trophoblastic neoplasia, trophoblastic disease, chemotherapy

For citation: Teletaeva G.M., Ulrikh E.A., Latipova D.Kh. et al. Successful treatment of high-risk gestational trophoblastic disease in a patient with intolerance to standard chemotherapy (clinical case). Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):67–71. (In Russ.).

Гестационная трофобластическая болезнь — редкое заболевание, ассоциированное с развитием новообразования и представленное целым спектром связанных с беременностью расстройств, включающих доброкачественные/предраковые заболевания: полный и частичный пузырный занос, атипичский узел плацентарного ложа [1], а также злокачественные патологии: инвазивный пузырный занос, хориокарциному, трофобластическую опухоль плацентарного ложа и эпителиоидную трофобластическую опухоль. «Гестационная трофобластическая неоплазия» (ГТН) — термин, используемый для обозначения злокачественных и резистентных трофобластических опухолей.

Пациентки с ГТН высокого риска в большей степени подвержены резистентности и, следовательно, нуждаются в комбинированной полихимиотерапии для излечения.

В настоящее время схема ЕМА-СО является стандартом 1-й линии химиотерапии ГТН высокого риска. Ранее в качестве 1-й линии терапии ГТН высокого риска использовались следующие режимы: МЕА (метотрексат, этопозид, дактиномицин), МАС (метотрексат, дактиномицин, хлорамбуцил), FA (5-фторурацил, дактиномицин), FAV (5-фторурацил, дактиномицин, винкристин), MEF (метотрексат, этопозид, 5-фторурацил), однако они продемонстрировали худший профиль «эффективность/токсичность» [2, 3].

Новым подходом к лечению резистентных форм ГТН является иммунотерапия. Обнадеживающая эффективность пембролизумаба в небольшой серии случаев с меньшей токсичностью делает его раннее применение привлекательной альтернативой высокодозной химиотерапии [4, 5]. В 2020 г. доложено об успешном использовании авелумаба при резистентных формах ГТН. К настоящему времени опубликованы результаты II фазы исследования TROPIMMUN [6]. Однако показание к использованию данных препаратов при ГТН не зарегистрировано в Российской Федерации.

При абсолютной непереносимости пациенткой стандартных режимов химиотерапии выбор средств лекарственной терапии крайне затруднителен. В качестве примера такой ситуации представляем клинический случай.

Клинический случай

Пациентка Н., 29 лет, получила лечение в ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2018–2019 гг.

Из анамнеза: через 3 нед после родов отметила кровотечение из половых путей. Экстренно госпитализирована в гинекологический стационар, где выполнены аспират-биопсия эндометрия и правосторонняя аднексэктомия по поводу кисты яичника.

Гистологическое исследование: обильное количество свертков крови, фрагменты гипопластичного эндометрия,

представленного компактной цитогенной стромой и слабо-секреторными железами, киста правого яичника. Ультразвуковое исследование: матка размерами 66 × 55 × 58 мм, миометрий истончен по задней стенке, в его толще определяются множественные мелкие кистозные включения. М-эхо 27 мм, всю полость заполняет гетерогенное экзофитное новообразование с неровными контурами и мелкими множественными кистозными включениями. Правый яичник удален, левый яичник 49 × 32 мм, содержит жидкостное новообразование размером 27 × 25 мм, с густым содержимым.

Уровень хорионического гонадотропина бета (β-ХГЧ) (26.08.2018) — 310,368 мМЕ/мл.

Направлена в ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, дообследована. Компьютерная томография (КТ) легких: множественные метастазы в легких (рис. 1).

Установлен диагноз: гестационная трофобластическая болезнь TхNxM1a (mts pulm) III степени, группа высокого риска (10 баллов). Состояние после родов, лапароскопии в другом лечебном учреждении, правосторонней аднексэктомии.

Незамедлительно начато введение препаратов в рамках 1-го цикла химиотерапии по схеме ЕМА-СО. Введение этопозида осложнилось аллергической реакцией III степени тяжести.

Уровень β-ХГЧ перед началом 2-го цикла химиотерапии — 20,571 мМЕ/мл.

Проведено еще 4 цикла химиотерапии по схеме ЕМА-СО с эскалацией дозы метотрексата до 1 г/м² и исключением этопозида ввиду развития на него аллергической реакции.

Лечение осложнилось стоматитом III степени тяжести, тромбоэмболией сегментарных ветвей легочной

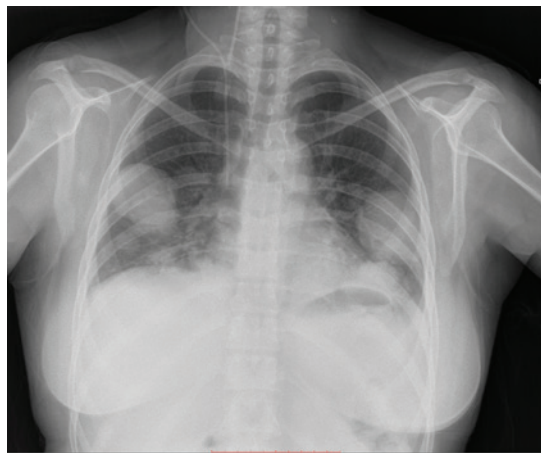


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки Н., 29 лет, до начала лекарственного лечения: множественные метастазы с обеих сторон — в правом легком размерами до 53 × 40 мм, в левом — размерами до 58 × 33 мм

Fig. 1. Patient N., 29 years old. Computed tomography image of the chest before the initiation of pharmacotherapy: multiple metastases, both in the right lung (up to 53 × 40 mm) and left lung (up to 58 × 33 mm)

артерии. Проведена антикоагулянтная, симптоматическая терапия.

По данным КТ отмечено уменьшение размеров некоторых метастазов в легких.

Наблюдалось дальнейшее снижение уровня β -ХГЧ до 39 мМЕ/мл, однако с формированием плато.

На фоне лечения по данным ультразвукового исследования вен и артерий шеи отмечены признаки тромбоза правых подключичной и аксиллярных вен.

Проведен 1-й цикл 2-й линии химиотерапии по модифицированной схеме ЕМА-ЕР (без этопозида), уровень β -ХГЧ после проведения химиотерапии составил 19,7 мМЕ/мл. Далее наблюдалось повышение уровня β -ХГЧ до 22,5 мМЕ/мл.

Принято решение о смене схемы химиотерапии ЕМА-ЕР на схему ТР/ТЕ (без этопозида).

Проведено 2 цикла 2-й линии химиотерапии по схеме ТР/ТЕ (без этопозида), однако введение паклитаксела осложнилось острой аллергической реакцией III степени тяжести. Принято решение о прекращении введения препаратов.

По данным КТ брюшной полости данных, указывающих на метастатическое поражение в брюшной полости и малом тазу, не получено. КТ грудной полости: метастазы в легких (по сравнению с исследованием от 25.10.2018 – уменьшение размеров очагов), тромбы в правой внутренней яремной и подключичной венах (уменьшились с 19.11.2018). Данных, указывающих на тромбоз легочной артерии, не получено.

Магнитно-резонансная томография малого таза: признаки структурных изменений эндометрия вдоль задней стенки, рубцово-кистозного характера, без признаков гиперваскулярности (рис. 2).

Зарегистрировано дальнейшее повышение уровня β -ХГЧ до 44,8 мМЕ/мл.

Для исключения очаговых изменений в полости матки выполнена гистерорезектоскопия (рис. 3). Визуально патологии не выявлено, гистологически: пласты цервикального эпителия, слизь, эндометрий с компактной стромой и слабо пролиферирующим эпителием без митозов, в миометрии поля гемосидерофагов.

Выполнена попытка проведения химиотерапии по схеме ЕР после премедикации дексаметазоном 16 мг в 00.00 и 06.00 при поддержке анестезиолого-реанимационной службы, однако через 10 мин после введения вновь отмечено развитие аллергической реакции III степени тяжести (бронхоспазм, боль в грудной клетке, боль в поясничной области, мелькание мушек перед глазами). Состояние купировано. Пациентка переведена на схему МА-Р, но с интенсификацией режима, увеличением доз дактиномицина и метотрексата. Проведено 3 курса, отмечены осложнения: стоматит III степени тяжести, острый ринит, рецидивирующие носовые кровотечения, астения II степени. Уровень β -ХГЧ снизился до 9,4 мМЕ/мл.

После купирования осложнений лекарственного лечения выполнены видеоассистированная мини-торакотомия

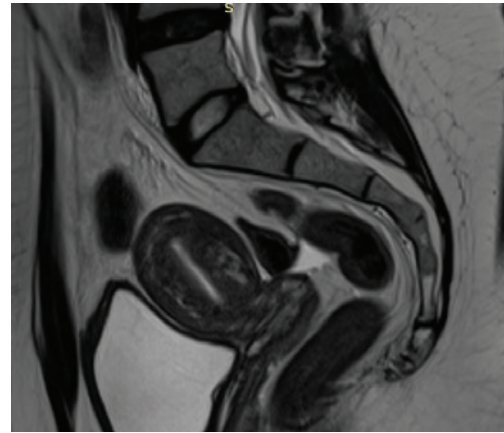


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография малого таза пациентки Н., 29 лет, на фоне 4-го курса химиотерапии по модифицированной схеме ЕМА-СО: мочевой пузырь умеренно наполнен, стенки его не утолщены, явных интралюминальных образований не выявлено. Матка в положении АФ – тело размерами 54 × 34 × 41 мм. Миометрий диффузно неоднородный, без явных узловых образований. Полость матки прослеживается, до 3,5 мм толщиной. Вдоль задней стенки отмечается участок структурных изменений подлежащего слоя, рубцово-кистозного характера, 6 × 4 мм, без признаков гиперваскулярности. Иных участков нарушения структурности подлежащего слоя не отмечено. Эндометрий дает гетерогенный магнитно-резонансный сигнал, большие в левых отделах дна. Шейка матки изогнута, строма без особенностей. Сосудистые сплетения параколпума расширены

Fig. 2. Patient N., 29 years old. Magnetic resonance image of the pelvis during the 4th course of chemotherapy using the modified ЕМА-СО scheme: the bladder is moderately filled; its walls are not thickened; no obvious intraluminal formations can be seen. The uterus is in the af position; its size is 54 × 34 × 41 mm. The myometrium is diffusely inhomogeneous, without obvious nodules. The uterine cavity is up to 3.5 mm thick. A 6 × 4 mm area of structural changes (scar/cystic without signs of hypervascularity) is detected in the underlying layer along the posterior wall. No other areas of structural changes in the underlying layer were detected. The endometrium gives heterogeneous magnetic resonance signal, mainly in the left parts of the floor. The cervix is curved; stroma is normal. Vascular plexuses of the paracolpium are dilated

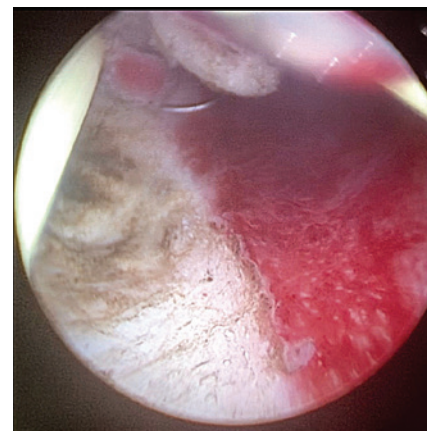


Рис. 3. Цервикогистерорезектоскопия пациентки Н., 29 лет, после 2-го цикла 2-й линии химиотерапии по модифицированной схеме ТР/ТЕ: полость матки гладкая, не деформирована, эндометрий атрофичен

Fig. 3. Patient N., 29 years old, after the second cycle of second-line chemotherapy using the modified ТР/ТЕ scheme: the uterine cavity is smooth and not deformed; the endometrium is atrophic



Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки Н., 29 лет, после окончания лекарственного лечения: в легких сохраняются множественные рассеянные метастазы (а) в прежнем количестве, размеры уменьшились; контрольные: в доле S6 левого легкого размером 40 × 28 мм (ранее 47 × 32 мм) (б), в доле S10 правого легкого – размером 27 × 23 мм (ранее 37 × 30 мм) (в)

Fig. 4. Patient N., 29 years old. Computed tomography image of the chest after completion of pharmacotherapy: multiple disseminated metastases (a) are still detected in the lungs; their number hasn't changed, but their size has decreased: 40 × 28 mm (earlier 47 × 32 mm) in the S6 segment of the left lung (б) and 27 × 23 mm (earlier 37 × 30 mm) in the S10 segment of the right lung (в)

слева и метастазэктомия слева, через 3 мес – торакотомия справа, метастазэктомия (рис. 4). Гистологическое исследование: все резецированные образования легких представлены полями бесклеточного детрита, окруженными формирующейся фиброзной капсулой с лимфогистиоцитарным инфильтратом, скоплениями пенистых макрофагов и гемосидерофагов. Фрагмент S5 ткани левого легкого с очаговым кровоизлиянием. Жизнеспособной опухоли в исследованном материале не выявлено.

В настоящее время данных, указывающих на прогрессирование заболевания, нет (рис. 5, б), уровень β-ХГЧ до 2,9 мМЕ/мл. Менструальный цикл возобновился.



Рис. 5. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки Н., 29 лет, через 6 мес после метастазэктомии с краевой резекцией левого легкого и метастазэктомии с краевой и клиновидной резекцией правого легкого: послеоперационные изменения в легких, на этом фоне метастатические очаги убедительно не определяются. Инфильтративных изменений в легких не выявлено. Минимальное количество жидкости в правой плевральной полости. В левой плевральной полости жидкость не определяется

Fig. 5. Patient N., 29 years old. Computed tomography image of the chest 6 months after metastasectomy with marginal resection of the left lung and metastasectomy with marginal and cuneiform resection of the right lung: postoperative changes in the lungs; metastatic foci cannot be clearly identified. No infiltrative changes in the lungs. Minimum amount of fluid in the right pleural cavity. No fluid in the left pleural cavity

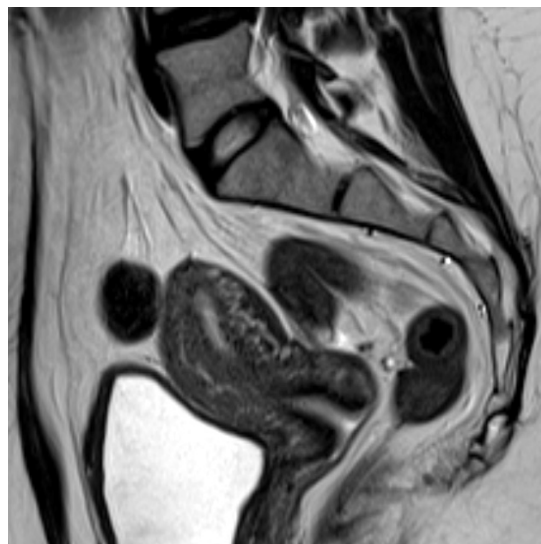


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография малого таза пациентки Н., 29 лет, после окончания комбинированного лечения: матка сохраняет прежние размеры, структуру, положение. Полость матки прослеживается, до 3 мм толщиной. Вдоль задней стенки сохраняется участок структурных изменений подлежащего слоя, рубцового характера, 5 × 3 мм (ранее 6 × 4 мм), без признаков гипертрофии. Иных участков нарушения структурности подлежащего слоя не отмечено. Эндометрий дает гетерогенный магнитно-резонансный сигнал, больше в левых отделах дна. Шейка матки изогнута, строма без особенностей. Сосудистые сплетения параколюмума расширены. Яичники: левый позади матки, размерами 27 × 16 мм, стромальными с единичными мелкими фолликулами

Fig. 6. Patient N., 29 years old. Magnetic resonance image of the pelvis after completion of combination treatment: the size, structure, and position of the uterus have not changed. The uterine cavity is up to 3.0 mm thick. A 5 × 3 mm (earlier 6 × 4 mm) area of structural changes (scar/cystic without signs of hypervascularity) is detected in the underlying layer along the posterior wall. No other areas of structural changes in the underlying layer were detected. The endometrium gives heterogeneous magnetic resonance signal, mainly in the left parts of the floor. The cervix is curved; stroma is normal. Vascular plexuses of the paracolpium are dilated. Ovaries: left ovary is located behind the uterus, is 27 × 16 mm in size, is stromal with single small follicles

Заключительный диагноз: гестационная трофобластическая болезнь ТхNxM1a (mts pulm) III степени, группа высокого риска. Состояние после родов, лапароскопии в другом лечебном учреждении, правосторонней аднексэктомии. Состояние после комбинированного лечения (химиотерапии I, 2, 3-й линий, видеоассистированной мини-тораэтомии, метастазэктомии) в 2018–2019 гг. Ремиссия.

Лечение пациенток с ГТН требует тщательного соблюдения режимов и временных интервалов лекарст-

венной терапии. Трудности возникают при абсолютной непереносимости признанных основных действующих агентов (этопозид, паклитаксел); у таких пациенток может потребоваться модификация схемы с эскалацией доз метотрексата, дактиномицина, которая оказалась эффективной в приведенном клиническом случае. Даже несмотря на большую распространенность опухолевого процесса и резистентность опухоли, возможно сохранение репродуктивной функции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaur B., Short D., Fisher R.A. et al. Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease; a clinicopathologic study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34(2):152–8.
2. Ning F., Hou H., Morse A.N., Lash G.E. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. *F1000Res* 2019;8(F1000Faculty Rev):428. DOI: 10.12688/f1000research.14953.1.
3. Banerjee D., Barsode S.D., Basu P. Management of gestational trophoblastic diseases – an update. *Rev Recent Clin Trials* 2015;10(4):255–62.
4. Ngan H.Y.S., Seckl M.J., Berkowitz R.S. et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(Suppl 2):79–85.
5. Veras E., Kurman R.J., Wang T.-L., Shih I.-M. PD-L1 expression in human placentas and gestational trophoblastic diseases. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36:146–53. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000305.
6. You B., Bolze P.A., Lotz J.P. et al. Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors resistant to monotherapy: Final outcomes of TROPHIMMUN phase II trial, cohort A. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl):abstr. LBA6008.

Вклад авторов

Г.М. Телетаева, Е.А. Ульрих: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.И. Семенова, Д.Х. Латипова: обзор публикаций по теме статьи;

Е.В. Левченко: научное редактирование статьи;

Д.Г. Ульрих: анализ полученных данных;

Т.Ю. Семиглазова, И.В. Берлев, С.А. Проценко, А.Ф. Урманчеева: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

G.M. Teletaeva, E.A. Ulrikh: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing;

A.I. Semenova, D.Kh. Latipova: review of publications on the theme of the article;

E.V. Levchenko: scientific editing of the article;

D.G. Ulrikh: analysis of the data obtained;

T.Yu. Semiglazova, I.V. Berlev, S.A. Protsenko, A.F. Urmanceeva: review of publications on the theme of the article, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

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

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 03.08.2020. **Принята к публикации:** 29.09.2020.

Article submitted: 03.08.2020. **Accepted for publication:** 29.09.2020.

Ленватиниб и пембролизумаб у больных распространенным раком тела матки

А.Г. Кедрова^{1, 2}, А.И. Бершвили², Т.А. Грея²

¹Отделение онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (ФНКЦ ФМБА России); Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

²кафедра акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com; Александр Ильич Бершвили aberishvili@yandex.ru

Рак матки — один из немногих видов рака, заболеваемость и смертность от которого растут в развитых странах, что частично отражает рост распространенности избыточной массы тела и старение женского населения. Несмотря на то, что эта опухоль чаще всего диагностируется при ограничении процесса телом матки, актуальность поиска новых схем лечения для больных распространенными формами обусловлена неудовлетворительными результатами химиотерапии и высокой смертностью при III–IV стадии болезни.

В статье изложены вопросы использования новых препаратов ленватиниб и пембролизумаб, получивших одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), Австралийского управления терапевтических товаров (TGA) и Министерства здравоохранения Канады (HC). Схема ленватиниб + пембролизумаб показала эффективность (38,3 % объективных ответов) и безопасность (нежелательные явления III и IV степени были зарегистрированы у 83 (66,9 %) из 124 пациентов) у 94 пациенток с распространенным раком эндометрия без микросателлитной нестабильности (MSI) и нарушения в системе репарации ДНК. У 25 (69 %) пациенток, ответивших на лечение, продолжительность ответа составила более 6 мес. В статье также приводится клинический пример пациентки с прогрессированием рака тела матки, получившей хороший эффект от комбинации ленватиниба и пембролизумаба, рассмотрены нежелательные явления при терапии и возможности их коррекции.

Ключевые слова: рак тела матки, рак эндометрия, ленватиниб, пембролизумаб, химиотерапия, иммунотерапия

Для цитирования: Кедрова А.Г., Бершвили А.И., Грея Т.А. Ленватиниб и пембролизумаб у больных распространенным раком тела матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):72–80.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-72-80



Lenvatinib and pembrolizumab in patients with advanced uterine cancer

A.G. Kedrova^{1, 2}, A.I. Berishvili², T.A. Greyan²

¹Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow 115682, Russia;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia

Uterine cancer is one of the few cancers with an increasing incidence and mortality rate in developed countries, which partly reflects the increasing prevalence of obesity and aging of the female population. Despite the fact that uterine cancer is usually diagnosed when lesions have affected only the uterine body, searching for new treatment regimens for advanced disease remains highly relevant due to unsatisfactory results of chemotherapy and high mortality among women with stage III–IV uterine cancer.

In this article, we discuss the main aspects of using lenvatinib and pembrolizumab that have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA), Australian Therapeutic Goods Administration (TGA), and Ministry of Health of Canada (HC). The lenvatinib + pembrolizumab scheme showed its efficacy (38.3 % objective responses) and safety (grade III and IV adverse events were reported in 83 (66.9%) of 124 patients) in 94 patients with advanced endometrial cancer whose tumors did not show signs of microsatellite instability (MSI) and defective DNA mismatch repair system. In 25 (69 %) patients who responded to treatment, the time to response was more than 6 months. In this article, we also report a case of progressive uterine cancer in a patient, who benefited from therapy with the combination of lenvatinib and pembrolizumab. We also describe adverse events of such therapy and ways of their management.

Key words: uterine cancer, endometrial cancer, lenvatinib, pembrolizumab, chemotherapy, immunotherapy

For citation: Kedrova A.G., Berishvili A.I., Greyan T.A. Lenvatinib and pembrolizumab in patients with advanced uterine cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):72–80. (In Russ.).

Частота рака тела матки (РТМ), а также смертность от него продолжают постоянно расти [1, 2]. Чаще заболевают женщины в возрасте от 45 до 74 лет, средний возраст на момент постановки диагноза составляет 62 года [3]. Хотя 5-летняя общая выживаемость больных РТМ ранних стадий составляет 96 %, 18 % пациенток изначально имеют отдаленные метастазы, что резко ухудшает прогноз для них [4]. Сегодня для них 1-й линией химиотерапии распространенного, рецидивного или метастатического рака эндометрия является комбинация паклитаксел + карбоплатин [5, 6]. Эта комбинация доказала свое преимущество в исследовании III фазы NRG Oncology GOG 0209, когда при сравнении схем ТАР (доксорубин 45 мг/м², цисплатин 50 мг/м², паклитаксел 160 мг/м² + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) и ТКарбо (паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин АУС 6) второй режим показал 4-месячное преимущество по общей выживаемости [6]. Более 8 лет этот режим остается «золотым стандартом» терапии метастатического РТМ. Работы, изучающие гормонотерапию для таких больных, показали худшие результаты, поэтому мегестрола ацетат рекомендован при паллиативном лечении больных РТМ при невозможности применения химиотерапии [7]. В связи с этим поиск новых лекарств для лечения пациенток с прогрессирующим раком эндометрия становится актуальной задачей онкогинекологов.

Современные возможности применения ингибиторов контрольных точек были связаны с использованием пембролизумаба — препарата моноклональных антител к PD-1-рецептору лимфоцитов, который уже широко применялся для лечения опухолей с высокой микросателлитной нестабильностью (high level microsatellite instability, MSI-H) и был утвержден FDA для этой категории больных [8–10]. В результате блокирования взаимодействия рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухольспецифичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и таким образом активирует противоопухолевый иммунитет. Необходимо подчеркнуть, что препарат оказывает двойное блокирующее действие, блокируя взаимодействие рецептора PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевых или антигенпрезентирующих клетках. В монорежиме группа препаратов — ингибиторов контрольных точек продемонстрировала высокую эффективность в опухолях с MSI-H генома. Обычно микросателлитную нестабильность (MSI) в опухоли оценивают методом полимеразной цепной реакции, а дефицит системы репарации неспаренных оснований — иммуногистохимическим. При этом выделяли до 3 вариантов MSI:

- MSI-H — когда более 2 маркеров, ответственных за репарацию неспаренных оснований ДНК (mismatch repair system, MMR), нестабильны;
- MSI-L (low level microsatellite instability; низкий уровень MSI) — при нестабильности 1 маркера;

- MSS (microsatellite stable; микросателлитно стабильная опухоль) — когда стабильны все маркеры репарации.

При иммуногистохимическом исследовании в опухоли изучается экспрессия белков MSH2, MLH1, PMS2, MSH6. В случае отсутствия окрашивания хотя бы 1 белка результат расценивается как дефицит MMR. Для клинициста, чтобы рекомендовать пембролизумаб, важно выделить больных с опухолями, имеющими MSI или дефицит MMR.

С учетом того, что у 25 % больных раком эндометрия наблюдается MSI в опухоли [11], применение пембролизумаба было оправданным. В частности, у больных метастатическим раком эндометрия после неэффективной химиотерапии 1-й линии у 37 (79 %) пациенток было отмечено уменьшение размеров опухоли, а у 28 больных длительность ответа составляла более 9 мес при медиане выживаемости без прогрессирования 26 мес [12]. При этом приемлемая токсичность (в основном быстрая утомляемость (26 % случаев) и диарея (24 %)) не снижала качество жизни больных, что выигранно соотносилось с побочными эффектами химиотерапии [12].

Сходные результаты в лечении распространенного/рецидивирующего РТМ продемонстрировал препарат моноклональных антител к PD-1 достарлимаб, показавший эффективность у 50 % больных с MSI-H в опухоли по сравнению с 19,1 % у пациенток с микросателлитно стабильными опухолями (MSS) [13]. Частота объективного ответа для других моноклональных ингибиторов иммунных контрольных точек была похожей (авелумаб — 27 % для пациенток с дефицитом системы репарации ДНК (mismatch repair deficient, dMMR) и 6 % для пациенток без подобных нарушений (proficient repair deficient, pMMR); дурвалумаб — 43 и 3 % соответственно) [14, 15]. Сложнее обстояло дело с прогрессирующими опухолями после химиотерапии. Рецидивные опухоли рака эндометрия или метастазы редко имеют выраженные изменения в MMR — только в 16 % всех случаев [16]. Так, в Ib фазе при прогрессировании рака эндометрия после стандартной терапии у 18 пациенток из 19 не было выявлено MSS и частота объективного ответа составила всего 13 %, а медиана безрецидивной выживаемости — 1,8 мес. Это позволило авторам предположить, что монотерапия пембролизумабом малоэффективна в монорежиме. Как следствие, возникла идея усилить эффекты пембролизумаба химиотерапией или препаратами с антиангиогенной активностью. Яркий пример такого успеха — применение препарата с анти-PD-1-активностью и химиотерапии при раке легкого, что привело к достоверному увеличению продолжительности жизни и безрецидивной выживаемости независимо от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли [17], а использование пембролизумаба с добавлением

акситиниба (Inlyta) теперь является стандартом лечения рака почки [18]. Комбинация пембролизумаба и мультикиназного ингибитора ленватиниба обеспечивает объективный ответ у многих пациентов с распространенным раком желудка [19].

Таким образом, на основании знаний о молекулярной структуре рецидивирующего или прогрессирующего рака эндометрия, когда почти у 84 % пациенток отмечается отсутствие MSI-H, добавление к пембролизумабу ленватиниба, перорального мультитирозинкиназного ингибитора рецепторов VEGF1–3, FGF1–4, рецептора фактора роста тромбоцитов альфа, RET и KIT, была хорошей, состоятельной идеей. К моменту начала изучения комбинации монотерапия ленватинибом была одобрена для лечения больных йодрезистентным раком щитовидной железы и пациентов с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой [20]. Ленватиниб в монорежиме показал многообещающую противоопухолевую активность в I фазе исследования у больных с запущенными солидными опухолями, в том числе у 4 пациенток с раком эндометрия [21]. Во II фазе исследования ленватиниба в монотерапии распространенного, ранее леченного РТМ частота объективного ответа составила 14,3 % с медианой безрецидивной выживаемости 5,4 мес [22]. До клинических исследований комбинация ленватиниба с ингибиторами иммунных точек оценивалась на моделях ксенографтных мышей. В этих исследованиях комбинированная терапия обладала большей противоопухолевой активностью по сравнению с терапией этими препаратами в монорежиме [23]. Последующее, хорошо спланированное исследование KEYNOTE-146/исследование 111 (фаза Ib/II) оценивало комбинацию ленватиниба с пембролизумабом при распространенных опухолевых процессах (немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточная карцинома, РТМ, плоскоклеточный рак головы и шеи, меланома). Пациенты получали 20 мг ленватиниба перорально ежедневно и 200 мг пембролизумаба внутривенно 1 раз в 3 нед (максимально 35 введений). Из 108 включенных в исследование больных РТМ на 1 июля 2018 г. в группе 53 больных вне зависимости от результатов гистологического исследования, PD-L1-статуса и статуса MSI опухоли на 24-й неделе была оценена частота объективного ответа на комбинированную терапию ленватинибом и пембролизумабом, которая составила 39,6 %. Из 102 пациенток, у которых исследователи оценили опухоль по критериям iRECIST, сумма диаметров оцениваемых очагов уменьшилась по сравнению с исходным показателем у 86 (84,3 %) пациенток, у 31 (30,4 %) пациентки отмечено уменьшение на 50 % и более, а у 13 (12,7 %) больных опухоль уменьшилась более чем на 75 %. Этот результат был оценен вне зависимости от статуса PD-L1 и MSI опухоли. В целом, по гистологическому типу наиболее часто встречалась эндометриодная аденокарцинома (50,9 %), реже – серозная (32,4 %), 49,1 % составили PD-L1-положительные опухоли,

а опухоли с MSI-H составляли 10,2 %. Средний период наблюдения составил 18,7 мес, а средняя продолжительность лечения – 8,5 мес [24, 25]. Это исследование было проведено в соответствии с руководящими принципами клинической практики, определенными международными советами, и принципами Хельсинкской декларации, также протокол был одобрен наблюдательными советами клиник или комитетами по этике в каждом участвующем центре.

Клинический пример

Пациентка 65 лет (статус по шкале ECOG 0–1 балл; число родов – 1; менопауза более 15 лет) с индексом массы тела 29,8 кг/м² обратилась в ФНКЦ ФМБА России в июле 2018 г. с жалобой на дисфункциональное маточное кровотечение в течение 2 мес. При гинекологическом осмотре: матка небольших размеров, параметрии свободные, в области левых придатков матки – подвижное образование до 6 см. Уровень СА-125 – 65 МЕ/мл. На I-м этапе выполнена гистероскопия с биопсией опухоли. Гистологическое заключение: низкодифференцированная аденокарцинома эндометрия (рецепторы эстрогенов – 7 баллов, рецепторы прогестерона – 4 балла, уровень Ki-67 – 65 %, р53 – отрицательное окрашивание). При дополнительном обследовании данных, указывающих на наличие отдаленных метастазов, не получено. Гастроскопия/колоноскопия: без существенной патологии. Через 14 дней после отдельного диагностического выскабливания матки выполнена лапаротомия: расширенная экстирпация матки с придатками. Послеоперационное гистологическое исследование: опухоль эндометрия, расположенная в области левого трубного угла, имеет размеры 23 × 17 мм с инвазией в миометрий более 1/2, в левом яичнике 2 ретенционные кисты 27 × 32 мм и участок однотипной опухоли 5 × 7 мм, правый яичник 18 × 21 мм, без патологических изменений. В 28 исследованных лимфатических узлах таза метастатического поражения не выявлено. Таким образом, у пациентки стадия болезни рТ3аN0M0 (группа прогноза по AJCC–IIIA [26]). Пациентке предложена адъювантная терапия, но в связи со сменой места жительства от дальнейшего лечения больная отказалась. В ноябре 2019 г. при контрольном обследовании у пациентки выявлены метастазы в печени. При биопсии новообразований печени диагностирована аденокарцинома эндометриодного типа, по данным иммуногистохимического исследования MSS не выявлено. В период с ноября 2019 г. по январь 2020 г. пациентка получила 3 курса химиотерапии (паклитаксел/карбоплатин/бевацизумаб) в клинике «Хадасса», после которых зафиксирована стабилизация метастатических изменений в печени. Однако в связи с развившейся периферической полинейропатией пациентка от дальнейшего лечения отказалась, было проведено обследование через 10 нед (март 2020 г.). Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией: отрицательная динамика по размерам

метастазов в печени в сравнении с предыдущим исследованием от января 2020 г. (увеличение на 5–7 мм 2 очагов). Пациентке рекомендована комбинация препаратов: пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 нед + ленватиниб 20 мг/сут. Перед началом лечения пациентка дополнительно обследована: клинические и биохимические показатели крови в пределах нормальных значений. Уровень СА-125 – 56 МЕ/мл. С учетом сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II степени тяжести, гипертоническая болезнь II степени тяжести, II стадии, риск 3) проведена корректирующая терапия. Лечение проводилось с марта по июль 2020 г. (4 курса). Контрольное обследование (компьютерная томография с контрастным усилением) выполнено в июле 2020 г. в ФНКЦ ФМБА России – отмечена регрессия очагов в печени более чем на 50 %, что позволило предложить пациентке продолжить терапию (рис. 1, 2). Из нежелательных явлений в 1-й месяц приема ленватиниба пациентка отмечала стойкую артериальную гипертензию – систолическое давление выше 170 мм рт. ст. (III степень выраженности нежелательного явления по СТСАЕ 5.0), что потребовало отмены препарата на 5 дней, подбора ангиотензивной терапии. В качестве 1-й линии применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл), их прием способствовал нормализации артериального давления, что позволило возобновить прием ленватиниба в дозе 14 мг/сут. Однако пациентку стал беспокоить усиливающийся сухой кашель, что заставило отменить лизиноприл и заменить гипотензивную терапию на блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан 80 мг 2 раза в сутки), при этом артериальное давление также неоднократно повышалось до 150 мм рт. ст., что заставило понизить дозу ленватиниба до 10 мг/сут. В августе 2020 г. пациентка стала жаловаться на большее чувство усталости, сонливость, эмоциональную лабильность, т. е. появились признаки гипотиреоза (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) –

4,7 мМЕ/л, уровень трийодтиронина общего – 1,9 пмоль/л; исходный уровень ТТГ – 1,9 мМЕ/л, а трийодтиронина общего – 3,1 пмоль/л). При добавлении гормонозаместительной терапии (левотироксин 75 мг/сут) самочувствие больной улучшилось, через 2 нед уровень ТТГ вернулся к норме, составив 1,6 мМЕ/л. Дальнейшее лечение побочными эффектами не сопровождалось. Всего пациентка получила 6 курсов пембролизумаба 200 мг + ленватиниб 10 мг/сут. По данным магнитно-резонансной томографии (октябрь 2020 г.) метастазы в печени практически не визуализируются и не накапливают контрастный препарат (рис. 3). Уровень СА-125 – 8 МЕ/мл. С учетом положительного эффекта и хорошей переносимости решено провести дополнительно еще 2 курса терапии.

Таким образом, учитывая плохую переносимость химиотерапии, пациентка после прогрессирования заболевания получала пембролизумаб внутривенно по 200 мг каждые 3 нед в комбинации с ленватинибом 10 мг/сут с выраженным положительным эффектом, при этом опухоль не имела критериев MSI-H.

Интересно, что комбинация ленватиниба 16 мг/сут была также эффективна при платинорезистентном раке яичников с еженедельным приемом паклитаксела 80 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла [27]. Отмечены неожиданно длительные эффекты и приемлемая токсичность. Средняя выживаемость без прогрессирования составила 7,1 мес, а медиана общей выживаемости не была достигнута. Преимущество ленватиниба перед уже изученными ингибиторами рецепторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), широко вошедших в клиническую практику лечения опухолей женской репродуктивной системы, в том, что препарат является ингибитором тирозинкиназы и снижает активность многих рецепторов: а) рецепторов VEGF: VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4); б) рецепторов фактора роста

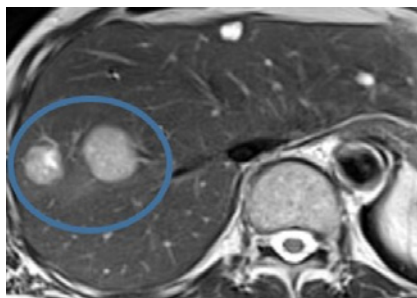


Рис. 1. Исходные метастазы в печени по данным магнитно-резонансной томографии, выделенные по критериям iRECIST для сравнения в динамике

Fig. 1. Initial liver metastases according to magnetic resonance imaging, selected using the iRECIST criteria for comparison in dynamics

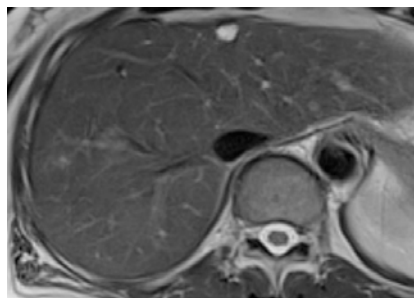


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография после 4 курсов терапии комбинацией пембролизумаба 200 мг + ленватиниб 10–20 мг/сут: уменьшение размеров контрольных очагов более чем на 50 %

Fig. 2. Magnetic resonance images after 4 courses of therapy with a combination of pembrolizumab 200 mg + lenvatinib 10–20 mg/day: more than 50 % reduction in the size of control foci

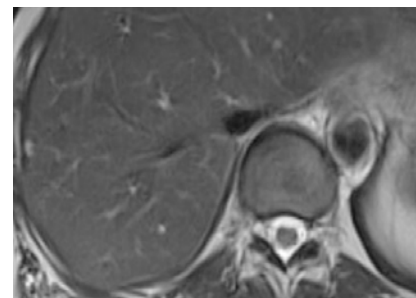


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография после 6 курсов лечения комбинацией пембролизумаба 200 мг + ленватиниб 10–20 мг/сут: исчезновение контрольных очагов

Fig. 3. Magnetic resonance images after 6 courses of therapy with a combination of pembrolizumab 200 mg + lenvatinib 10–20 mg/day: disappearance of control foci

фибробластов (fibroblast growth factor, FGF): FGFR1, 2, 3 и 4; в) рецепторов фактора роста тромбоцитов альфа (PDGFR-альфа), KIT и RET. Все эти факторы участвуют в неоангиогенезе, способствуют росту опухоли и прогрессированию рака. В организме ленватиниб метаболизируется ферментами CYP3A и альдегидоксидазой [23]. В сочетании с ингибиторами контрольных точек (PD-1 mAb) противоопухолевый эффект 2 препаратов усиливается [28].

В клинических исследованиях нежелательные явления встречались у 66,9 % пациенток, но токсичность контролировалась поддерживающими препаратами, снижением дозы, прерыванием или прекращением лечения в соответствии с заранее определенными руководящими принципами. В целом ленватиниб прекратили принимать из-за нежелательных явлений 15,3 % пациенток, пембролизумаб – 12,1 %, оба препарата – 8,9 %. Уменьшение доз ленватиниба и/или пембролизумаба из-за нежелательных явлений потребовалось в 70,2 % случаев, уменьшение дозы ленватиниба – в 62,9 %. Наиболее часто отмечались повышение артериального давления – в 61,1 % случаев, диарея – в 52,8 %, быстрая утомляемость – в 51,9 %, снижение аппетита – в 47,2 %, гипотиреоз – в 44,4 %

случаев [25]. Гипертензия II степени тяжести (артериальное давление 140–159 мм рт. ст.) наблюдалась у 22 % больных и требовала коррекции гипотензивными препаратами, гипертензия III степени тяжести (систолическое артериальное давление выше 160 мм рт. ст.) – у 36 % пациенток и требовала снижения дозы ленватиниба до 14 мг/сут или до 10 мг/сут с коррекцией доз гипотензивных препаратов.

Анализ всех побочных реакций показал, что перед назначением схемы ленватиниб + пембролизумаб пациентка должна быть хорошо функционально обследована, подобраны дозы гипотензивных и сердечно-сосудистых препаратов. В случае возникновения нежелательных эффектов дозы могут корректироваться в соответствии с принятыми рекомендациями, указанными в таблице.

Накопленный опыт показал убедительную эффективность и приемлемый профиль безопасности у пациенток с метастатическим и прогрессирующим раком эндометрия комбинации пембролизумаб + ленватиниб, которая получила ускоренное одобрение для лечения пациентов вне зависимости от статуса опухоли по маркерам MSI, dMMR, PD-L1.

Коррекция терапии при ведении пациентов с нежелательными эффектами

Treatment adjustment in the management of patients with adverse events

| Нежелательное явление Adverse event | Мониторинг и лечение Monitoring and treatment | Степень тяжести Grade | Изменение дозы Dose adjustment |
|--|---|--------------------------|--|
| Артериальная гипертензия Hypertension | Контроль АД до начала терапии ленватинибом, проведение оценки рисков сердечно-сосудистых осложнений BP monitoring before lenvatinib therapy; assessment of cardiovascular risks | I | Если систолическое АД 120–139 мм рт. ст. или диастолическое АД 80–89 мм рт. ст. Если не существует непосредственного риска развития гипертонического криза или нет факторов риска развития тяжелых осложнений неконтролируемой артериальной гипертензии – продолжение ленватиниба в той же дозе; если существует непосредственный риск развития гипертонического криза или есть факторы риска развития тяжелых осложнений артериальной гипертензии – временная отмена ленватиниба Systolic BP 120–139 mmHg or diastolic BP 80–89 mmHg. If the patient has no immediate risk of hypertensive crisis or no risk factors for uncontrolled hypertension, continue lenvatinib at the same dose. If the patient has an immediate risk of hypertensive crisis or risk factors for severe hypertension, interrupt treatment with lenvatinib |
| | Во время терапии ленватинибом: мониторинг АД после 1 нед, затем каждые 2 нед в течение первых 2 мес и затем не реже 1 раза в месяц на всем протяжении терапии During lenvatinib therapy: BP monitoring after 1 week, then every 2 weeks for the first 2 months and then at least once a month during therapy | II | Если систолическое АД 140–159 мм рт. ст. или диастолическое АД 90–99 мм рт. ст. (эпизоды повторяются или сохраняются ≥24 ч), показано медицинское вмешательство; если отмечается симптоматическое повышение АД более чем на 20 мм рт. ст. (диастолическое) или до уровня >140/90 мм рт. ст., если ранее АД было в пределах нормы, показана монотерапия Systolic BP 140–159 mmHg or diastolic BP 90–99 mmHg recurrent or persistent (≥24 h); medical intervention is indicated; symptomatic increase by >20 mmHg (diastolic) or to >140/90 mmHg if previously within normal limits; monotherapy is indicated |

Продолжение таблицы
Continuation of the table

| Нежелательное явление Adverse event | Мониторинг и лечение Monitoring and treatment | Степень тяжести Grade | Изменение дозы Dose adjustment |
|--|--|--------------------------|---|
| | – | III | Прерывание терапии при повышении АД III степени (систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 100 мм рт. ст.), сохраняющемся несмотря на оптимальную антигипертензивную терапию; применение комбинированной гипотензивной терапии или интенсификация предыдущей терапии; возобновление терапии в сниженной дозе после того, как будет достигнут контроль гипертензии на уровне, соответствующем степени тяжести менее II (систолическое АД 140–159 мм рт. ст. или диастолическое АД 90–99 мм рт. ст.) Interrupt lenvatinib if systolic BP ≥ 160 mmHg or diastolic BP ≥ 100 mmHg despite optimal antihypertensive therapy; more than one drug or more intensive therapy than previously used indicated; resume lenvatinib at a reduced dose after recovery to grade \leq II hypertension (systolic BP 140–159 mmHg or diastolic BP 90–99 mmHg) |
| | – | IV | Полная отмена терапии Discontinue therapy |
| Слабость Fatigue | – | I | Слабость снижается после отдыха. Рекомендовано продолжение леватиниба в той же дозе Fatigue relieved by rest. Continue lenvatinib at the same dose |
| | – | II | Слабость не снижается после отдыха – ограничение инструментальной повседневной деятельности; при стойкой или непереносимой слабости – отложить прием леватиниба до улучшения до 0–I степени тяжести или исходного уровня, затем продолжить прием сниженной дозы Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental activities of daily living. In case of persistent or intolerable fatigue, interrupt lenvatinib until recovery to grade 0–I toxicity or baseline, then resume treatment at a reduced dose |
| | – | III | Слабость не снижается после отдыха – ограничение самообслуживания в повседневной деятельности; при стойкой или непереносимой слабости – отложить прием леватиниба до улучшения до 0–I степени тяжести или исходного уровня, затем продолжить прием леватиниба в сниженной дозе Fatigue not relieved by rest, limiting self-care activities of daily living. In case of persistent or intolerable fatigue, interrupt lenvatinib until recovery to grade 0–I toxicity or baseline, then resume treatment at a reduced dose |
| Тошнота и рвота Nausea and vomiting | До начала терапии леватинибом: оценка сопутствующих факторов. При высоком эметогенном потенциале возможно начать противорвотную профилактику до начала лечения и продолжать ежедневно, при низком эметогенном потенциале премедикация не требуется Before lenvatinib therapy: assessment of concomitant factors. In case of high emetogenic potential, it is recommended to initiate preventive antiemetic therapy before starting lenvatinib and continue daily; in case of low emetogenic potential, no preventive therapy is indicated | I | Тошнота: потеря аппетита без изменений в пищевых привычках. Рвота: 1–2 эпизода рвоты (с интервалом в 5 мин) за 24 ч. Рекомендовано продолжение приема леватиниба в той же дозе Nausea: loss of appetite without alteration in eating habits. Vomiting: 1–2 episodes (separated by 5 min) in 24 h. Continue lenvatinib at the same dose |

Продолжение таблицы
Continuation of the table

| Нежелательное явление Adverse event | Мониторинг и лечение Monitoring and treatment | Степень тяжести Grade | Изменение дозы Dose adjustment |
|--|---|--------------------------|--|
| | — | II | Тошнота: снижение перорального приема пищи без значительной потери массы тела, обезвоживания или недоедания. Рвота: 3–5 эпизодов рвоты (с интервалом в 5 мин) за 24 ч. При стойкой или непереносимой тошноте и рвоте — отложить прием лenvатиниба до улучшения до 0–I степени тяжести или исходного уровня, затем продолжить прием лenvатиниба в сниженной дозе Nausea: oral intake decreased without significant weight loss, dehydration, or malnutrition. Vomiting: 3–5 episodes (separated by 5 min) in 24 h. In case of persistent or intolerable nausea and vomiting, interrupt lenvatinib until recovery to grade 0–I toxicity or baseline, then resume treatment at a reduced dose |
| | — | III | Тошнота: нарушение потребления пищи (исходя из расчета калорийности) или жидкости. Показано или зондовое питание, или полное парентеральное питание, или госпитализация. Рвота: ≥6 эпизодов рвоты (с интервалом в 5 мин) за 24 ч. Показано зондовое питание, полное парентеральное питание или госпитализация. Отложить прием лenvатиниба до улучшения до 0–I степени тяжести или исходного уровня, затем продолжить прием в сниженной дозе Nausea: inadequate oral caloric or fluid intake. Tube feeding, or total parenteral nutrition, or hospitalization indicated. Vomiting: ≥6 episodes (separated by 5 min) in 24 h. Tube feeding, or total parenteral nutrition, or hospitalization indicated. Interrupt lenvatinib until recovery to grade 0–I toxicity or baseline, then resume treatment at a reduced dose |
| Диарея Diarrhea | До начала терапии лenvатинибом: информирование пациентов, ведение пациентом дневника дефекации, профилактические рекомендации по питанию Before lenvatinib therapy: provide guidance to the patient; stool diary; preventive nutrition recommendations | I | Увеличение частоты опорожнения менее чем на 4 раза в день по сравнению с исходным уровнем или легкое увеличение объема экскреции стомы по сравнению с исходным уровнем. Рекомендовано продолжение приема лenvатиниба в той же дозе Increase of less than 4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline. Continue lenvatinib at the same dose |
| | — | II | Увеличение частоты опорожнения до 4–6 раз в день по сравнению с исходным уровнем или умеренное увеличение объема экскреции стомы по сравнению с исходным уровнем. Рекомендовано при стойкой или непереносимой диарее отложить прием до улучшения до 0–I степени тяжести или исходного уровня, затем продолжить прием в сниженной дозе Increase of 4–6 stools per day over baseline or moderate increase in ostomy output compared to baseline. In case of persistent or intolerable diarrhea, interrupt lenvatinib until recovery to grade 0–I toxicity or baseline, then resume treatment at a reduced dose |
| | — | III | Увеличение частоты опорожнения до 7 и более раз в день по сравнению с исходным уровнем; или показана госпитализация; или сильное увеличение объема экскреции стомы по сравнению с исходным уровнем; или ограничение самообслуживания в повседневной деятельности. При стойкой или непереносимой диарее — отложить прием до улучшения до 0–I степени тяжести или исходного уровня, затем продолжить прием в сниженной дозе Increase of 7 or more stools per day over baseline; incontinence; hospitalisation is indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care activities of daily living. In case of persistent or intolerable diarrhea, interrupt lenvatinib until recovery to grade 0–I toxicity or baseline, then resume treatment at a reduced dose |
| | — | IV | Угрожающие жизни последствия; показано неотложное вмешательство. Рекомендована окончательная отмена приема Life threatening consequences; urgent intervention indicated. Discontinue treatment |

Окончание табл. 5
End of table 5

| Нежелательное явление Adverse event | Мониторинг и лечение Monitoring and treatment | Степень тяжести Grade | Изменение дозы Dose adjustment |
|--|--|--------------------------|---|
| Гипотиреоз Hypothyroidism | До начала терапии: мониторинг функции щитовидной железы. Во время терапии: мониторинг функции щитовидной железы не реже 1 раза в месяц во время лечения. Лечение гипотиреоза в соответствии со стандартной практикой Before lenvatinib therapy: monitoring of thyroid function. During lenvatinib therapy: monitoring of thyroid function at least once a month. Treatment of hypothyroidism in accordance with standard practice | I | Бессимптомный гипотиреоз; только клиническое или диагностическое наблюдение. Вмешательство не показано, рекомендовано продолжение приема леватиниба в той же дозе Asymptomatic hypothyroidism; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated. Continue lenvatinib at the same dose. |
| | — | II | Симптоматический гипотиреоз; показана или гормонозаместительная терапия, или ограничение инструментальной повседневной деятельности Symptomatic hypothyroidism; thyroid replacement therapy indicated; limiting instrumental activities of daily living |
| | — | III | Симптоматический гипотиреоз; показана или гормонозаместительная терапия, или ограничение инструментальной повседневной деятельности Symptomatic hypothyroidism; thyroid replacement therapy indicated; limiting instrumental activities of daily living |
| | — | IV | Угрожающие жизни последствия; показано неотложное вмешательство. Рекомендована окончательная отмена приема Life-threatening consequences; urgent intervention indicated. Discontinue treatment |

Примечание. АД — артериальное давление.
Note. BP — blood pressure.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- National Cancer Institute. Cancer stat facts: uterine cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
- Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:2–30.
- Khazaei Z., Hasanpour D., Amiri M. et al. The incidence and mortality of endometrial cancer and its association with body mass index and human development index in Asian population. *World Cancer Res J* 2018;5:e1174.
- Cancer Research UK. Uterine Cancer Statistics Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/uterine-cancer>.
- National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. Version 3.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
- Miller D., Filiaci V., Fleming G. et al. Late-breaking abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):771. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.034.
- Lentz S.S., Brady M.F., Major F.J. et al. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1996;14:357–61.
- Keytruda (pembrolizumab) [package insert]. Whitehouse Station, NJ, Merck Sharp & Dohme, 2018.
- Arora E., Masab M., Mittar P. et al. Role of immune checkpoint inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cureus* 2018;10:e2521.
- Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A. et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1–10.
- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73. [Erratum: *Nature* 2013;500:242].

12. O'Malley D., Marabelle A., De Jesus-Acosta A. et al. Pembrolizumab in patients with MSI-H advanced endometrial cancer from the KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2019;30 (Suppl 5):V425–6. Abstr. 1044P.
13. Oaknin A., Duska L.R., Sullivan R.J. et al. Preliminary safety, efficacy, and pharmacokinetic/pharmacodynamic characterization from GARNET, a phase I/II clinical trial of the anti-PD-1 monoclonal antibody, TSR-042, in patients with recurrent or advanced MSI-h and MSS endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154(Suppl 1):17. Abstr. 33.
14. Konstantinopoulos P.A., Luo W., Liu J.F. et al. Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient and mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2786–94. DOI: 10.1200/JCO.19.01021.
15. Antill Y.C., Kok P.S., Robledo K. et al. Activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: The phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 15):5501. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5501.
16. Soumerai T.E., Donoghue M.T., Bandlamudi C. et al. Clinical utility of prospective molecular characterization in advanced endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24:5939–47.
17. Gandhi L., Rodriguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018.
18. Rini B., Plimack E., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
19. Kawazoe A., Shota Fukuoka S., Nakamura Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(8):1004–5.
20. Tahara M., Schlumberger M., Elisei R. et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. *Eur J Cancer* 2017;75:213–21.
21. Hong D.S., Kurzrock R., Wheler J.J. et al. Phase I dose-escalation study of the multikinase inhibitor lenvatinib in patients with advanced solid tumors and in an expanded cohort of patients with melanoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:4801–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3063.
22. Vergote I., Teneriello M., Powell M.A. et al. A phase II trial of lenvatinib in patients with advanced or recurrent endometrial cancer: Angiopoietin-2 as a predictive marker for clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2013;31(15 Suppl):5520.
23. Lenvima (lenvatinib) [package insert]. Woodcliff Lake, NJ, Eisai, 2019.
24. Makker V., Taylor M., Aghajanian C. et al. lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(26):2981–92. DOI: 10.1200/JCO.19.02627.
25. Marth C., Vulsteke C., Jesus Rubio Pérez M. et al. ENGOT-en9/LEAP-001: A phase III study of first-line pembrolizumab plus lenvatinib versus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *O Clin Oncol* 2019; 37(15 Suppl):TPS4152.
26. American Joint Committee on Cancer. Corpus uterine carcinoma and carcinosarcoma. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edn. N.Y. Springer, 2017. Pp. 669–678.
27. Backes F.J., Wei L., Cohn D.E. et al. Phase I evaluation of lenvatinib and weekly paclitaxel in patients with recurrent endometrial, ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154(Suppl 1):23. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.04.057.
28. Kato Y., Bao X., Macgrath S. et al. Lenvatinib mesylate (LEN) enhanced antitumor activity of a PD-1 blockade agent by potentiating Th1 immune response. *Ann Oncol* 2016;27 (Suppl 6):abstr. 2PD.

Вклад авторов

А.М. Беришвили, А.Г. Кедрова, Т.А. Грея: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.I. Berishvili, A.G. Kedrova, T.A. Greyan: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

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

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 03.11.2020. **Принята к публикации:** 23.11.2020.

Article submitted: 03.11.2020. **Accepted for publication:** 23.11.2020.