

ISSN 1815-1434 (Print)
ISSN 1815-1442 (Online)

CONSILIUM
MEDICUM

№2

ТОМ.
VOL. 27

2025

Современная Онкология

Journal of Modern Oncology

Журнал кафедры онкологии и паллиативной
медицины им. акад. А.И. Савицкого
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

OmniDoctor

Современная Онкология

modernonco.orscience.ru

Том 27, №2, 2025

«Современная Онкология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере онкологии, гематологии и химиотерапии. Год основания журнала – 1999.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г.

Журнал включен в базы данных ВИНТИ РАН, Высшей аттестационной комиссии (ВАК), CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), ROAD, Google Scholar, Dimensions, Russian Science Citation Index на платформе Web of Science.

Журнал индексируется в следующих базах данных: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru, ядро РИНЦ, SCOPUS.

Главный редактор

Поддубная Ирина Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Ответственные секретари

Огнерубов Николай Алексеевич, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», Москва, Россия

Важенин Андрей Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Жордания Кирилл Иосифович, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Российский университет медицины, Москва, Россия

Кадагидзе Заира Григорьевна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия

Моисеев Владимир Михайлович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия

Невзорова Диана Владимировна, к.м.н., Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», Научно-исследовательский финансовый институт, Москва, Россия

Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Рыжкин Сергей Александрович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Казанский федеральный университет, Казань, Россия

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Хасанов Рустем Шамильевич, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

Хмелевский Евгений Витальевич, д.м.н., профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва, Россия

Редакционный совет

Франк Георгий Авраамович, академик РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Алиев Мамед Джавадович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия

Бабичева Лали Галимовна, к.м.н., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Благовестнов Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Виноградова Юлия Николаевна, д.м.н., Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

Волкова Мария Игоревна, д.м.н., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Имянитов Евгений Наумович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Лядов Владимир Константинович, д.м.н., Городская клиническая больница им. С.С. Юдина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Подвьязников Сергей Олегович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Рамазанова Райгуль Муханбетовна – д.м.н., председатель Казахстанского профессионального общества онкогематологов, Алматы, Казахстан

Трофимова Оксана Петровна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Хохлова Светлана Викторовна, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Галламины Андреа, профессор, Центр по борьбе с раком Антуана Лаккасаня, Ницца, Франция

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

Зинзани Пьер Луиджи, д.м.н., профессор, Институт гематологии «Л. и А. Серджаньоли» Болонского университета, Болонья, Италия

Кавалли Франко, профессор, Онкологический институт Южной Швейцарии, Беллинзона, Швейцария

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964.

Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 10 000 экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: modernonco.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2025 г.

Издатель:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алаяна, д. 13, корп. 1

Сайт: omnidocor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алаяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор: Маргарита Капелович

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Мария Васильева,

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



Journal of Modern Oncology

Vol. 27, No. 2, 2025

modernonco.orscience.ru

Journal of Modern Oncology is a peer reviewed scholarly Journal for healthcare professionals, based on the principles of evidence-based medicine.

This periodical publishes papers of scientists and practitioners-oncologist not only from Russia as well as from the near and far abroad. The Journal publishes articles on clinical problems in oncology.

Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in VINITI databases, Higher Attestation Commission under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, CrossRef, Ulrich's International Periodicals Directory, Library Catalog Worldcat, CyberLeninka Electronic Library and Directory of Open Access Journals (DOAJ), Elibrary, ROAD, Google Scholar, Dimensions, Russian Science Citation Index.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (on Elibrary.ru) and SCOPUS.

Editor-in-Chief

Irina V. Poddubnaya, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Executive secretaries

Nikolai A. Ognerubov, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Irina V. Kolyadina, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Editorial Board

Ivan S. Stilidi, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russia

Andrei V. Vazhenin, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Kirill I. Zhordaniya, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Zaira G. Kadagidze, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Andrey D. Kaprin, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Vladimir M. Moiseenko, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

Diana V. Nevzorova, Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vitaly V. Omelyanovskiy, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Research Financial Institute, Moscow, Russia

Vladimir G. Polyakov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Sergei A. Ryzhkin, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Dmitrii A. Sychev, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Rustem Sh. Khasanov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Evgenii V. Khmelevskii, M.D., Ph.D., Professor, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology, Moscow, Russia

Editorial Council

Georgii A. Frank, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Mamed D. Aliev, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Lali G. Babicheva, Ph.D., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Dmitrii A. Blagovestnov, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Iuliia N. Vinogradova, M.D., Ph.D., Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

Maria I. Volkova, M.D., Ph.D., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Vera A. Gorbunova, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Evgenii N. Imianitov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Svetlana V. Khokhlova, M.D., Ph.D., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Nikolay E. Kushlinskii, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Vladimir K. Lyadov, M.D., Ph.D., Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Sergey O. Podvyaznikov, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Raigul M. Ramazanova, M.D., Kazakhstani Professional Oncohematological Association, Almaty, Kazakhstan

Oxana P. Trofimova, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Sergey A. Tyulyandin, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Andrea Gallamini, M.D., Professor, Antoine-Lacassagne Cancer Center, Nice, France

Martin Dreyling, M.D., Professor, Department of Internal Medicine, University Hospital, Ludwig Maximilian University Munich, Munich, Germany

Pier Luigi Zinzani, M.D., Ph.D., Professor, Institute of Hematology "L. e A. Seràgnoli" University of Bologna, Bologna, Italy

Franco Cavalli, M.D., Professor, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland

Andreas Engert, M.D., Professor, German Hodgkin Study Group, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63964.

Publication frequency: 4 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 10 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossi" 45140.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

Information for authors at modernonco.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution

of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2025.

Publisher: CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Website: omnidoctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidoctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)
a.antonova@omnidoctor.ru

Subscription:

subscribe@omnidoctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidoctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor: Margarita Kapelovich

Literary Editor-Proofreader:

Maria Manziuk

Design and Layout: Maria Vasilieva,

Segey Sirotin

Printing House: Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

Оригинальная статья

Промежуточные результаты наблюдательного исследования PERFECTION в популяции пациенток с метастатическим, персистирующим и рецидивирующим раком шейки матки

В.В. Саевец, Н.К. Кузьмин, Н.А. Пономарева, Т.В. Крашихина, А.С. Мочалова, Л.А. Васильев, Д.Л. Строяковский, Л.А. Коломиец, С.В. Аверьянова, М.А. Яворская, С.А. Орлова, М.В. Босхомджиева, Е.В. Пеганова, А.И. Шалина, А.А. Косухина, А.М. Хайкин, А.В. Шкрадюк, Э.А. Боброва, Т.Н. Дихтяр, В.Е. Шикина, А.В. Султанбаев, И.Ю. Кудрявцев, А.В. Зинкина-Орихан, С.Н. Фогт, П.В. Киселева, Е.В. Свечников

65

Original article

Intermediate results of the PERFECTION observational study in a population of patients with metastatic, persistent and recurrent cervical cancer

Valeriya V. Saevets, Nikita K. Kuzmin, Natalia A. Ponomareva, Tatiana V. Krashikhina, Anastasiya S. Mochalova, Leonid A. Vasiliev, Daniil L. Stroyakovskiy, Larisa A. Kolomiets, Svetlana V. Averyanova, Marina A. Yavorskaya, Svetlana A. Orlova, Mira V. Boskhomdzhieva, Ekaterina V. Peganova, Anna I. Shalina, Antonina A. Kosukhina, Aleksandr M. Khaikin, Aleksandr V. Shkradyuk, Elvira A. Bobrova, Tatiana N. Dikhtyar, Valentina E. Shikina, Alexander V. Sultanbaev, Igor Yu. Kudryavtsev, Arina V. Zinkina-Orikhan, Sergei N. Fogt, Polina V. Kiseleva, Evgeny V. Svechnikov

Оригинальная статья

Промежуточные результаты многоцентрового наблюдательного клинического исследования стратегий лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы в России

И.В. Поддубная, В.В. Птушкин от лица группы исследователей

72

Original article

Interim results of an multicenter observational clinical study on treatment strategies for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in Russia

Irina V. Poddubnaya, Vadim V. Ptushkin on behalf of the research team

Оригинальная статья

Мультимодальная преабилитация у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта при наличии раковой кахексии: результаты пилотного исследования

В.К. Лядов, Т.С. Болдырева, А.Ю. Горшков, Е.В. Зятенкова, М.Г. Чашчин

80

Original article

Multimodal prehabilitation in patients with gastrointestinal cancer and cachexia: results of pilot study

Vladimir K. Lyadov, Tatyana S. Boldyreva, Alexander Yu. Gorshkov, Elena V. Zyatenkova, Mikhail G. Chashchin

Обзор

Перспективы использования больших данных, искусственного интеллекта, машинного обучения, нейросетей и глубокого обучения в диагностике и лечении злокачественных опухолей мочеполовой системы

А.В. Хачатурян

86

Review

Prospects for the use of big data, artificial intelligence, machine learning, neural networks, and deep learning in the diagnosis and treatment of malignant tumors of the genitourinary system

Alexander V. Khachatryan

Обзор

Канцерассоциированный тромбоз: патогенез, факторы риска и лечение

А.И. Билялов, А.И. Нестерова, Н.А. Бодунова, С.В. Зинченко

93

Review

Cancer-associated thrombosis: Pathogenesis, risk factors, and treatment

Airat I. Bilyalov, Alfiya I. Nesterova, Natalia A. Bodunova, Sergey V. Zinchenko

Оригинальная статья

Значение ребиопсий метастатических и рецидивных очагов для изучения гетерогенности опухоли при люминальном раке молочной железы

М.И. Глузман, Е.А. Чистякова, Г.А. Раскин, Р.В. Орлова

102

Original article

Role of repeat biopsies of metastatic and recurrent lesions for the study of tumor heterogeneity in luminal breast cancer: Retrospective and prospective analyses

Mark I. Gluzman, Elena A. Chistyakova, Grigory A. Raskin, Rashida V. Orlova

Оригинальная статья

Доклинические исследования цитотоксической и цитостатической активности пяти новых производных имидазотриазина на культурах клеток рака молочной железы MDA-MB231, BT474 и MCF-7

А.Х. Хумаири, М.А. Булдаков, В.В. Новочадов, Н.В. Чердынцева, В.В. Удут

110

Original article

Predclinical studies of cytotoxicity and cytostatic activity of five new imidazotriazine derivatives in MDA-MB231, BT474, and MCF-7 breast cancer cell cultures

Ahmed H. Al-Humairi, Mikhail A. Buldakov, Valeriy V. Novochadov, Nadezda V. Cherdyntseva, Vladimir V. Udut

Клинический случай

Новые возможности терапии метастатического HER2+ рака молочной железы с метастазами в центральной нервной системе: клинический случай

И.М. Радюкова, Н.М. Рац

118

Case report

Novel therapies for the metastatic HER2-positive breast cancer with metastases in the central nervous system: A clinical case

Irina M. Radyukova, Natalia M. Rats

Оригинальная статья

Рак почки, ассоциированный с синдромом фон Гиппеля–Линдау

М.И. Волкова, К.А. Турупаев, М.Г. Филиппова, Д.Д. Ладыко, О.Р. Сеницына, Я.В. Гриднева, В.Б. Матвеев

122

Original article

Renal cell carcinoma associated with von Hippel–Lindau syndrome: An ambispective study

Maria I. Volkova, Kirill A. Turupaev, Margarita G. Filippova, Daria D. Ladyko, Ogulshat R. Sinitsyna, Yana V. Gridneva, Vsevolod B. Matveev

Оригинальная статья

Диагностика почечно-клеточного рака у больных раком предстательной железы: возможности ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007

Н.А. Огнерубов, О.О. Мирсалимова, Т.С. Антипова

130

Original article

Diagnosis of renal cell carcinoma in patients with prostate cancer: Capabilities of PET/CT with 18F-PSMA-1007

Nikolai A. Ognerubov, Olga O. Mirsalimova, Tatiana S. Antipova

Оригинальная статья

Солідные злокачественные новообразования, протекающие на фоне ВИЧ-инфекции: диагностика, лечение, исходы – опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба

О.В. Левковский, И.С. Пимонова, М.Г. Сядрин, Н.А. Фалалеева, А.Б. Галицына, Л.Ю. Гривцова, А.С. Белохвостова, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

136

Original article

Solid malignant neoplasms occurring against the background of HIV infection: diagnosis, treatment, outcomes – the experience of the Tsyb Medical Radiological Research Centre. Observational study

Oleg V. Levkovskiy, Irina S. Pimonova, Maksim G. Syadrin, Natalia A. Falaleeva, Anastasia B. Galitsyna, Lyudmila Yu. Gritsova, Anna S. Belokhvostova, Sergei A. Ivanov, Andrey D. Kaprin

Оригинальная статья

Результаты применения таргетной терапии левватинибом в качестве первой линии терапии при распространенном гепатоцеллюлярном раке

Е.Ю. Антонова, И.А. Джанян, К.К. Лактионов, И.В. Погребняков, И.В. Савченко, В.В. Бредер

144

Original article

Results of lenvatinib as first-line targeted therapy for advanced hepatocellular cancer: A retrospective study

Elena Yu. Antonova, Irina A. Dzhanian, Konstantin K. Laktionov, Igor V. Pogrebnyakov, Ilya V. Savchenko, Valeriy V. Breder

Оригинальная статья

Прогностическая значимость первичных и интервальных циторедуктивных операций при раке яичников поздних стадий

В.Н. Журман, В.М. Нечушкина, А.В. Масленникова

150

Original article

Prognostic significance of primary and interval cytoreductive surgery in late-stage ovarian cancer. A retrospective study

Varvara N. Zhurman, Valentina M. Nechushkina, Anna V. Maslennikova

Промежуточные результаты наблюдательного исследования PERFECTION в популяции пациенток с метастатическим, персистирующим и рецидивирующим раком шейки матки

В.В. Саевец^{1,2}, Н.К. Кузьмин¹, Н.А. Пономарева³, Т.В. Крашихина⁴, А.С. Мочалова⁵, Л.А. Васильев⁶, Д.Л. Строяковский⁷, Л.А. Коломиец⁸, С.В. Аверьянова⁹, М.А. Яворская¹⁰, С.А. Орлова¹¹, М.В. Босхомджиева¹², Е.В. Пеганова¹³, А.И. Шалина¹³, А.А. Косухина¹⁴, А.М. Хайкин¹⁵, А.В. Шкрадюк¹⁶, Э.А. Боброва¹⁷, Т.Н. Дихтяр¹⁸, В.Е. Шикина¹⁹, А.В. Султанбаев^{20, 21}, И.Ю. Кудрявцев^{22, 23}, А.В. Зинкина-Орихан²⁴, С.Н. Фогт²⁴, П.В. Киселева²⁴, Е.В. Свечников²⁴

¹ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

³ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», Иваново, Россия;

⁴ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия;

⁵АО «Группа компаний «Медси», Москва, Россия;

⁶АО «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург, Россия;

⁷ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁸Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

⁹ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Саратов, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Онкологический диспансер №2», Сочи, Россия;

¹¹БУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;

¹²БУ РК «Республиканский онкологический диспансер им. Э.С. Тимошкаевой», Элиста, Россия;

¹³ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия;

¹⁴ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер», Белгород, Россия;

¹⁵ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Смоленск, Россия;

¹⁶ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», Симферополь, Россия;

¹⁷ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁸ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия;

¹⁹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²⁰ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

²¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²²ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер», Калуга, Россия;

²³ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», Калуга, Россия;

²⁴АО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Саевец Валерия Владимировна – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ, доц. каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: lalili2013@mail.ru

Кузьмин Никита Константинович – врач-онколог ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ

Пономарева Наталья Александровна – врач-онколог ОБУЗ ИвООД

Крашихина Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук, врач-онколог ООО МЦВЛ

Мочалова Анастасия Сергеевна – д-р мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии АО «ГК «Медси»

Васильев Леонид Анатольевич – д-р мед. наук, врач-онколог, глав. врач АО «СМТ»

Строяковский Даниил Львович – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ «МГОБ №62»

Коломиец Лариса Александровна – д-р мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием НИИ онкологии Томского НИМЦ

Аверьянова Светлана Владимировна – канд. мед. наук, зам. глав. врача ГУЗ ОКОД

✉ Valeriya V. Saevets – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State Medical University. E-mail: lalili2013@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2572-2408

Nikita K. Kuzmin – oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. ORCID: 0009-0007-4139-2046

Natalia A. Ponomareva – oncologist, Ivanovo Regional Oncology Dispensary

Tatiana V. Krashikhina – Cand. Sci. (Med.), Moscow Center for Restorative Treatment LLC. ORCID: 0000-0001-7567-8308

Anastasiya S. Mochalova – D. Sci. (Med.), Medsi group JSC. ORCID: 0000-0002-7681-5383

Leonid A. Vasiliev – D. Sci. (Med.), Modern Medical Technologies

Daniil L. Stroyakovskiy – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncology Hospital №62. ORCID: 0000-0003-1973-1092

Larisa A. Kolomiets – D. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-6854-8940

Svetlana V. Averyanova – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Oncology Dispensary

Аннотация

Обоснование. Рак шейки матки (РШМ) входит в четверку самых частых злокачественных новообразований среди женского населения. Длительное время стандартом лечения и практически единственным доступным вариантом являлась платиносодержащая химиотерапия, и результаты лечения больных метастатическим и рецидивирующим РШМ оставались неудовлетворительными. Использование ингибиторов иммунных контрольных точек позволило существенно увеличить выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость в этой группе пациенток. На текущий момент времени препарат пембролизумаб является приоритетной опцией при лечении пациенток с метастатическим, персистирующим, рецидивирующим РШМ с CPS $\geq$ 1 и включен в международные и российские клинические рекомендации.

Цель. Оценить эффективность и безопасность биоаналога пембролизумаба (Пемброриа®) у пациенток с метастатическим, персистирующим и рецидивирующим РШМ в рамках промежуточного анализа наблюдательного исследования PERFECTION.

Материалы и методы. В исследование включена группа из 51 пациентки с диагнозом РШМ IV стадии. Эффективность лечения анализировалась методом Флеминга с критерием частоты объективного ответа по RECIST 1.1. Безопасность оценивалась по частоте нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ по шкале токсичности CTCAE 5.0.

Результаты. На этапе g2 объективный ответ зарегистрирован у 24 (47,1%) пациенток, что превысило целевой порог (22 ответа). Иммуноопосредованные НЯ выявлены у 5 (9,8%) пациенток, всего 6 случаев, включая 1 случай НЯ 3-й степени. Данные по общей частоте объективного ответа соотносились с полученными в исследовании KEYNOTE-826, однако частота НЯ оказалась ниже (34,5% в KEYNOTE-826).

Заключение. Препарат Пемброриа® продемонстрировал сопоставимую с оригинальным пембролизумабом эффективность и приемлемый профиль безопасности. Различия в частоте иммуноопосредованных НЯ при применении Пемброриа® требуют дальнейшего изучения с учетом длительности наблюдения и размера выборки. Результаты подтверждают эффективность применения Пемброриа® в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: иммунотерапия, рак шейки матки, пембролизумаб, препарат Пемброриа

Для цитирования: Саевец В.В., Кузьмин Н.К., Пономарева Н.А., Крашихина Т.В., Мочалова А.С., Васильев Л.А., Строяковский Д.Л., Коломиец Л.А., Аверьянова С.В., Яворская М.А., Орлова С.А., Босхомджиева М.В., Пеганова Е.В., Шалина А.И., Косухина А.А., Хайкин А.М., Шкрадюк А.В., Боброва Э.А., Дихтяр Т.Н., Шикина В.Е., Султанбаев А.В., Кудрявцев И.Ю., Зинкина-Орихан А.В., Фогт С.Н., Киселева П.В., Свечников Е.В. Промежуточные результаты наблюдательного исследования PERFECTION в популяции пациенток с метастатическим, персистирующим и рецидивирующим раком шейки матки. Современная Онкология. 2025;27(2):65–71. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203329

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Яворская Марина Алексеевна – канд. мед. наук, зам. глав. врача ГБУЗ «ОД №2»

Marina A. Yavorskaya – Cand. Sci. (Med.), Oncology Dispensary №2

Орлова Светлана Александровна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии БУ ЧР РКОД

Svetlana A. Orlova – Head of Department, Republican Clinical Oncology Dispensary

Босхомджиева Мира Владимировна – зам. глав. врача по мед. части БУ РК «РОД им. Э.С. Тимощкаевой»

Mira V. Boskhomdzheva – Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Timoshkaeva Republican Oncology Dispensary

Пеганова Екатерина Вячеславовна – врач-онколог ГБУЗ ЯО КОД

Ekaterina V. Peganova – oncologist, Clinical Oncology Hospital

Шалина Анна Игоревна – врач-онколог ГБУЗ ЯО КОД

Anna I. Shalina – oncologist, Clinical Oncology Hospital

Косухина Антонина Анатольевна – зав. отд-нием дневного стационара химиотерапии ОГБУЗ «БелООД»

Antonina A. Kosukhina – Head of Department, Belgorod Regional Oncology Dispensary

Хайкин Александр Михайлович – врач-онколог ОГБУЗ СОКБ

Aleksandr M. Khaikin – Oncologist, Smolensk Regional Clinical Hospital

Шкрадюк Александр Викторович – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 ГБУЗ РК «КРОКД им. В.М. Ефетова»

Aleksandr V. Shkradyuk – Head of Department, Efetov Crimean Republican Oncologic Clinical Dispensary

Боброва Эльвира Анатольевна – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинава»

Elvira A. Bobrova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Дихтяр Татьяна Николаевна – врач-онколог ГБУЗ ПКОД

Tatiana N. Dikhtyar – oncologist, Primorsky Regional Oncology Dispensary

Шикина Валентина Евгеньевна – канд. мед. наук, зам. дир. по онкологии, проф. каф. онкологии и торакальной хирургии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Valentina E. Shikina – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. ORCID: 0000-0002-6672-4269

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД, доц. каф. педагогики и психологии ФГБОУ ВО БГМУ

Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0003-0996-5995

Кудрявцев Игорь Юрьевич – д-р мед. наук, врач-онколог, зам. главного врача ГБУЗ КО КОКОД, проф. ФГБОУ ВО «КГУ им. К.Э. Циолковского»

Igor Yu. Kudryavtsev – D. Sci. (Med.), Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary, Tsiolkovsky Kaluga State University. ORCID: 0000-0002-3811-3612

Зинкина-Орихан Арина Валерьевна – дир. департамента клинической разработки АО «БЮКАД»

Arina V. Zinkina-Orikhan – Director of Clinical Development Department, BIOCAD JSC. ORCID: 0000-0002-8499-2232

Фогт Сергей Николаевич – канд. мед. наук, рук. отд. ранней клинической разработки АО «БЮКАД»

Sergei N. Fogt – Cand. Sci. (Med.), BIOCAD JSC. ORCID: 0000-0001-8734-2449

Киселева Полина Владимировна – специалист по техническому сопровождению АО «Биокад»

Polina V. Kiseleva – technical support specialist, BIOCAD JSC. ORCID: 0009-0001-2532-5560

Свечников Евгений Вячеславович – канд. мед. наук, федеральный мед. советник АО «БЮКАД»

Evgeny V. Svechnikov – Cand. Sci. (Med.), BIOCAD JSC. ORCID: 0009-0003-0556-1931

Intermediate results of the PERFECTION observational study in a population of patients with metastatic, persistent and recurrent cervical cancer

Valeriya V. Saevets^{1,2}, Nikita K. Kuzmin¹, Natalia A. Ponomareva³, Tatiana V. Krashikhina⁴, Anastasiya S. Mochalova⁵, Leonid A. Vasiliev⁶, Daniil L. Stroyakovskiy⁷, Larisa A. Kolomiets⁸, Svetlana V. Averyanova⁹, Marina A. Yavorskaya¹⁰, Svetlana A. Orlova¹¹, Mira V. Boskhomdzheva¹², Ekaterina V. Peganova¹³, Anna I. Shalina¹³, Antonina A. Kosukhina¹⁴, Aleksandr M. Khaikin¹⁵, Aleksandr V. Shkradyuk¹⁶, Elvira A. Bobrova¹⁷, Tatiana N. Dikhtyar¹⁸, Valentina E. Shikina¹⁹, Alexander V. Sultanbaev^{20,21}, Igor Yu. Kudryavtsev^{22,23}, Arina V. Zinkina-Orikhan²⁴, Sergei N. Fogt²⁴, Polina V. Kiseleva²⁴, Evgeny V. Svechnikov²⁴

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

³Ivanovo Regional Oncology Dispensary, Ivanovo, Russia;

⁴Moscow Center for Restorative Treatment LLC, Moscow, Russia;

⁵Medsi group JSC, Moscow, Russia;

⁶Modern Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

⁷Moscow City Oncology Hospital №62, Moscow, Russia;

⁸Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

⁹Regional Clinical Oncology Dispensary, Saratov, Russia;

¹⁰Oncology Dispensary №2, Sochi, Russia;

¹¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Cheboksary, Russia;

¹²Timoshkaeva Republican Oncology Dispensary, Elista, Russia;

¹³Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia;

¹⁴Belgorod Regional Oncology Dispensary, Belgorod, Russia;

¹⁵Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia;

¹⁶Efetov Crimean Republican Oncologic Clinical Dispensary, Simferopol, Russia;

¹⁷Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

¹⁸Primorsky Regional Oncology Dispensary, Vladivostok, Russia;

¹⁹Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

²⁰Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia;

²¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²²Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary, Kaluga, Russia;

²³Tsiolkovsky Kaluga State University, Kaluga, Russia;

²⁴BIOCAD JSC, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Cervical cancer (CC) is among the four most common malignancies among the female population. For a long time, platinum-based chemotherapy was the standard of care and practically the only option available. However, treatment outcomes for patients with metastatic and recurrent CC remained poor. The use of immune checkpoint inhibitors significantly increased progression-free survival and overall survival in this group of patients. Currently, pembrolizumab is a priority option in treating patients with metastatic, persistent, recurrent CC with CPS $\geq$ 1 and is included in international and Russian clinical guidelines.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of a pembrolizumab biosimilar (Pembroria®) in patients with metastatic, persistent and recurrent CC in the interim analysis of the PERFECTION observational study.

Materials and methods. The study included a group of 51 patients diagnosed with stage IV CC. The treatment efficacy was analyzed using the Fleming method with the objective response rate criterion according to RECIST 1.1. Safety was assessed by the incidence of adverse events (AEs) and serious AEs according to the CTCAE 5.0 toxicity scale.

Results. At stage g2, an objective response was reported in 24 (47.1%) patients, which exceeded the target threshold (22 responses). 5 (9.8%) patients experienced immune-mediated AEs, a total of 6 cases, including 1 case of grade 3 AE. The overall objective response rate was consistent with KEYNOTE-826, but the AE rate was lower (34.5% in KEYNOTE-826).

Conclusion. Pembroria® has demonstrated efficacy comparable to that of the original pembrolizumab product and an acceptable safety profile. Differences in the incidence of immune-mediated AEs associated with Pembroria® require further study, considering the duration of observation and sample size. The results support using Pembroria® in routine clinical practice.

Keywords: immunotherapy, cervical cancer, pembrolizumab, Pembroria

For citation: Saevets VV, Kuzmin NK, Ponomareva NA, Krashikhina TV, Mochalova AS, Vasiliev LA, Stroyakovskiy DL, Kolomiets LA, Averyanova SV, Yavorskaya MA, Orlova SA, Boskhomdzheva MV, Peganova EV, Shalina AI, Kosukhina AA, Khaikin AM, Shkradyuk AV, Bobrova EA, Dikhtyar TN, Shikina VE, Sultanbaev AV, Kudryavtsev IYu, Zinkina-Orikhan AV, Fogt SN, Kiseleva PV, Svechnikov EV. Intermediate results of the PERFECTION observational study in a population of patients with metastatic, persistent and recurrent cervical cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(2):65–71. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203329

Введение

Рак шейки матки (РШМ) относится к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям органов репродуктивной системы у женщин всего мира и является одной из актуальных проблем для здравоохранения в аспекте

профилактики и своевременной диагностики. РШМ входит в четверку самых частых злокачественных новообразований (ЗНО) женского населения наряду с такими заболеваниями, как рак молочной железы, рак легкого и колоректальный рак. В 2022 г. во всем мире был зарегистрирован 662 301 новый

случай РШМ и 348 874 летальных исхода [1]. Важно отметить, что РШМ является ведущей причиной онкологической заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста в возрасте от 20 до 30 лет, опережая РМЖ у женщин данного возрастного диапазона. Средний возраст на момент постановки диагноза РШМ составляет 50 лет [2].

При местнораспространенных стадиях РШМ применяют комбинации хирургических методов лечения с противоопухолевой лекарственной терапией (ПЛТ) или химиолучевая терапия (ХЛТ). В случае более поздних стадий, включая метастатические, а также при рецидивирующих формах заболевания длительное время стандартом лечения и практически единственным доступным вариантом являлась платиносодержащая химиотерапия (ХТ) [3]. Так, по данным исследования Gynecologic Oncology Group (GOG) 0240, на фоне приема цисплатина в сочетании с паклитакселом достигнута медиана общей выживаемости (ОВ) 12,87 мес, а объективный ответ (полный или частичный) наблюдался у 29,1% участников. В исследовании GOG-0240 цисплатин в сочетании с паклитакселом и бевацизумабом 15 мг/кг увеличили медиану ОВ до 17 мес (коэффициент риска смерти от любой причины – 0,71; 98% доверительный интервал – ДИ от 0,54 до 0,95) без клинически значимого ухудшения качества жизни [4].

С учетом того, что результаты лечения больных метастатическим и рецидивирующим РШМ оставались неудовлетворительными, продолжался поиск новых лекарственных противоопухолевых препаратов, связанных с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек.

В исследование KEYNOTE-826 включены 617 пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ, не получавших ПЛТ ранее, однако допускались пациентки после ЛТ или ХЛТ с радиомодификацией. Все больные рандомизированы в 2 группы: ПЛТ (паклитаксел 175 мг/м² + цисплатин 50 мг/м² или карбоплатин АUC 5 мг/мл в минуту) с пембролизумабом 200 мг 1 раз в 3 нед или плацебо. В исследовании допускалось добавление к лечению бевацизумаба 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. У 89% пациенток отмечен PD-L1-положительный статус опухоли. Бевацизумаб назначен 196 (63,6%) из 308 пациенток в группе пембролизумаба и 193 (62,5%) из 309 пациенток – в группе плацебо. На момент постановки диагноза у 30% пациенток в обеих группах выявлен РШМ IVB стадии. Число пациенток с первичным метастатическим процессом составило 58 (18,8%) человек в группе пембролизумаба и 64 (20,7%) – в группе плацебо; с персистирующим или рецидивирующим процессом с отдаленными метастазами РШМ – 199 (64,6%) и 179 (57,9%) пациенток соответственно, с персистирующим или рецидивирующим процессом без отдаленных метастазов – 51 (16,6%) в группе пембролизумаба и 66 (21,4%) – в группе плацебо. У большинства пациенток был диагностирован плоскоклеточный гистологический вариант опухоли: пембролизумаб – 236 (76,6%), плацебо – 211 (68,3%).

Медиана выживаемости без прогрессирования была выше в группе пембролизумаба по сравнению с плацебо – 10,4 мес по сравнению с 8,2 мес (относительный риск 0,62, 95% ДИ 0,50–0,77; $p < 0,001$), как и ОВ через 24 мес – 53,0% по сравнению с 41,7% (относительный риск 0,64, 95% ДИ 0,50–0,81; $p < 0,001$) соответственно. Частота объективного ответа у пациенток с CPS ≥ 1 составила 68,1%, т.е. более чем 6 из 10 пациенток отвечали на терапию комбинацией пембролизумаба с ПЛТ ± бевацизумаб. Кроме того, добавление пембролизумаба к комбинации ПЛТ ± бевацизумаб позволило увеличить медиану длительности ответа с 10,4 до 19,2 мес.

Потенциально иммуноопосредованные нежелательные явления (НЯ) наблюдались у 34,5% пациенток в группе пембролизумаба и ПЛТ, а также у 16,5% пациенток в группе плацебо и ПЛТ, в том числе у 12,1 и 2,9% пациенток соответственно с НЯ 3–5-й степени тяжести [5]. Таким образом, согласно данным исследования KEYNOTE-826, на текущий момент времени препарат пембролизумаб является приоритетной опцией

при лечении пациенток с метастатическим, персистирующим, рецидивирующим РШМ с CPS ≥ 1 и включен в международные и российские клинические рекомендации [3].

В 2022 г. в Российской Федерации зарегистрирован первый биоаналог пембролизумаба под торговым названием Пемброния® (АО «БИОКАД»). Для подтверждения биоэквивалентности оригинальному препарату проведен комплексный сравнительный анализ физико-химических и функциональных характеристик с использованием широкого спектра аналитических методов. В ходе проведения клинических исследований I и III фазы были получены результаты о сопоставимости всех изучаемых параметров (фармакокинетика, фармакодинамика, эффективность, безопасность и иммуногенность) биоаналога Пемброния® оригинальному пембролизумабу [6, 7]. Эти результаты позволяют рассматривать Пемброния® как достойную альтернативу оригинальному пембролизумабу.

Получение и анализ актуальной информации о фармакотерапии пациенток онкологического профиля в реальной клинической практике считается важным элементом реализации целевого показателя «Снижение смертности от новообразований, в том числе от злокачественных» национального проекта «Здравоохранение» (утвержденного президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. №16) [8]. Это в конечном счете послужило поводом для инициации на территории РФ многоцентрового мультикогортного постмаркетингового проспективного неинтервенционного исследования эффективности и безопасности применения препарата Пемброния® (международное непатентованное наименование – пембролизумаб), концентрата для приготовления раствора для инфузий, 25 мг/мл (производитель – АО «БИОКАД», Россия), у пациенток с распространенными формами ЗНО различных локализаций в реальной клинической практике (PERFECTION), целью которого явилось расширение данных о безопасности и эффективности нового биоаналога пембролизумаба.

Цель исследования – представить промежуточные результаты оценки эффективности и безопасности биоаналога пембролизумаба (Пемброния®) у пациенток с метастатическим и рецидивирующим РШМ в рамках наблюдательного исследования PERFECTION.

Материалы и методы

В исследовании PERFECTION участвуют более 70 центров на территории РФ, из них включенные в исследование пациентки с РШМ получают терапию препаратом Пемброния® в 22 учреждениях. Первичной конечной точкой является частота наилучшего объективного ответа (ЧОО) по стандартам RECIST 1.1 в 6-месячный период после старта терапии. Ко вторичным конечным точкам отнесены:

- динамика объективного ответа;
 - выживаемость без прогрессирования;
 - ОВ;
 - длительность сохранения терапевтического эффекта.
- Мониторинг безопасности включает:
- оценку частоты возникновения и характеристику НЯ и серьезных НЯ*;
 - процент случаев прекращения терапии, связанного с развитием побочных эффектов.

Пациенты, которым показано назначение препарата пембролизумаб и не имеющие противопоказаний к данному препарату, были допущены к участию в исследовании. На момент включения в исследование пациенты должны были получить не менее одного, но не более двух циклов терапии препаратом Пемброния® [9].

В рамках текущего неинтервенционного исследования проведен промежуточный анализ предварительной эффективности терапии на основе метода Флеминга для «однорукавного» исследования, дихотомического показателя (p) – ORR и групповых последовательных методов. Данный метод позволяет

*В исследовании регистрировались НЯ, связанные исключительно с исследуемым препаратом.

Таблица 1. Установленные граничные значения P0 и P1, % Table 1. Established limit values P0 and P1, %				
Нозологическая подгруппа	Код исследования	ЧОО терапии исследования по данным литературы	Установленные граничные значения	
			P0	P1
РШМ	KEYNOTE-826	68,1% (95% ДИ 26,0–74,0)	30	50

получить ориентировочное представление об эффективности препарата на небольшой выборке пациентов в одногрупповом неконтролируемом клиническом исследовании для принятия решения о программе дальнейшей разработки исследуемой терапии. Метод Флеминга предполагает определение точек принятия (Ag) или отклонения (Rg) и применяется для тестирования гипотезы в отношении доли ответчиков (p):

$$H_0: p \leq P_0 \text{ versus } H_A: p > P_1,$$

где P0 – наибольшее значение доли, которое приводит к заключению о том, что изучаемая терапия недостаточно эффективна, P1 – минимальное значение доли, которое приводит к заключению о приемлемой эффективности изучаемой терапии и рекомендации ее дальнейшего изучения.

В статье подробно рассмотрены результаты предварительной оценки эффективности по методу Флеминга для пациентов с диагнозом РШМ, а также данные промежуточного анализа безопасности. Установленные пограничные значения P0 и P1 определены на основании литературных данных об эффективности препарата пембролизумаб у пациенток с распространенными формами РШМ в исследовании KEYNOTE-826 [5].

Данные представлены в табл. 1.

В исследование PERFECTIO включена 51 пациентка с диагнозом первично метастатического, персистирующего или рецидивирующего РШМ. Характеристики пациенток для каждой стадии анализа представлены в табл. 2. Средний возраст составил 47 лет (диапазон 24–64 года). Все пациентки имели функциональный статус ECOG от 0 до 1. Перед началом лечения у 50 пациенток определен статус PD-L1. Из них у 14 (27,5%) выявлен CPS 1-5, у 10 (19,6%) – CPS 5-10, у 13 (25,5%) – CPS 10-20, у 13 (25,5%) – CPS ≥ 20 . Таким образом, у 50 пациенток подтвержден статус опухолевой экспрессии PD-L1 CPS ≥ 1 .

Из общего числа пациенток 25 (49%) человек ранее получали лечение по поводу основного заболевания: хирургическое лечение проведено у 9 пациенток, хирургическое лечение с последующей ХЛТ/ЛТ – 6, ХЛТ – 13. В ходе хирургического лечения проведены следующие операции: расширенная экстирпация матки с придатками, верхней трети влагалища, тазовой лимфаденоэктомией – 10 пациенток, резекция шейки матки и выскабливание цервикального канала – 3 пациентки, эвисцерация малого таза – 1 пациентка, диагностическая лапароскопия – 1 пациентка. У 28 (54,9%) человек установлено первичное метастатическое заболевание.

Пятьдесят (98%) пациенток, включенных в исследование, получали препарат Пемброриа® в дозировке 200 мг каждые 3 нед, и только 1 пациентка – 400 мг каждые 6 нед, 12 (23,5%) пациенток – в монорежиме, 29 (56,9%) – в комбинации с

платиновым дублетом, 2 (3,9%) – в комбинации с препаратом ленватиниб и 8 (15,7%) пациенток – в комбинации с платиновым дублетом и бевацизумабом.

Оценка ЧОО проводилась с использованием критериев оценки ответа на лечение (RECIST v1.1). Из общего числа (51 пациентка) у 46 (90,2%) проведена оценка ЧОО в течение первых 6 мес от начала терапии, ответ зафиксирован у 24 (47,1%) пациенток.

Медиана длительности наблюдения до оценки наилучшего объективного ответа на этапе g1 составила 2,72 мес, на этапе анализа g2 – 2,8 мес.

На основании полученных значений определен размер выборки для проведения предварительной оценки эффективности по методу Флеминга. На стадии g1 включены 27 пациенток. Предварительная оценка эффективности может быть завершена после первой части (g1) при условии демонстрации приемлемой эффективности, если $R \geq R_g$, т.е. для доказательства эффективности у 15 и более пациенток. При этом для закрытия когорты по недостаточной эффективности ответ должен быть зарегистрирован у 8 и менее пациенток ($R \leq A_g$). Если предварительная оценка после первой части не завершена, то проводится повторная предварительная оценка эффективности после второй части (g2), и по ее результатам может быть продемонстрирована приемлемая эффективность, если наблюдаемое кумулятивное число успехов $R \leq R_g$. На стадии g2 анализа целевым порогом для доказательства эффективности будет определение объективного ответа не менее чем у 22 из 53 пациенток. Фактическая мощность составит 0,91, фактическая вероятность ошибки I рода – 0,049 (рис. 1).

Результаты расчета размера выборки для проведения предварительной оценки эффективности в различных нозологических подгруппах по методу Флеминга выполнены для целевой вероятности ошибки I рода 5% (0,05) и целевой мощности 90–95% (0,90–0,95). Расчеты проведены с помощью программного обеспечения PASS 2021 (NCSS LLC, www.ncss.com).

Далее представлены результаты промежуточного анализа эффективности и безопасности.

Результаты

В 1 и 2-ю группы исследования включены 27 и 24 пациентки соответственно, которые прошли терапию препаратом Пемброриа®.

На этапе g1 объективный ответ на лечение зафиксирован у 11 (40,7%) из 27 пациенток с РШМ. Согласно протоколу исследования при достижении количества ответов на лечение более 8, но менее 15 пациенток включительно на этапе g1 набор участников для оценки первичной конечной точки должен быть продолжен путем дополнительного включения еще 26 пациенток. Учитывая неинтервенционный характер исследования, а также тот фактор, что исследование являлось мультикогортным, суммарное число пациенток с диагнозом РШМ составило 51. Таким образом, на этапе g2 включены дополнительно только 24 пациентки. Следует учитывать, что дизайн исследования по Флемингу позволяет остановить дальнейшее включение пациентов на любом из этапов исследования после достижения целевого значения ответчиков для доказательства сопоставимой эффективности.

Схемы терапии и дозировки представлены в табл. 3.

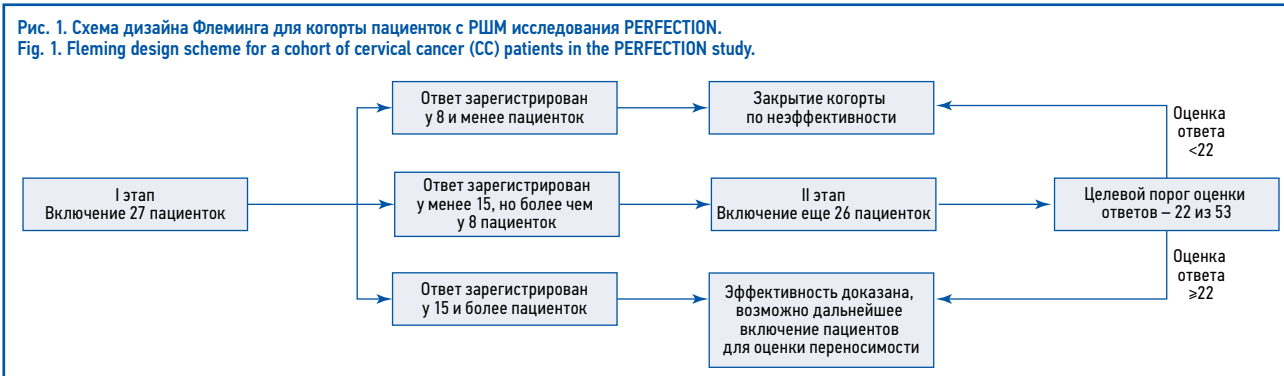


Таблица 2. Характеристика включенных пациенток, РШМ Table 2. Characteristics of the included CC patients		
Характеристики	g1 (n=27)	Всего (n=51)
Медиана возраста (диапазон), лет	46 (33–63)	47 (24–64)
ECOG 0, абс. (%)	8 (29,6)	18 (35,3)
ECOG 1, абс. (%)	19 (70,4)	33 (64,7)
Уровень экспрессии PD-L1 определен, абс. (%)	26 (96,3)	50 (98)
Экспрессия PD-L1, абс. (%)		
PD-L1 (CPS) ≥1–<5	9 (33,3)	14 (27,5)
PD-L1 (CPS) ≥5–<10	7 (25,9)	10 (19,6)
PD-L1 (CPS) ≥10–<20	6 (22,2)	13 (25,5)
PD-L1 (CPS) ≥20	4 (14,8)	13 (25,5)
Наличие метастазов в легком, абс. (%)	6 (22,2)	14 (27,5)
Наличие метастазов в печени, абс. (%)	5 (18,5)	7 (13,7)
Наличие метастазов в забрюшинных лимфатических узлах, абс. (%)	10 (37)	19 (37,3)
Предшествующая терапия		
Да, абс. (%)	13 (48,1)	25 (49,0)
Операция по поводу основного заболевания, абс. (%)	9 (33,3)	15 (29,4)

На этапе g2 анализа объективный ответ зарегистрирован у 24 (47,1%) пациенток; табл. 4. Для подтверждения эффективности препарата Пемброриа® на данном этапе требовалось достижение объективного ответа не менее чем у 22 пациенток. Таким образом, препарат Пемброриа® продемонстрировал соответствие оригинальной схеме терапии при РШМ.

Безопасность. Оценка профиля безопасности осуществлялась в общей популяции (n=51) пациентов. Все зарегистрированные за первые 6 мес наблюдения НЯ были отнесены к иоНЯ. Всего было зафиксировано 6 иоНЯ у 5 пациенток (9,8%), из них: в 5 случаях (9,8%) был зарегистрирован иммуноопосредованный гипотиреоз и в 1 случае – аутоиммунный нефрит (2%). Пять из шести иоНЯ были 1–2 степени тяжести по СТСАЕ 5.0. В одном случае был зарегистрирован иммуноопосредованный нефрит 3-й степени, приведший к отмене терапии пембролизумабом. Впоследствии у пациентки наблюдалось снижение степени тяжести НЯ до 1-й степени. Ни одно из выявленных иоНЯ не было отнесено к серьезным.

Обсуждение

Возможности лечения метастатического, персистирующего и рецидивирующего РШМ на протяжении нескольких десятилетий ограничены применением ПЛТ с блокаторами неоангиогенеза, зачастую представляющей собой высокотоксичные схемы, требующие активного мультидисциплинарного ведения пациенток [10]. В последние годы более глубокое понимание взаимодействия иммунной системы организма-хозяина с опухолью, вызванной вирусом папилломы человека, и разработка новых терапевтических средств, нацеленных на иммунные контрольные точки, вызвали интерес к использованию иммунотерапии при РШМ. Добавление пембролизумаба к стандартной ХТ привело к клинически значимому улучшению выживаемости для данной прогностически неблагоприятной группы больных РШМ в исследовании KEYNOTE-826.

В популяцию проспективного наблюдательного исследования PERFECTION включена 51 пациентка с диагнозом первично метастатического, персистирующего и рецидивирующего РШМ с целью установить эффективность препарата Пемброриа®. Пациентки получали лечение препаратом пембролизумаб в монорежиме, в комбинации с платиносодержащей ХТ или с таргетной терапией. Оценка эффективности препарата Пемброриа® осуществлялась методом Флеминга, в результате которого анализ данных показал эффективность препарата Пемброриа® во второй стадии исследования (g2) с достижением объективного ответа у 47,1% пациенток. По итогам промежуточного

Таблица 3. Назначенная терапия, включающая препарат Пемброриа®, абс. (%) Table 3. Administered therapy including Pembrolizumab®, n (%)			
Параметры		g1 (n=27)	Всего (n=53)
Схема терапии с Пемброриа®	Пембролизумаб + паклитаксел + карбоплатин	14 (51,9)	29 (56,9)
	Монотерапия, пембролизумаб	8 (29,6)	12 (23,5)
	Пембролизумаб + леватиниб	1 (3,7)	2 (3,9)
	Пембролизумаб + паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб	4 (14,8)	8 (15,7)
Дозировка пембролизумаба	200 мг каждые 3 нед	27 (100,0)	50 (98,0)
	400 мг каждые 6 нед	0 (0,0)	1 (2,0)

Таблица 4. Оценка ответа, абс. (%) Table 4. Evaluation of response, n (%)			
Параметры		g1 (n=27)	Всего (n=51)
Оценка ответа	Есть	23 (85,2)	46 (79,2)
	Нет	4 (14,8)	5 (18,8)
	Всего	27 (100,0)	51 (100,0)
Объективный ответ	Нет	16 (59,3)	27 (52,9)
	Да	11 (40,7)	24 (47,1)
	Всего	27 (100,0)	51 (100,0)

анализа полученные данные по ЧОО сопоставимы с исследованием KEYNOTE-826. Нумерические различия по ЧОО с исследованием KEYNOTE-826 связаны с несколькими факторами. Во-первых, доля пациентов с добавлением бевацизумаба к платиновому дублету и пембролизумабу в KEYNOTE-826 превысила 63%, а в данном исследовании таких пациентов было только 15,7%. В исследовании PERFECTION в подгруппе таковых пациентов ЧОО составила 62,5%, частота полных ответов – 37,5%. Во-вторых, данное исследование включало большую группу пациентов, получавших пембролизумаб в монорежиме (23,5%). ЧОО в данной подгруппе оказалась ожидаемо ниже – 33,3%, полных ответов – 8,3%. В-третьих, часть пациентов, у которых ответ не оценивался или наблюдалась стабилизация процесса в течение 6 мес от начала терапии, ответили на терапию в дальнейшем, в исследовании KEYNOTE-826 учитывались же ответы за весь период исследования. В исследовании PERFECTION также наблюдается благоприятный профиль безопасности Пемброриа®, что особенно важно для некоторых категорий пациентов [11–13]. Так, среди пациенток с РШМ зарегистрировано 5 НЯ 1–2-й степени и 1 НЯ – 3-й степени по СТСАЕ 5.0. Для сравнения: в исследовании KEYNOTE-826 потенциально иммуноопосредованные НЯ наблюдались у 34,5% пациентов в группе препарата пембролизумаб.

Заключение

Промежуточный анализ наблюдательного исследования PERFECTION продемонстрировал сопоставимую эффективность по ЧОО препарата Пемброриа® с оригинальным препаратом пембролизумаб в популяции больных РШМ и приемлемый профиль безопасности у пациенток с метастатическим, персистирующим и рецидивирующим РШМ и может рассматриваться как оптимальная опция, позволяющая не только экономить ресурс здравоохранения, но и обеспечить пациентов высокоэффективной опцией в рамках импортозамещения. Более низкая частота иммуноопосредованных НЯ в нашем исследовании требует дальнейшего анализа, включая оценку длительности наблюдения.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи

сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании АО «БИОКАД».

Disclosure of conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company BIOCAD JSC.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «БИОКАД». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of the company BIOCAD JSC. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и национального стандарта «Надлежащая клиническая практика». Основанием для проведения исследования послужили разрешения независимого Междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований 03.02.2023.

Ethics approval. The study was conducted following the Declaration of Helsinki and the National Standard of Good Clinical Practice. The study was approved by an of the independent Interdisciplinary Committee for Ethical Review of Clinical Research 03.02.2023.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/23-cervix-uteri-fact-sheet.pdf>. Accessed: 15.04.2025.
- Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2023 godu (zabolevayemost i smertnost). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoy. Moscow: MNIIO im. PA Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2024 (in Russian)].
- Рак шейки матки. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/537_3 Ссылка активна на 15.04.2025 [Cervical cancer. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/537_3 Accessed: 15.04.2025 (in Russian)].
- Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4649–55.
- Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol*. 2023;41(36):5505–11.
- Федянин М.Ю., Снеговой А.В., Бредер В.В., и др. Токсичность, ассоциированная с ингибиторами иммунных контрольных точек: анализ иммуноопосредованных нежелательных явлений при применении биоаналога пембролизумаба (Пемброриа®). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(2):215–30 [Fedyanin MYu, Snegovoy AV, Breder VV, et al. Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Analysis of Immune-Related Adverse Events with a Pembrolizumab Biosimilar (Pembrooria). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(2):215–30 (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2023-11-2-360
- Лактионов К.К., Федянин М.Ю., Строяковский Д.Л., и др. Промежуточные результаты наблюдательного исследования PERFECTION в популяции пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого. *Современная онкология*. 2024;26(4):454–66 [Laktionov KK, Fedyanin M, Stroyakovskiy DL, et al. Interim results analysis of the PERFECTION observational study in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):454–66 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2024.4.203109
- Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. №16). Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72085920/#review>. Ссылка активна на 14.01.2025 [Passport of the national project "Healthcare" (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects, protocol of December 24, 2018 No. 16. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72085920/#review>. Accessed: 14.01.2025 (in Russian)].
- Общая характеристика лекарственного препарата Пемброриа®. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=696d820d-7a20-4bbf-b319-06c6dbd5f110. Ссылка активна на 14.01.2025 [General characteristics of the medicinal product Pembrooria®. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=696d820d-7a20-4bbf-b319-06c6dbd5f110. Accessed: 14.01.2025 (in Russian)].
- Сапожников К.В., Сорокина И.В., Гусев А.В., и др. Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики. *Современная онкология*. 2023;25(1):115–22 [Sapozhnikov KV, Sorokina IV, Gusev AV, et al. Prevention of febrile neutropenia in oncological patients: real-world data. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):115–22 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.1.202138
- Литовкин А.В., Парфенов Ю.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В. Формы оказания паллиативной помощи лицам старшей возрастной группы с онкологией. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4:58 [Litovkin AV, Parfenov IuA, Parfenov SA, Sapozhnikov KV. Formy okazania palliativnoi pomoshchi litsam starshei vrozastnoi gruppy s onkologiei. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;4:58 (in Russian)].
- Ашоур А.З., Литовкин А.В., Белов В.Г., и др. Анализ медико-социальных потребностей онкологических пациентов старшей возрастной группы при оказании паллиативной помощи. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:335 [Ashour AZ, Litovkin VA, Belov VG, et al. Analysis of health and social needs of cancer patients of older age groups in palliative care. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;5:335 (in Russian)].
- Заплутанов В.А., Литовкин А.В., Белов В.Г., и др. Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с онкологической патологией. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(2):25–8 [Zaplutanov VA, Litovkin AV, Belov VG, et al. Quality of life in elderly and senile cancer patients. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(2):25–8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received:

15.05.2025

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

Промежуточные результаты многоцентрового наблюдательного клинического исследования стратегий лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы в России

И.В. Поддубная^{✉1}, В.В. Птушкин^{1–4} от лица группы исследователей

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить показатели выживаемости у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой (ХЛЛ/МЛЛ) в рутинной клинической практике в России, а также проанализировать влияние клинических и демографических факторов на выбор терапии и исходы лечения.

Материалы и методы. Наблюдательное исследование стратегий лечения ХЛЛ/МЛЛ проводится в 34 центрах в России с 2021 г. по настоящее время. Оценка эффективности основана на показателях выживаемости, клинических характеристиках и терапевтических подходах. Статистический анализ основан на описательных методах и кривых Каплана–Мейера для показателей выживаемости. Для анализа влияния различных факторов на выживаемость без прогрессирования (ВБП) использовали модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. На момент промежуточного анализа с 2021 по 2024 г. в исследование включены 2094 пациента. Преобладающую часть выборки составили пациенты мужского пола (54,11%) в возрасте ≥ 65 лет (59,8%). У большей части пациентов (77,94%) функциональный статус по шкале ECOG соответствовал 0–1 баллу. При оценке молекулярно-генетических нарушений наиболее часто выявлялись дикие типы *TP53* (86,43%) и *IGHV* (69,27%). Согласно анализу данных о терапии заболевания наиболее часто назначались комбинации FCR (22,32%) и RB (18,67%). На более поздних этапах лечения возрастала доля назначения таргетных препаратов. Общая выживаемость у 1654 пациентов с доступной датой начала лечения сохранялась на высоком уровне на протяжении 10 лет наблюдения и составляла 93,88% к 10-му году. ВБП оценивалась для всех пациентов, включая ретроспективные данные. Отдельно ВБП оценивалась для 1, 2-й и последующих линий в зависимости от вида терапии. У всех пациентов, получавших 1-ю линию, независимо от типа терапии и наличия мутации *TP53/IGHV* ВБП через 5 лет составляла 76,93%. У пациентов, получавших 3, 4-ю и последующие линии терапии, ВБП в группе таргетной терапии оказалась значимо выше, чем в группе иммунохимиотерапии ($p=0,001$ и $0,009$ соответственно). Согласно модели Кокса у пациентов, получавших 1-ю линию терапии, показана значимая ассоциация снижения риска прогрессирования с мужским полом (отношение рисков – ОР 0,52, 95% доверительный интервал – ДИ 0,33–0,82; $p<0,005$). Наблюдалась тенденция ассоциации мутации *TP53* с высоким риском прогрессирования (ОР 2,02, 95% ДИ 0,91–4,51; $p=0,084$), но статистическая значимость не достигнута. У пациентов, получавших 3, 4-ю и последующие линии терапии, таргетная терапия оказалась статистически значимо связана с меньшим риском прогрессирования (ОР 0,16, 95% ДИ 0,05–0,53; $p=0,002$ и ОР 0,27, 95% ДИ 0,10–0,75; $p=0,012$ соответственно).

Заключение. По результатам промежуточного анализа при в целом благоприятной динамике ВБП отдельные подгруппы пациентов демонстрировали менее благоприятный прогноз, в частности, при наличии мутации *TP53*. У пациентов, получавших 3, 4-ю и последующие линии терапии, таргетная терапия оказалась статистически значимо связана с меньшим риском прогрессирования заболевания. Полученные результаты подтверждают данные о высокой эффективности таргетной терапии в лечении ХЛЛ/МЛЛ, особенно у пациентов с агрессивным течением заболевания и неблагоприятными прогностическими факторами.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, выживаемость, таргетная терапия, иммунохимиотерапия, мутация *TP53*, мутация *IGHV*

Для цитирования: Поддубная И.В., Птушкин В.В. от лица группы исследователей. Промежуточные результаты многоцентрового наблюдательного клинического исследования стратегий лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы в России. Современная Онкология. 2025;27(2):72–79. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203332

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. E-mail: ivprectorat@inbox.ru

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), проф. каф. гематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». SPIN-код: 8645-7188

[✉]Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Vadim V. Ptushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. ORCID: 0000-0002-9368-6050

Interim results of an multicenter observational clinical study on treatment strategies for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in Russia

Irina V. Poddubnaya^{✉1}, Vadim V. Ptushkin¹⁻⁴ on behalf of the research team

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the survival rates in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) in routine clinical practice in Russia and to analyze the impact of clinical and demographic factors on therapy selection and treatment outcomes.

Materials and methods. An observational study of CLL/SLL treatment strategies has been conducted in 34 centers in Russia from 2021 to the present. Effectiveness was assessed based on survival rates, clinical characteristics, and therapeutic approaches. Statistical analysis included descriptive methods and Kaplan–Meier curves for survival outcomes. Cox proportional hazards models were used to assess the influence of various factors on progression-free survival (PFS).

Results. As of the interim analysis (2021–2024), a total of 2,094 patients were included in the study. The majority of the cohort consisted of male patients (54.11%) aged ≥ 65 years (59.8%). Most patients (77.94%) had a favorable performance status of 0–1 according to the ECOG scale. Among molecular-genetic alterations, wild-type *TP53* (86.43%) and *IGHV* (69.27%) were most commonly observed. According to the analysis of treatment data, the most frequently prescribed combinations were FCR (22.32%) and RB (18.67%). In later treatment lines, the proportion of targeted therapies increased. Overall survival among 1654 patients with known treatment start date remained high throughout 10 years of follow-up, and was 93.88% by year 10. Progression-free survival (PFS) was assessed for all patients receiving first-line therapy, including retrospective data. PFS was assessed separately for the second and subsequent lines by type of therapy. PFS among patients who received first-line therapy, regardless of the type of chemotherapy and the presence of *TP53/IGHV* mutation after 5 years was 76.93%. PFS in the targeted therapy group in patients who received the third, fourth and subsequent lines of therapy was significantly higher than in the immunochemotherapy group ($p=0.001$ and 0.009 respectively). According to the Cox model, among patients who received first-line therapy, a significant association of a reduced risk of progression with male gender was shown (HR 0.52, 95% CI 0.33–0.82; $p<0.005$). There was a trend towards an association of *TP53* mutation with a high risk of progression (HR 2.02, 95% CI 0.91–4.51; $p=0.084$), but statistical significance was not achieved. In patients who received the third, fourth and subsequent lines of therapy, targeted therapy was significantly associated with a lower risk of progression (HR 0.16, 95% CI 0.05–0.53; $p=0.002$ and HR 0.27, 95% CI 0.10–0.75; $p=0.012$, respectively).

Conclusion. The interim analysis showed generally favorable PFS dynamics, but some subgroups of patients, e.g., those with *TP53* mutation, demonstrated a less favorable prognosis. Targeted therapy was significantly associated with a lower risk of disease progression among patients receiving third, fourth, and subsequent lines of therapy. The obtained results confirm the data on the high efficiency of targeted therapy in the treatment of CLL/SLL, especially in patients with an aggressive course of the disease and unfavorable prognostic factors.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma, survival, targeted therapy, chemoimmunotherapy, *TP53* mutation, *IGHV* mutation

For citation: Poddubnaya IV, Ptushkin VV on behalf of the research team. Interim results of an multicenter observational clinical study on treatment strategies for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(2):72–79.

DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203332

Введение

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ) представляют собой биологически единую нозологическую форму В-клеточных опухолей, отличающуюся степенью вовлечения периферической крови. ХЛЛ/МЛЛ – это вялотекущее злокачественное заболевание, характеризующееся повышенной продукцией зрелых, но нефункциональных В-лимфоцитов.

С эпидемиологической точки зрения ХЛЛ является наиболее распространенным лейкозом у взрослых. По данным европейских стран, заболеваемость достигает 5 случаев на 100 тыс. человек в год, а у лиц старше 70 лет превышает 20 случаев на 100 тыс. человек в год. Медиана возраста при постановке диагноза в Европе составляет 69 лет [1–4].

В России ХЛЛ встречается несколько реже: в 2017 г. показатель заболеваемости достигал 2,95 случая на 100 тыс. человек, а медиана возраста на момент установления диагноза составляла 68 лет [5].

В мире ежегодно регистрируется около 191 тыс. новых случаев ХЛЛ/МЛЛ и фиксируется порядка 61 тыс. смертей, связанных с этим заболеванием. ХЛЛ имеет немного более высокую заболеваемость среди мужского населения, чем среди женского (1,3:1 и 1,7:1). Однако некоторые исследования показали, что у женщин заболевание может протекать в более агрессивной форме, чем у мужчин [6–8].

Лечение ХЛЛ требует индивидуального подхода, основанного на клинической картине и биологических особенностях заболевания. Современные терапевтические подходы включают применение биологических агентов, таких как ибрутиниб, акабрутиниб, занубрутиниб и венетоклак, особенно у пациентов с неблагоприятными генетическими особенностями (например, *del(17p)* или *TP53*-мутациями) [9]. Традиционные химиотерапевтические режимы – например FCR (комбинация флударабина, циклофосфамида и ритуксимаба) или RB (комбинация ритуксимаба и бортезомида) – могут обеспечить длительную ремиссию, особенно у молодых пациентов с мутацией генов вариабельного региона иммуноглобулинов (*IGHV*), но часто сопряжены с высокой токсичностью и риском развития вторичных злокачественных опухолей [10, 11].

В настоящее время выделяется четыре ключевых прогностических фактора, влияющих на прогноз ХЛЛ: мутационный статус *IGHV* и *TP53*, клиническая стадия заболевания, возраст пациента [12]. Неблагоприятными факторами являются немутированный *IGHV*, продвинутая стадия заболевания, пожилой возраст и наличие мутации *TP53*, что требует перехода к таргетным препаратам, таким как ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб, акабрутиниб, занубрутиниб) [9] и ингибитор антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (венетоклак), чтобы улучшить клинический исход [13].

Цель исследования – оценить показатели выживаемости у пациентов с ХЛЛ/МЛЛ в рутинной клинической практике в России, а также проанализировать влияние клинических и демографических факторов на выбор терапии и исходы лечения.

Материалы и методы

Популяция исследования

Критерии включения предусматривали наличие подтвержденного диагноза ХЛЛ/МЛЛ, возраст от 18 лет и способность подписать информированное согласие. На момент включения некоторые пациенты могли находиться на стадии заболевания, при которой применяется выжидательная тактика (watch and wait).

Методология исследования

Исследование сочетало в себе как проспективный, так и ретроспективный сбор данных. На ретроспективном этапе в момент включения пациента в исследование в базу вносились все имеющиеся сведения из медицинской документации до даты подписания информированного согласия.

Проспективная часть включала 5 плановых визитов: исходный (подписание согласия и сбор исходных данных), промежуточные (каждые 6 мес при терапии и 12 мес – при выжидательной тактике) и завершающий через 24 мес.

Общая схема исследования предусматривает участие около 6 тыс. пациентов из 40 исследовательских центров в Российской Федерации. На момент проведения промежуточного анализа в исследование включены 2094 пациента из 34 центров с 2021 по 2024 г., что позволило получить первые данные о демографических и клинических характеристиках, а также о тактиках ведения и результатах лечения в реальной клинической практике.

Оценка эффективности

В качестве **первичной точки** выбраны сбор и анализ ключевых данных, потенциально влияющих на течение заболевания и выбор лечения: возраст, пол, дата постановки диагноза ХЛЛ/МЛЛ, сопутствующие заболевания, статус по шкале ECOG (0–I или $\geq$ 2), стадия по Rai (0–IV), а также результаты цитогенетических исследований, включая мутационный статус *TP53* и *IGHV*, наличие комплексного кариотипа, трисомию хромосомы 12 и статус *del13q*, *del(13q)*, *del(11c)*, *del(17p)*.

Вторичные конечные точки – оценка методов лечения (как предшествующих, так и текущих схем лекарственной терапии), сопутствующая терапия, продолжительность госпитализаций. Дополнительно анализировались основные результаты лечения, в том числе определение рецидивирующего или рефрактерного течения. Показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) рассчитывался для пациентов, получавших 1-ю линию терапии от начала лечения до момента прогрессирования заболевания, смерти по любой причине или прекращения участия в исследовании. Отдельно ВБП оценивалась для каждой последующей линии терапии в зависимости от вида (таргетная и иммунохимиотерапия – ИХТ). Общая выживаемость (ОВ) определялась от начала лечения до смерти по любой причине.

Оценка безопасности

В связи с неинтервенционным характером исследования сведения о профиле безопасности получены из вторичных источников (медицинских записей), но не анализировались в промежуточном отчете.

Статистические методы

Методы статистического анализа базировались преимущественно на эпидемиологических методах. Демографические и клинические параметры обобщались с помощью частот и процентов для качественных переменных, при этом для процентных значений указывались 95% доверительные интервалы (ДИ). Количественные данные описывались посредством

среднего значения, стандартного отклонения (SD), медианы, минимального и максимального значений, а также межквартильного интервала (Q1–Q3) и 95% ДИ.

Показатели ВБП и ОВ оценивались путем расчета медианного времени до наступления события и 95% ДИ, а также визуализированы в виде кривых Каплана–Мейера с ДИ, рассчитанными по методу Гринвуда. Все конечные точки анализировались в общей популяции исследования, а также в подгруппах, сформированных на основании мутационного статуса *TP53* (дикий тип, мутация) и *IGHV* (дикий тип, мутация), возраста ($\leq$ 65 или $\geq$ 65 лет), пола (мужской или женский), статуса по ECOG (0–I или $\geq$ 2) и стадии заболевания по Rai (0, I–II, III–IV).

Результаты

Демографические характеристики пациентов

В промежуточный анализ вошли данные 2094 пациентов. В исследуемой популяции незначительно преобладали пациенты мужского пола: 45,89% (961 пациентка) составляли женщины и 54,11% (1133 пациента) – мужчины. Данные о возрасте являлись доступными для 2085 пациентов. Средний возраст составлял 66,29 года (95% ДИ [65,88–66,71]); при этом 40,2% пациентов – моложе 65 лет, а 59,8% пациентов – в возрасте 65 лет и старше. Похожие пропорции наблюдались и при оценке возраста на момент постановки диагноза (среднее значение – 61,33 года). Оценку сопутствующих заболеваний проводили с помощью Cumulative Illness Rating Scale (CIRS). Средний балл по системе CIRS составлял 6,02 (95% ДИ [5,62–6,41]), что свидетельствовало о достаточно высоком уровне коморбидности в исследуемой выборке.

Сопутствующие заболевания классифицированы согласно предпочтительным терминам (preferred term – PT) по классам систем органов (system organ class – SOC) в соответствии с медицинским словарем регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Наиболее часто встречавшимися сопутствующими заболеваниями по категориям SOC стали «Нарушения со стороны сердца» (39,26%), «Желудочно-кишечные нарушения» (12,7%) и «Нарушения метаболизма и питания» (12,13%); табл. 1.

Среди 2094 включенных в исследование пациентов состояние по шкале ECOG оценено у 1351: баллы 0–1 по шкале ECOG зарегистрированы у 77,94% (1053 пациента), тогда как у 21,17% (286 пациентов) отмечено $\geq$ 2 баллов; для оставшейся части пациентов данные о функциональном статусе оказались недоступными или оценка общего состояния по шкале ECOG не проводилась.

Анализ по системе стадирования Rai проводился для 295 пациентов из 2094: 12,20% находились на стадии 0 (36 пациентов); 60,68% – на стадиях I–II (179 пациентов), а 27,12% – на стадиях III–IV (80 пациентов); при этом у значительной доли пациентов сведения о стадии по системе Rai отсутствовали.

При оценке молекулярно-генетических и цитогенетических нарушений у 13,57% (122 пациента) выявлена мутация гена *TP53*, в то время как у 86,43% (777 пациентов) обнаружен дикий тип. Мутация гена *IGHV* выявлена у 30,73% (193 пациента), а дикий тип – у 69,27% (435 пациентов). Остальные аномалии определялись реже: комплексный кариотип – у 76 (13,77%) пациентов, делеция хромосомы 13q – у 178 (32,48%) пациентов, делеция хромосомы 11c – у 111 (20,79%) пациентов, делеция хромосомы 17p – у 128 (17,61%) пациентов и трисомия хромосомы 12 – у 41 (8,67%) пациента. Полученные данные отражают невысокую частоту тестирования указанных показателей в реальной клинической практике.

Терапия ХЛЛ/МЛЛ

На момент анализа на 1-й линии терапии находились 51% пациентов (1068 из 2094), на 2-й линии – 18,19% (381 из 2094), на 3-й – 7,4% (155 из 2094), а на 4-й и последующих линиях – 5,35% (112 из 2094). На этапе наблюдения без активного лечения в рамках стратегии watch and wait находились 17,86% пациентов (374 из 2094), по 4 (0,19%) пациентам не имелось доступных данных.

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов и сопутствующие заболевания (N=2094)
Table 1. Patient demographics and comorbidities (N=2094)

Характеристика	n/N (% по группе)
Пол	
Женщины	961/2094 (45,89)
Мужчины	1133/2094 (54,11)
Возраст	
Среднее значение [95% ДИ]	66,29 [65,88–66,71]
<65	839/2085 (40,2)
≥65	1246/2085 (59,8)
Возраст на момент постановки диагноза	
Среднее значение [95% ДИ]	61,33 [65,88–66,71]
<65	835/2079 (40,2)
≥65	1244/2079 (59,8)
Сопутствующие заболевания	
CIRS, среднее значение [95% ДИ]	6,02 [5,62–6,41]
SOC Нарушения со стороны сердца	822/2094 (39,26)
РТ Фибрилляция предсердий	62/2094 (2,96)
РТ Эпизод желудочковой аритмии	2/2094 (0,10)
SOC Желудочно-кишечные нарушения	266/2094 (12,7)
SOC Нарушения метаболизма и питания	254/2094 (12,13)
SOC Нарушения со стороны сосудов	250/2094 (11,94)
РТ Артериальная гипертензия	97/2094 (4,63)
SOC Инфекции и инвазии	179/2094 (8,55)
SOC Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	154/2094 (7,35)

Примечание: n – число пациентов с исследуемой характеристикой, N – общее число пациентов.

Согласно анализу данных о терапии заболевания наиболее часто применялась схема FCR – у 709 (22,3%) пациентов. Второе место по частоте назначений занимала схема RB – у 593 (18,67%) пациентов.

Анализ клинических исходов проводился по всем линиям терапии в совокупности. Зарегистрировано 45 летальных исходов по любым причинам. Все летальные исходы регистрировались исключительно у пациентов в возрасте старше 65 лет. Детализированные характеристики исходов терапии, включая частоту стабилизации заболевания, частичной и полной ремиссии в зависимости от клинко-демографических и молекулярно-генетических факторов, будут представлены в дальнейших публикациях по завершении исследования.

Общая выживаемость

В начале исследования под наблюдением находились 1654 пациента, для которых была известна дата начала терапии. На первом году зафиксирован 21 летальный исход и 1-летняя ОБ составила 98,25%. Пятилетняя ОБ достигала 94,80%, а 10-летняя – 93,88% (рис. 1).

На момент проведения промежуточного анализа данные о возрасте являлись доступными для 1647 пациентов. У пациентов младше 65 лет (n=653) 5-летняя ОБ составила 96,09%, а к 10-му году снизилась до 96,09%. В возрастной группе ≥65 лет (n=994) 5-летняя ОБ достигала 94,00%, а 10-летняя – 92,73%.

Среди женщин (n=745) 5-летняя ОБ составляла 94,88%, а 10-летняя – 93,93%. У мужчин (n=909) эти значения являлись сопоставимыми: 94,66 и 93,81% соответственно, что указывает на отсутствие значимого гендерного различия для показателя ОБ.

Среди пациентов с мутацией TP53 (n=114) 5-летняя ОБ составляла 94,59%. У пациентов без мутации TP53

Рис. 1. ОБ пациентов с ХЛЛ/МЛЛ (N=1654).
Fig. 1. OS of CLL/SLL patients (N=1654).

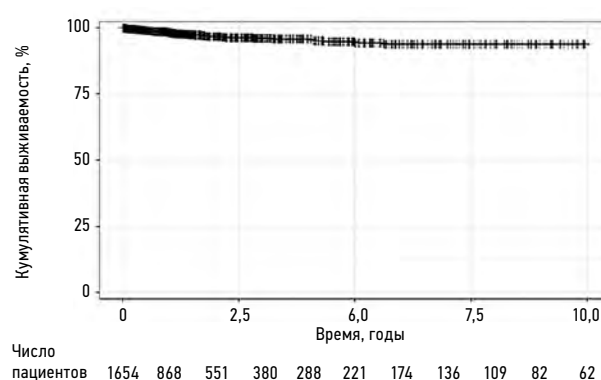
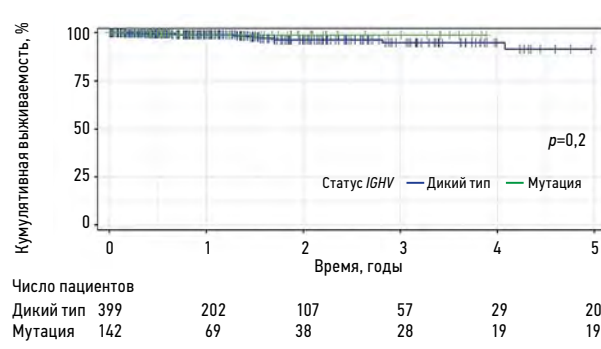


Рис. 2. ОБ пациентов с ХЛЛ/МЛЛ с различным статусом мутации TP53 (N=771).
Fig. 2. OS of CLL/SLL patients with different TP53 mutation status (N=771).



Рис. 3. ОБ пациентов с ХЛЛ/МЛЛ с различным статусом мутации IGHV (N=541).
Fig. 3. OS of CLL/SLL patients with different IGHV mutation status (N=541).



(n=657) – 95,46% (рис. 2). В группе с мутацией IGHV (n=142) 5-летняя ОБ составляла 98,81%, тогда как при диком типе IGHV (n=399) – 91,53% (рис. 3).

У пациентов с баллами 0–1 по шкале ECOG (n=814) 5-летняя ОБ составила 95,77%, а при ECOG ≥2 (n=266) – 92,18%, что указывает на связь между функциональным статусом и выживаемостью. При стадиях Rai 0 (n=9), I–II (n=152) и III–IV (n=76) 5-летняя ОБ составила соответственно 100, 95,02 и 94,69%. Данные ОБ со стратификацией по статусу мутации генов TP53, IGHV, статусу ECOG и стадиям Rai будут пересмотрены в финальном анализе на достаточном количестве данных.

Выживаемость без прогрессирования

ВБП оценивалась для всех пациентов, включая ретроспективные данные. Отдельно ВБП оценивалась для каждой линии терапии в зависимости от вида (таргетная и ИХТ). Такой подход обусловлен тем, что один и тот же пациент мог получать

Рис. 4. ВБП у пациентов с ХЛЛ/МЛЛ, получавших 1-ю линию терапии (включая ретроспективные данные; N=1294).
Fig. 4. PFS in CLL/SLL patients receiving the first-line therapy (including retrospective data; N=1294).

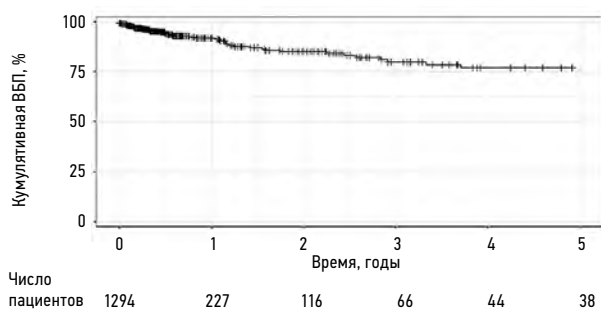


Рис. 5. ВБП у пациентов с ХЛЛ/МЛЛ, получавших 1-ю линию терапии, с различным статусом мутации TP53 (включая ретроспективные данные; N=620).
Fig. 5. PFS in CLL/SLL patients receiving the first-line therapy with different TP53 mutation status (including retrospective data; N=620).

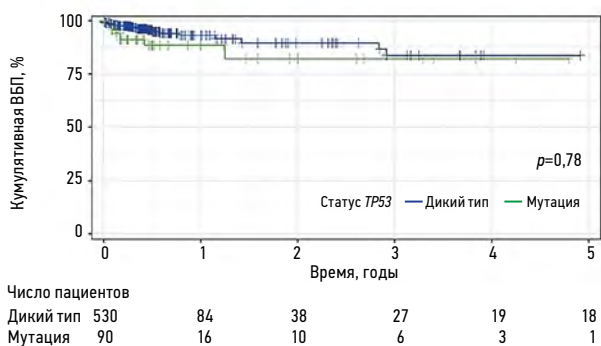


Рис. 6. ВБП у пациентов с ХЛЛ/МЛЛ, получавших 1-ю линию терапии, с различным статусом мутации IGHV (включая ретроспективные данные; N=704).
Fig. 6. PFS in CLL/SLL patients receiving the first-line therapy with different IGHV mutation status (including retrospective data; N=704).

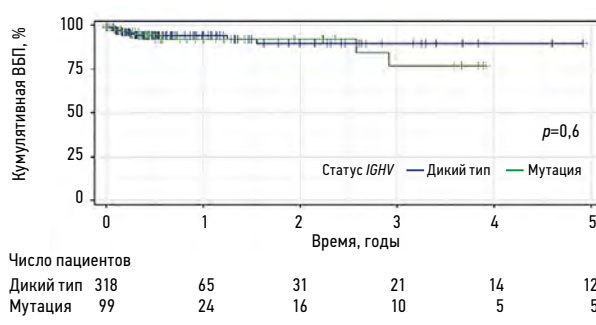
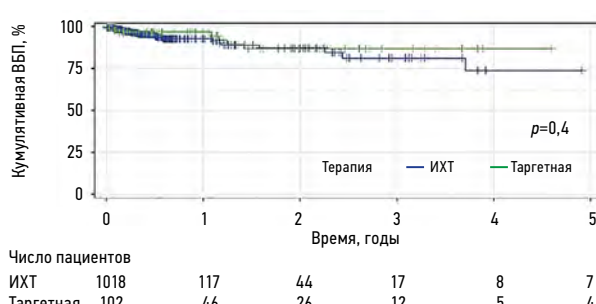


Рис. 7. ВБП у пациентов с ХЛЛ/МЛЛ, получавших 1-ю линию терапии в группах таргетной и ИХТ (включая ретроспективные данные; N=1120).
Fig. 7. PFS in CLL/SLL patients receiving the first-line therapy in the targeted and ICT groups (including retrospective data; N=1120).



несколько последовательно назначенных линий лечения в ходе наблюдения и переживать более одного эпизода прогрессирования заболевания.

К концу первого года лечения у пациентов, получавших 1-ю линию терапии, ВБП составила 91,86%, а к 5-му году – 76,93%. Совокупный риск прогрессирования увеличился с 8,48% на 1 год лечения до 26,12% – через 5 лет. Таким образом, риск развития прогрессии неуклонно возрастал с течением времени (рис. 4).

Данные о молекулярно-генетических маркерах – статусе TP53 – оказались доступны для 42,93%, статусе IGHV – для 29,99% общего числа включенных пациентов. Среди пациентов с мутацией TP53, получавших терапию 1-й линии (n=90 на момент начала исследования), особенно резкое снижение ВБП отмечалось после первого года (1-летняя ВБП – 88,48%; n=16), что свидетельствует о более агрессивном течении заболевания, а к 5-му году ВБП составляла 82,16%. У пациентов с диким типом TP53 (n=530 на начало исследования) отмечалась более высокая ВБП через 1 год (93,23%), однако к 5-му году ВБП составляла 83,73% и незначительно отличалась от показателей в группе с мутацией TP53 (p=0,078); рис. 5.

У пациентов с мутацией IGHV, получавших терапию 1-й линии (99 пациентов на момент начала исследования) 1-летняя ВБП составляла 92,10%, 5-летняя – 76,75%. У лиц с диким типом IGHV (n=318 на момент начала исследования) 1-летняя ВБП составляла 94,16%, 5-летняя ВБП достигала 89,62%; p=0,6 (рис. 6).

В группе пациентов, получавших 1-ю линию терапии ИХТ-препаратами (n=1018), 1-летняя ВБП составляла 92,79%, а в группе таргетной терапии (n=102) – 96,77%. К 5-му году наблюдения ВБП снизилась до 73,85% в группе ИХТ, а при лечении таргетными препаратами составила 86,84% при (p=0,4); рис. 7.

Поскольку каждая последующая линия, как правило, назначается пациентам с более агрессивным течением заболевания

или неблагоприятным прогностическим профилем, ВБП оценивалась отдельно в зависимости от вида (таргетная и ИХТ) для каждой последующей линии терапии.

ВБП у пациентов, получавших ИХТ во 2-й линии, через 1 год составляла 89,95%, через 5 лет – 39,63%. В группе таргетной терапии ВБП через 1 год достигала 93,26%, через 5 лет – 67,95% (p=0,5).

У пациентов, получавших 3, 4-ю и последующие линии терапии, ВБП в группе таргетной терапии оказалась значимо выше, чем в группе ИХТ.

У пациентов, получавших 3-ю линию ИХТ, ВБП через 1 год наблюдения составляла 57,94%, а ВБП через 5 лет не могла быть оценена ввиду отсутствия данных. В группе таргетной терапии она составила 94,04% и оставалась на уровне 57,5% через 5 лет наблюдения (p=0,001).

У пациентов, получавших 4-ю и последующие линии ИХТ, ВБП через 1 год составляла 77,06%, через 2 года – 38,53%, 5-летнюю ВБП не оценивали в связи с отсутствием данных. В группе таргетной терапии через 1 год ВБП составляла 87,85%, через 2 года – 75,7% и оставалась на уровне 58,47% через 5 лет наблюдения (p=0,009); рис. 8.

ВБП также оценивали для всех пациентов, получавших 1-ю и последующие линии терапии, в зависимости от возраста, пола, статуса ECOG, Rai и вариантов лечения. Оценка ВБП у всех пациентов на всех линиях терапии показала, что у пациентов младше 65 лет (839 пациентов) через 1 год ВБП составляла 91,64%, через 5 лет – 67,89%; у пациентов в возрасте 65 лет и старше (1246 пациентов) показатель ВБП через 1 год составлял 88,20% и через 5 лет – 67,38%. При стратификации по гендерному признаку у женщин (961 пациентка) через 1 год ВБП составляла 55,51, а у мужчин (1133 пациента) – 90,59%. Пятилетняя ВБП у женщин оказалась несколько выше (69,75%), чем у мужчин (64,98%).

Через 1 год ВБП у пациентов с баллами 0–1 по шкале ECOG (1046 пациентов) составляла 91,81%, у пациентов с баллами

≥ 2 (334 пациента) – 87,77%. Через 5 лет у пациентов с баллами 0–1 и ≥ 2 по шкале ECOG ВБП практически не различалась: 73,13 и 74,57% соответственно. У пациентов со стадией 0 по Rai (12 пациентов) ВБП через 1 год составляла 100%, ко 2-му году снижалась до 55,56% (вероятно, из-за малой численности группы), на 5 лет оценка не представлялась возможной ввиду отсутствия данных. При стадиях I–II (206 пациентов) через 1 год ВБП составляла 94,04%, 5-летняя – 85,10%. У пациентов со стадиями III–IV (124 пациента) ВБП через 1 год составляла 88,08%, к 5 годам – 63,40%.

В промежуточном анализе данные о ВБП со стратификацией по типам таргетной терапии представлены на максимально возможный для оценки период. Трехлетняя ВБП у пациентов 1-й линии терапии, получавших схемы, включающие венетоклак в комбинации с ибрутинибом, составляла 90%, венетоклак в монотерапии – 100%. Высокие показатели 3-летней ВБП отмечены при назначении ингибиторов тирозинкиназы Брутона, включая ибрутиниб – 89,17% и акалабрутиниб – 75,52%. На 2-й линии терапии 3-летняя ВБП при применении акалабрутиниба составляла 100%, комбинации ибрутиниба с венетоклаком – 100%. Трехлетняя ВБП при монотерапии ибрутинибом и венетоклаком составляла 81,0 и 70,8% соответственно. На 3-й линии терапии 3-летняя ВБП в группе акалабрутиниба составляла 100%, в группе ибрутиниба – 81,28%. Для комбинации ибрутиниба с венетоклаком 2-летняя ВБП составила 68,57%, при применении венетоклака в монорежиме достигнута 2-летняя ВБП на уровне 92,31%. На 4-й и последующих линиях терапии 3-летняя ВБП в группе пациентов, получавших венетоклак, составляла 91,67%, в группе комбинации ибрутиниба с венетоклаком – 80,00%, а акалабрутиниба в монотерапии – 88,89%. При монотерапии ибрутинибом 3-летняя ВБП составляла 51,73%. На момент проведения промежуточного анализа невозможно

оценить и как-либо интерпретировать полученные результаты в связи с недостаточным объемом доступных данных.

В анализе Кокса фактором, оказывающим статистически значимое влияние на ВБП и ассоциировавшимся со снижением риска прогрессирования заболевания для пациентов, получавших 1-ю линию терапии, являлся мужской пол (отношение рисков – ОР 0,52, 95% ДИ 0,33–0,82; $p < 0,005$); табл. 2.

Не наблюдалось статистически значимой связи с риском прогрессирования заболевания в зависимости от возраста ≥ 65 лет (ОР 1,21, 95% ДИ 0,76–1,91; $p = 0,419$) и функционального статуса: у пациентов с ECOG ≥ 2 (ОР 1,06, 95% ДИ 0,57–1,99; $p = 0,846$). Мутация *IGHV* также не связана с повышением риска прогрессирования (ОР 1,23, 95% ДИ 0,51–2,94; $p = 0,649$). Наблюдалась тенденция ассоциации мутации *TP53* с высоким риском прогрессирования (ОР 2,02, 95% ДИ 0,91–4,51; $p = 0,084$), но статистическая значимость не достигнута (см. табл. 2).

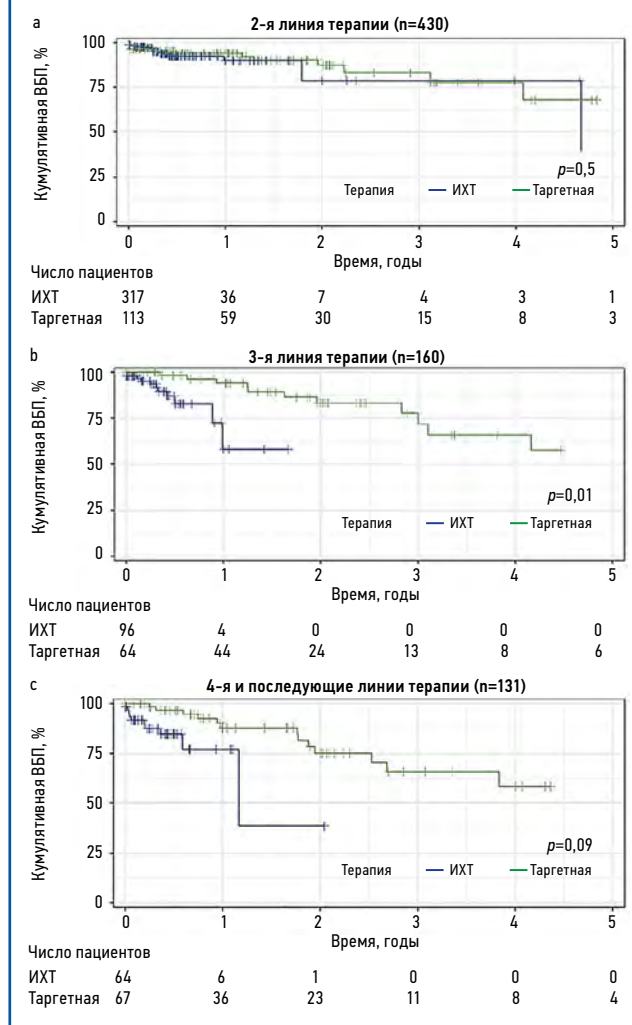
Хотя таргетная терапия связана с меньшим риском прогрессирования в сравнении с ИХТ, результат не достигал статистической значимости у пациентов, получавших 1 и 2-ю линии терапии. У пациентов, получавших 3, 4-ю и последующие линии терапии, таргетная терапия оказалась статистически значимо связана с меньшим риском прогрессирования (ОР 0,16, 95% ДИ 0,05–0,53; $p = 0,002$ и ОР 0,27, 95% ДИ 0,10–0,75; $p = 0,012$ соответственно); см. табл. 2.

Обсуждение

В исследуемой популяции незначительно преобладали пациенты мужского пола, средний возраст включенных пациентов составил 66,29 года, что согласуется с литературными данными о распространенности и группах риска ХЛЛ/МЛЛ [6–8]. Данные оценки функционального статуса по шкале ECOG оказались доступны для большинства включенных пациентов, 77,94% имели благоприятный функциональный статус

Рис. 8. ВБП у пациентов с ХЛЛ/МЛЛ, получавших 2, 3, 4-ю и последующие линии терапии в группах таргетной и ИХТ (включая ретроспективные данные; N=721).

Fig. 8. PFS in CLL/SLL patients receiving the second, third, fourth and subsequent lines of therapy in the targeted and ICT groups (including retrospective data; N=721).



по шкале ECOG (0–1), в то время как данные по системе стадирования Rai оказались доступны только для 295 (14,1%) из 2094 пациентов; стадии I–II оценены у 60,68% (179 пациентов).

Среди молекулярно-генетических маркеров, по данным литературы, наиболее значимыми в контексте прогноза ХЛЛ считаются статус *IGHV* и мутация *TP53* [12]. В нашем исследовании мутация *TP53* выявлена у 13,57% протестированных пациентов (дикий тип – у 86,43%), мутация *IGHV* – у 30,73% протестированных пациентов (дикий тип – у 69,27%). При этом важно отметить, что для существенной части выборки соответствующие тесты не выполнялись, что указывает на неполный охват генетической диагностики.

Анализ характеристик пациентов, получавших терапию на разных этапах лечения, выявил закономерное нарастание тяжести клинического состояния с увеличением линии терапии. Наиболее многочисленной оказалась когорта, получавшая лечение в рамках 1-й линии (51%), тогда как доля пациентов на 2, 3, 4-й и последующих линиях составила 18,2, 7,4 и 5,4% соответственно. С увеличением линии терапии возрастала доля пациентов старшей возрастной группы (≥ 65 лет), с ухудшением функционального статуса ($\text{ECOG} \geq 2$), немутированным статусом *IGHV*, продвинутой стадией заболевания (Rai III–IV), а также наличием мутации *TP53*.

Показатели ОВ в исследуемой когорте оставались на высоком уровне. К 10-му году наблюдения ОВ составляла 93,88%, что сопоставимо с опубликованными данными о длительном

Таблица 2. Факторы, влияющие на ВБП: модель пропорциональных рисков Кокса
Table 2. Factors influencing PFS: Cox proportional hazards model

Фактор	ВБП	
	ОР [95% ДИ]	p
Пациенты, получавшие 1-ю линию терапии		
Возраст ≥ 65	1,21 [0,76–1,91]	0,419
Мужчины	0,52 [0,33–0,82]	0,005
ECOG ≥ 2	1,06 [0,57–1,99]	0,846
RAI I–II	0,32 [0,07–1,49]	0,145
RAI III–IV	0,50 [0,10–2,51]	0,402
Мутация <i>TP53</i>	2,02 [0,91–4,51]	0,084
Мутация <i>IGHV</i>	1,23 [0,51–2,94]	0,649
Таргетная терапия/ИХТ	0,72 [0,32–1,63]	0,430
Пациенты, получавшие 2-ю линию терапии		
Таргетная терапия/ИХТ	0,76 [0,34–1,67]	0,494
Пациенты, получавшие 3-ю линию терапии		
Таргетная терапия/ИХТ	0,16 [0,05–0,53]	0,002
Пациенты, получавшие 4+ линии терапии		
Таргетная терапия/ИХТ	0,27 [0,10–0,75]	0,012

течении ХЛЛ при современных подходах к лечению [6]. Более подробно влияние таких факторов, как возраст, пол, тип терапии и мутационный статус, на ОВ планируется описать по окончании исследования и получении всех данных.

ВБП оценивалась для каждой линии терапии, так как каждая линия отдельно у одного пациента рассматривалась как независимый эпизод наблюдения.

У всех пациентов, получавших 1-ю линию терапии, независимо от ее типа и наличия мутации *TP53/IGHV* ВБП через 5 лет составляла 76,93%, что согласуется с показателями, приводимыми в ряде исследований для отдельных групп пациентов (например, у пациентов, получавших терапию 1-й линии, с благоприятным прогностическим статусом) [14].

На этапе промежуточного анализа не обнаружено статистически значимых различий в 5-летней ВБП у пациентов с мутацией *IGHV*, получавших терапию 1-й линии (76,75%), в сравнении с диким типом (89,62%); $p=0,6$.

У пациентов с диким типом *TP53* отмечалась более высокая ВБП через 1 и 2 года наблюдения (93,23 и 89,61% соответственно), однако к 5-му году ВБП составляла 83,73% и незначительно отличалась от показателей в группе с мутацией *TP53*.

В группе пациентов, получавших 1-ю линию терапии ИХТ-препаратами, к 5-му году наблюдения ВБП снижалась до 73,85% в сравнении с ВБП 86,84% в группе лечения таргетными препаратами ($p=0,4$).

ВБП у пациентов, получавших терапию 2-й линии, к 5-му году наблюдения составляла 39,63% в группе ИХТ и 67,95% – в группе таргетной терапии, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,5$). У пациентов, получавших 3, 4-ю и последующие линии терапии, ВБП в группе таргетной терапии оказалась значимо выше, чем в группе ИХТ ($p=0,001$ и $0,009$ соответственно), что согласуется с данными о высокой эффективности таргетных препаратов у пациентов с более агрессивным течением заболевания или неблагоприятным прогностическим профилем.

По результатам оценки рисков на модели Кокса у пациентов, получавших 1-ю линию терапии, показана значимая ассоциация снижения риска прогрессирования с мужским полом, что согласуется с опубликованными данными о более агрессивном течении ХЛЛ у женщин [6–8].

Следует отметить, что ряд ожидаемо неблагоприятных факторов, таких как пожилой возраст (≥ 65 лет), высокий функциональный статус по шкале ECOG (≥ 2), мутации *IGHV* и *TP53*, не продемонстрировали статистически значимой связи

с риском прогрессирования заболевания. В частности, наличие мутации *TP53* демонстрировало тенденцию к ухудшению прогноза, однако не достигало уровня значимости. Это может быть связано с ограниченным числом событий.

Для более точных и окончательных выводов потребуются продолжение исследования и анализ полного объема данных.

На текущем этапе исследования данные по ОВ и ВБП не позволяют сделать окончательные выводы о различиях между группами терапии. При этом, учитывая ретроспективный характер исследования, интерпретация данных по ОВ и ВБП требует осторожности и дальнейшего анализа.

По завершении исследования после получения полных данных по выживаемости планируется представить результаты данного анализа отдельно.

Заключение

Таким образом, даже при в целом благоприятной динамике ВБП отдельные подгруппы пациентов демонстрировали менее благоприятный прогноз, в частности, при наличии мутации *TP53*. У пациентов, получавших 3, 4-ю и последующие линии терапии, таргетная терапия статистически значимо связана с меньшим риском прогрессирования заболевания. Полученные результаты подтверждают данные о высокой эффективности таргетной терапии в тактике лечения ХЛЛ/МЛЛ, особенно у пациентов с агрессивным течением заболевания и неблагоприятными прогностическими факторами.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании «АстраЗенека».

Disclosure of conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company AstraZeneca.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «АстраЗенека». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of the company AstraZeneca. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и национального стандарта «Надлежащая клиническая практика». Одобрение протокола исследования получено на заседании Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований 08.10.2021, протокол №15.

Compliance with the principles of ethics. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of Declaration of Helsinki and the national standard "Good Clinical Practice". The study was approved at the Independent Interdisciplinary Committee for Ethical Evaluation of Clinical Studies meeting dated 08.10.2021 (extract № 15).

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood*. 2006;107(1):265–76.
- Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol*. 2008;81(4):253–8.
- Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol*. 2007;139(5):809–19.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43–66.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018 [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost i smertnost). Moscow, 2018 (in Russian)].
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30.
- Hernández JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer*. 1995;75(S1):381–94.
- Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684–92.
- Cramer P, Tausch E, Von Tresckow J, et al. Durable remissions following combined targeted therapy in patients with CLL harboring *TP53* deletions and/or mutations. *Blood*. 2021;138(19):1805–16.
- Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208–15.
- Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):928–42.
- An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779–90.
- Kittai AS, Huang Y, Miller S, et al. Outcomes of patients with Richter transformation who received no prior chemoimmunotherapy for their CLL. *Blood Cancer J*. 2025;15(1):23.
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2017;92(9):946–65.

Статья поступила в редакцию /

The article received:

14.05.2025

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

Мультимодальная преабилитация у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта при наличии раковой кахексии: результаты пилотного исследования

В.К. Лядов¹⁻³, Т.С. Болдырева³, А.Ю. Горшков⁴, Е.В. Зятенкова^{4,5}, М.Г. Чашин⁴

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Пациенты, готовящиеся к хирургическому лечению опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), часто страдают от проявлений кахексии и саркопении. Комплексная предоперационная подготовка («преабилитация») является новым потенциально эффективным подходом в ведении этой группы пациентов.

Цель. Оценить влияние мультимодальной преабилитации на ближайшие послеоперационные и функциональные результаты у пациентов со злокачественными новообразованиями ЖКТ, страдающих раковой кахексией.

Материалы и методы. В ходе проспективного когортного исследования собраны данные о 36 пациентах, оперированных по поводу опухолей ЖКТ с 2022 по 2023 г. на базе ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (Онкологический центр №1). Оценка саркопении и кахексии проводилась до операции с использованием современных международных консенсусных критериев. Пациенты проходили комплексную подготовку к хирургическому вмешательству, включавшую нутритивную и психологическую поддержку, лечебную физкультуру. По окончании преабилитации проводилась оценка функциональных результатов. Кроме того, оценивалась частота ранних послеоперационных осложнений в течение 30 дней после выполнения оперативного вмешательства по критериям Клавье-Диндо, 30- и 90-дневная летальность.

Результаты. После преабилитации у 24 (66,6%) пациентов наблюдалось статистически значимое снижение времени ходьбы на 400 м ($p=0,028$); 25 (69,4%) пациентов набрали от 0,5 до 6 кг массы тела ($p<0,001$).

Заключение. Комплексная дистанционная преабилитация является потенциальным способом улучшения функциональных и послеоперационных результатов у пациентов с кахексией, получающих лечение по поводу опухолей ЖКТ.

Ключевые слова: преабилитация, саркопения, опухоли желудочно-кишечного тракта, кахексия

Для цитирования: Лядов В.К., Болдырева Т.С., Горшков А.Ю., Зятенкова Е.В., Чашин М.Г. Мультимодальная преабилитация у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта при наличии раковой кахексии: результаты пилотного исследования. Современная Онкология. 2025;27(2):80–85. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203176

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Злокачественные опухоли органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляют собой важную медико-социальную проблему. В России в 2023 г. эти опухоли занимают 2–4-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний [1]. При локализованных и местно-распространенных

формах хирургия остается ключевым методом лечения опухолей ЖКТ, однако оперативное лечение сопровождается высоким риском послеоперационных осложнений и летальности [2, 3].

Одним из мощных факторов, оказывающих неблагоприятное влияние как на ближайшие, так и отдаленные результаты

Информация об авторах / Information about the authors

Лядов Владимир Константинович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд.-нием онкологии №4 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». E-mail: vlyadov@gmail.com; SPIN-код: 5385-7889

Болдырева Татьяна Сергеевна – врач-онколог отд.-ния онкологии №4 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». SPIN-код: 7597-3600

Горшков Александр Юрьевич – канд. мед. наук, рук. лаб. микроциркуляции и регионарного кровообращения ФГБОУ «НМИЦ ТПМ». SPIN-код: 6786-8438

Зятенкова Елена Витальевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, зав. отд.-нием предиктивной и интегративной медицины ФГБОУ «НМИЦ ТПМ», доц. каф. терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». SPIN-код: 4837-3152

Чашин Михаил Георгиевич – науч. сотр. лаб. микроциркуляции и регионарного кровообращения ФГБОУ «НМИЦ ТПМ». SPIN-код: 4511-5960

Vladimir K. Lyadov – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591

Tatyana S. Boldyreva – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0000-0003-4174-6637

Alexander Yu. Gorshkov – Cand. Sci. (Med.), National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. ORCID: 0000-0002-1423-214X

Elena V. Ziatenkova – Cand. Sci. (Med.), National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0002-7775-1393

Mikhail G. Chashchin – Res. Officer, National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. ORCID: 0000-0002-7775-1393

Multimodal prehabilitation in patients with gastrointestinal cancer and cachexia: results of pilot study

Vladimir K. Lyadov¹⁻³, Tatyana S. Boldyreva³, Alexander Yu. Gorshkov⁴, Elena V. Zyatenkova^{4,5}, Mikhail G. Chashchin⁴

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

³Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department», Moscow, Russia;

⁴National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

⁵Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Background. Patients undergoing surgical treatment for gastrointestinal tumors often suffer from symptoms of cachexia and sarcopenia. Preoperative preparation, or “prehabilitation”, is a potentially effective new approach to managing these patients.

Aim. To evaluate whether multimodal prehabilitation decreases postoperative complications and improves functional recovery in cachexic patients undergoing gastrointestinal cancer surgery, in comparison to usual clinical care.

Materials and methods. This prospective cohort study included data on 36 patients who underwent surgical treatment for gastrointestinal cancer from 2022 to 2023 at our cancer hospital. Sarcopenia and cachexia were assessed preoperatively using modern international consensus criteria. Patients participated in remote comprehensive prehabilitation program which encompassed nutritional and psychological support and supervised exercise. After prehabilitation functional results were assessed. Also, the 30-day postoperative complication rate measured according to the Clavien–Dindo criteria as well as 30-day and 90-day mortality.

Results. After prehabilitation, 24 (66.6%) patients showed a statistically significant decrease in 400 m walking time ($p=0.028$); 25 (69.4%) patients gained weight from 0.5 to 6 kg ($p<0.001$).

Conclusion. Multimodal remote prehabilitation can improve functional status in patients with gastrointestinal cancer and cachexia.

Keywords: prehabilitation, sarcopenia, gastrointestinal tumors, cachexia

For citation: Lyadov VK, Boldyreva TS, Gorshkov AY, Zyatenkova EV, Chashchin MG. Multimodal prehabilitation in patients with gastrointestinal cancer and cachexia: results of pilot study. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(2):80–85. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203176

лечения онкологических пациентов, является синдром раковой кахексии [4]. Диагностические критерии раковой кахексии опубликованы в 2011 г. Европейским сообществом по исследованию паллиативной помощи (European Palliative Care Research Collaborative – EPCRC) [5].

В соответствии с ними для диагностики кахексии достаточно наличия у пациента снижения массы тела на 5% и более за 6 мес либо меньшей потери массы тела при наличии саркопении или низкого индекса массы тела (ИМТ). При этом саркопении (истощение скелетной мускулатуры) является важнейшим компонентом синдрома [6, 7]. Согласно метаанализу, опубликованному в 2024 г. и включавшему более 137 тыс. пациентов (21,7% – с опухолями ЖКТ) [8], кахексия оказала негативное влияние на показатели общей выживаемости у онкологических больных как в общей выборке пациентов (отношение шансов 1,93, 95% доверительный интервал – ДИ 1,67–2,22), так и в подгрупповом анализе для указанных консенсусных критериев (отношение шансов 1,58, 95% ДИ 1,45–1,73).

Мультимодальная преабилитация является одним из возможных вариантов улучшения результатов лечения больных с опухолями ЖКТ благодаря коррекции ряда факторов неблагоприятного прогноза [9–12]. Так, в 2022 г. опубликован метаанализ, оценивающий результаты преабилитации перед плановыми онкологическими вмешательствами у пациентов со старческой астенией [13]. Авторами продемонстрировано снижение общего числа послеоперационных осложнений в группе преабилитации (относительный риск 0,83, 95% ДИ 0,73–0,94; $p=0,004$), тяжелых послеоперационных осложнений (относительный риск 0,62, 95% ДИ 0,43–0,90; $p=0,01$), а также снижение средней продолжительности койко-дня (средняя разница -1,36, 95% ДИ -2,38–0,35; $p=0,008$), однако не выявлено различий показателей 30- и 90-дневной летальности и числа повторных госпитализаций.

Цель исследования – изучить безопасность и эффективность дистанционной преабилитации у пациентов с опухолями ЖКТ, страдающих кахексией.

Материалы и методы

Характеристика пациентов

В проспективное исследование включены 36 пациентов, проходивших оперативное лечение по поводу опухолей ЖКТ в 2022–2023 гг. на базе онкологического отделения №4 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (ранее – ГБУЗ «ГКОБ №1»), которые после дообследования проходили комплексную предоперационную преабилитацию в рамках подготовки к оперативному вмешательству. В исследование включены пациенты старше 18 лет, подписавшие согласие на участие в исследовании, с гистологически подтвержденным раком желудка, статусом ECOG (0–2 балла), отсутствием отдаленных метастазов и наличием признаков кахексии по критериям EPCRC [5].

Основные демографические и клинические данные пациентов представлены в табл. 1.

Предоперационное обследование

Пациентам после установления диагноза проводилось стандартное предоперационное обследование согласно актуальным российским клиническим рекомендациям [14]. Для оценки значимости сопутствующей патологии использовался индекс коморбидности Чарлсон, который рассчитывался как сумма баллов, соответствующих тем или иным сопутствующим заболеваниям [15]. Оценка кахексии проводилась до операции с использованием критериев EPCRC (K. Fearon и соавт., 2011) [5], в то время как саркопению диагностировали с помощью современных международных консенсусных критериев [6]. Так, снижение мышечной силы по данным динамометрии ниже пороговых значений (27 кг для мужчин и 16 кг для женщин [16]) свидетельствует о «вероятном» наличии саркопении, дополнительное снижение массы скелетных мышц по данным компьютерной томографии (КТ) подтверждает ее наличие, а низкая переносимость физической нагрузки по результатам теста ходьбы на 400 м [17] является необходимым критерием для диагностики тяжелой саркопении.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Характеристики	Результат (n=36)
Мужчины, абс. (%)	14 (38,8)
Возраст, лет (среднее ± стандартное отклонение)	68,4±13,2
Статус ECOG, балл, абс. (%)	
0-1	25 (69,4)
2	11 (30,5)
Коморбидность, абс. (%)	32 (88,8)
Индекс Чарлсон, балл (медиана; ИКР)	5 (2-8)
ИМТ, кг/м ² (среднее ± стандартное отклонение)	23,9±4,69
Потеря массы тела за последние 6 мес, кг (медиана; ИКР)	10 (2-24)
Потеря массы тела >5% за последние 6 мес, абс. (%)	33 (91,6)
Шкала NRS-2002, балл, абс. (%)	
<3	10 (27,7)
≥3	26 (72,2)
Альбумин <35 г/л, абс. (%)	11 (30,5)
НЛИ, абс. (%)	
<3	30 (83,3)
≥3	6 (16,6)
Распределение по стадиям, абс. (%)	
I-II	19 (52,7)
III	17 (47,2)
Гистологический тип, абс. (%)	
Аденокарцинома G1-G2	19 (52,7)
Аденокарцинома G3	13 (36,1)
Перстневидноклеточный рак	2 (5,5)
Нейроэндокринные опухоли	1 (2,7)
Протоковая аденокарцинома	1 (2,7)
Локализация опухоли, абс. (%)	
Желудок	25 (69,4)
Толстая кишка	8 (22,2)
Поджелудочная железа	2 (5,5)
Забрюшинное пространство	1 (2,7)
Доступ, абс. (%); n=34	
Лапароскопия	15 (44,1)
Лапаротомия	21 (61,8)
Проведение НАПХТ, абс. (%); n=34	19 (55,8)
Проведение АПХТ, абс. (%); n=34	20 (58,8)
Примечание. НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, НАПХТ – неоадъювантная полихимиотерапия, АПХТ – адъювантная полихимиотерапия, здесь и далее в табл. 2: ИКР – интерквартильный размах.	

Оценка массы скелетной мускулатуры выполнялась с помощью КТ: аксиальный срез, уровень III поясничного позвонка (L_{III}), программа SliceOmatic, ver. 6 (TomoVision, Канада); рис. 1.

При этом рассчитывался скелетно-мышечный индекс (СМИ) как отношение показателя площади скелетной мускулатуры на уровне L_{III} позвонка к квадрату роста пациента (м²) (см²/м²). Использовались пороговые значения, предложенные С. Prado и соавт. для когорты онкологических пациентов с ожирением (52,4 см²/м² для мужчин и 38,5 см²/м² женщин) [18], а также не зависящие от массы тела пациента критерии L. Martin и соавт. [19].

«Вероятная» саркопения (только на основании результатов динамометрии при отсутствии подтверждающих критериев) выявлена лишь у 3 пациентов, еще у 4 пациентов отмечена

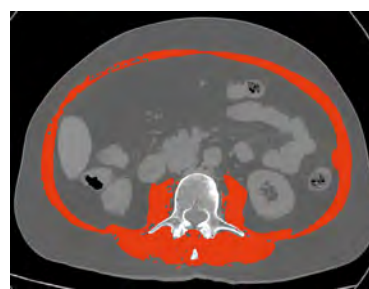


Рис. 1. Измерение площади скелетной мускулатуры с помощью КТ.
Fig. 1. Measurement of skeletal muscle area by CT scan.



Рис. 2. Нагрузочное кардиопульмональное тестирование с использованием велоэргометра.
Fig. 2. Cardiopulmonary stress testing using a bicycle ergometer.

саркопения, «подтвержденная» сочетанием низких показателей мышечной силы и массы по критериям Martin, а у 2 больных отмечено наличие тяжелой саркопии. В то же время применение строго рентгенологических критериев (как Prado, так и Martin) позволило установить наличие саркопии у 14 (38,8%) пациентов.

В группе преабилитации до начала предоперационной подготовки проводилось измерение толерантности к физической нагрузке с помощью нагрузочного кардиопульмонального тестирования с использованием велоэргометра (рис. 2).

Мультиmodalная подготовка

Во время первого визита пациента определялись кратность, продолжительность занятий лечебной физкультурой (ЛФК) в зависимости от начального уровня подготовки. Далее пациенты самостоятельно в домашних условиях реализовывали рекомендованную им схему подготовки.

Схема программы ЛФК:

1. Подготовительная часть (5–10 мин): комплекс упражнений для разминки стоя.
2. Аэробная нагрузка (20–35 мин): скандинавская ходьба.
3. Заминка с растяжкой (5–10 мин).

Интенсивность аэробных упражнений измерялась с использованием двух основных показателей: целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) и воспринимаемой скорости нагрузки (шкала Борга) [20]. Программа направлена на достижение умеренной или высокой интенсивности тренировок, соответствующей баллу по шкале Борга от 13 до 16, и на поддержание целевой ЧСС, рассчитанной по формуле: (220 - возраст - ЧСС в состоянии покоя) × 70% + ЧСС в состоянии покоя (формула Карвонена) [21]. Пациенты тренировались самостоятельно (применение фитнес-трекера, передававшего врачу информацию о ЧСС пациентов во время тренировки, оказалось неудобным для изученной нами пожилой группы пациентов), однако находились на постоянной телефонной связи с лечащим врачом-онкологом.

Пациенты группы преабилитации ежедневно вели дневники питания и принимали дополнительное сипинговое питание согласно потребностям из расчета общей калорийности

(30 ккал на 1 кг массы тела в сутки) и суточной потребности в белке (1,5 г на кг).

Также до начала подготовки больные получали консультацию клинического психолога с оценкой исходного состояния по шкале Спилберга–Ханина и по Госпитальной шкале депрессии и тревоги. Далее они повторно консультированы психологом во время преабилитации и перед оперативным лечением с целью коррекции психологического состояния.

По окончании преабилитации проводилась повторная оценка функционального состояния пациента, и далее пациент направлялся на оперативное лечение.

Хирургическое лечение

Пациентам выполнялось радикальное оперативное вмешательство в зависимости от локализации опухоли согласно актуальным клиническим рекомендациям [14]. В случае вовлечения в опухолевый процесс соседних органов проводилось комбинированное вмешательство.

Оценка функциональных и послеоперационных результатов

По окончании преабилитации проводилась оценка функциональных результатов и показателей нутритивного статуса: скорость ходьбы на 400 м, динамика силы захвата руки, массы тела, ИМТ, уровня альбумина, лимфоцитов крови. Дополнительно оценивали число ранних (в течение 30 дней после выполнения оперативного вмешательства) послеоперационных осложнений по критериям Клавье–Диндо, а также 30- и 90-дневную летальность. К послеоперационным осложнениям легкой степени относились осложнения I/II степени по Клавье–Диндо, не требовавшие инвазивных подходов к лечению, к тяжелым – все осложнения, требовавшие инвазивных манипуляций для лечения. Дополнительно оценивали частоту инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ), частоту несостоятельности анастомоза.

Статистический анализ

Непрерывные переменные при нормальном распределении представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, непараметрические переменные – как медиана [межквартильный размах]. Качественные переменные выражались в числах и процентах (n, %). Т-критерий Стьюдента применялся для сравнения параметрических данных. Для анализа непараметрических данных использовался U-критерий Манна–Уитни (для независимых выборок) или тест Вилкоксона (для зависимых выборок). Категориальные переменные сравнивались при помощи точного теста Фишера или хи-квадрата. Тест Макнемара использовался для парных номинальных данных. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Статистический анализ проводился с использованием SPSS версии 23.0 (BM, Нью-Йорк, США).

Результаты

Изначально критериям включения соответствовали 42 пациента. У 2 пациентов к исключению из исследования привело наличие ишемических изменений на электрокардиограмме при кардиопульмональном тестировании, 2 пациента отказались от участия в программе преабилитации после скринингового визита. Еще 2 пациента не смогли завершить программу преабилитации в связи с декомпенсацией опухолевого стеноза выходного отдела желудка и развитием кишечной непроходимости соответственно.

Таким образом, результаты программы изучены у 36 пациентов – 95% от общего числа начавших преабилитацию участников исследования. Длительность преабилитации составила от 9 дней до 21 дня (медиана – 14 дней), 1 пациент прошел подготовку в условиях стационара в связи с осложненным течением основной опухоли (тотальный рак желудка с инвазией печени и формированием абсцесса) и помимо стандартной подготовки получал дополнительно парентеральное питание и антибактериальную терапию.

Таблица 2. Динамика функциональных показателей и нутритивного статуса пациентов
Table 2. Dynamics of functional indices and nutritive status of patients

Показатель	До преабилитации	После преабилитации	p^*
ИМТ, кг/м ² (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	23,9 $\pm$ 4,69	24,4 $\pm$ 4,81	<0,001
Масса тела, кг (медиана; ИКР)	69 (38–99)	70 (40–99)	<0,001
Сила захвата руки, кг (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	28,2 $\pm$ 8,18	28,6 $\pm$ 8,23	0,375
Время ходьбы 400 м, мин (медиана; ИКР)	5,50 (3,05–8,17)	5,35 (3,51–7,53)	0,028
Толерантность к физической нагрузке, МЕТ (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	3,42 $\pm$ 1,39	3,86 $\pm$ 1,22	0,084
Альбумин, г/л (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	37,9 $\pm$ 6,01	38,4 $\pm$ 5,55	0,190
Лимфоциты/мкл (медиана; ИКР)	1880 (400–4760)	1710 (490–3530)	0,084

Таблица 3. Послеоперационные осложнения
Table 3. Postoperative complications

Показатели	Результат (n=34)
Все осложнения, абс. (%)	12 (35,3)
Легкие осложнения, абс. (%); Клавье–Диндо I–II	6 (17,6)
Тяжелые осложнения, абс. (%); Клавье–Диндо III–IV	6 (17,6)
ИОХВ, абс. (%)	3 (8,8)
Несостоятельность анастомоза, абс. (%)	1 (2,9)
Внутрибрюшное кровотечение, абс. (%)	1 (2,9)
30-дневная летальность, абс. (%)	1 (2,9)
90-дневная летальность, абс. (%)	1 (2,9)

У 1 пациента во время преабилитации возник эпизод кровотечения из опухоли желудка, потребовавший госпитализации в стационар и купированный консервативно. Также у 1 пациента по завершении программы преабилитации диагностирован острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей, что потребовало отложить оперативное лечение до появления признаков реканализации вен на фоне антикоагулянтной терапии.

Динамика функциональных результатов и показателей нутритивного статуса группы преабилитации представлена в табл. 2. После преабилитации у 20 (55,5%) пациентов наблюдалось увеличение силы захвата руки по данным кистевой динамометрии ($p=0,375$), у 24 (66,6%) пациентов – улучшение времени ходьбы на 400 м ($p=0,028$), у 10 (27,7%) пациентов увеличилась толерантность к физической нагрузке в метаболических единицах ($p=0,084$). Двадцать пять (69,4%) пациентов набрали от 0,5 до 6 кг ($p<0,001$), у 1 пациента масса тела снизилась на 1 кг.

Тридцать четыре из 36 больных оперированы в плановом порядке после предоперационной подготовки (1 пациент оперирован позднее после консервативного лечения острого тромбоза вен нижних конечностей, у 1 пациента с опухолью поджелудочной железы по данным КТ перед операцией выявлено прогрессирование заболевания). Послеоперационные осложнения представлены в табл. 3.

Обсуждение

В течение последнего десятилетия активно изучается влияние структурированной предоперационной подготовки (мультимодальной преабилитации) на результаты хирургического лечения.

Так, в 2023 г. J. Mareschal и соавт. [22] опубликовали систематический обзор литературы, посвященный преабилитации у пациентов с опухолями ЖКТ, готовящимся к плановым оперативным вмешательствам. В исследование включено 15 работ, при этом наблюдалась неоднородность исследований в отношении структуры преабилитации. Только в 3 работах проводился анализ влияния мультимодальных программ, при использовании которых отмечено улучшение толерантности к физической нагрузке, мышечной силы и качества жизни у пациентов со злокачественными опухолями пищевода и прямой кишки в группе преабилитации. Однако в исследованиях не отмечено влияния на частоту послеоперационных осложнений, длительность пребывания в стационаре, частоту повторных госпитализаций и летальности.

Пожилость и старческий возраст пациентов, коморбидность, нутритивная недостаточность, необходимость комбинированного лечения, ухудшающего функциональный статус пациентов, являются неотъемлемыми факторами, сопровождающими лечение пациентов с опухолями ЖКТ и приводящими к ухудшению результатов лечения [2, 23]. Поэтому важно исследовать эффективность преабилитации у пациентов с кахексией, саркопенией или старческой астенией, которые наиболее подвержены риску послеоперационных осложнений.

В связи с этим актуальным представляется изучение эффективности преабилитации в наиболее уязвимых группах пациентов, страдающих кахексией, саркопенией или старческой астенией.

Кахексия представляет собой сложный многофакторный синдром, в основе патогенеза которого лежат анорексия (потеря аппетита), гиперкатаболизм и системное воспаление. Ряд преclinical исследований показал положительное влияние физических упражнений на силу и массу мышечной ткани при наличии злокачественной опухоли и кахексии прежде всего за счет активации таких сигнальных белков, как фосфорилированная киназа Akt, мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR), рибосомальная протеинкиназа S6 β 1, участвующих в анаболических сигнальных путях, стимулирующих синтез белка в мышечной ткани [24, 25]. Кроме того, обсуждается положительное влияние физических нагрузок в отношении снижения уровня провоспалительных цитокинов (в частности, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли α) и уменьшения митохондриальной дисфункции в мышечной ткани [26, 27]. Однако в настоящее время имеется дефицит клинических исследований, посвященных влиянию ЛФК и мультимодальной преабилитации на результаты лечения пациентов со злокачественными опухолями ЖКТ при наличии кахексии.

Важным шагом с точки зрения эволюции представления о кахексии стало появление международного консенсуса K. Fearon и соавт. [5], в соответствии с которым выделяется 3 стадии развития данного феномена: прекахексия, кахексия и рефрактерная кахексия. Рефрактерная кахексия является проявлением запущенного онкологического заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни пациента <3 мес, а потому фактически не поддается коррекции.

Наше пилотное исследование демонстрирует возможность комплексной мультимодальной предоперационной подготовки у пациентов с резектабельными опухолями ЖКТ. Длительность периода преабилитации в исследовании составила 9–21 дней. Такая вариабельность определялась динамикой состояния пациентов и необходимостью проведения повторного кардиопульмонального тестирования по окончании преабилитации в стороннем учреждении. Следует заметить, что существуют опасения в отношении риска развития осложнений опухолевого процесса в процессе мультимодальной преабилитации. В нашем исследовании 2 пациента не смогли завершить преабилитацию, их прооперировали в связи с нарастающим явным стенозом выходного отдела желудка и кишечной непроходимости соответственно. Вероятно, тяжесть состояния данных пациентов исходно оценивалась недостаточно корректно, хотя в обоих случаях успешно выполнены радикальные вмешательства. Кроме того, отмечены эпизод

кровотечения из опухоли желудка, купированный консервативно, и острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей, развившийся вопреки данным многочисленных исследований о снижении риска развития венозных тромбозов на фоне регулярных физических нагрузок [28].

Очевидным ограничением нашего исследования является его пилотный характер: небольшое число участников и отсутствие контрольной группы не позволили изучить влияние преабилитации на такие значимые показатели, как число осложнений и летальных исходов. Тем не менее полученные в данной отягощенной когорте пациентов результаты (90-дневная летальность 2,9%; общее число осложнений 35,3%; частота ИОХВ 8,8%) кажутся нам оптимистичными и позволяют планировать дальнейшие многоцентровые исследования. Небольшой размер выборки и короткий период наблюдения (в среднем 25,5 мес) не позволили оценить отдаленные результаты.

Заключение

Представленное нами исследование демонстрирует осуществимость сочетанной дистанционной преабилитации у пациентов, страдающих кахексией/саркопенией и резектабельными опухолями ЖКТ. Дистанционный характер тренировок, применение обучающих видео, дневников питания и упражнений, регулярные телефонные звонки от лечащего врача позволяют увеличить приверженность пациентов подобным программам, однако содержание и продолжительность программ, а также наличие противопоказаний к преабилитации требуют дальнейшего изучения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №6 от 30 мая 2022 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol №6 dated 30.05.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках Гранта №2021-01 Фонда поддержки научных исследований в онкологии «Преабилитация пациентов с резектабельными опухолями органов пищеварения при наличии саркопении».

Funding source. The study was carried out within the framework of Grant No. 2021-01 of the Foundation for Support of Scientific Research in Oncology, "Prehabilitation of patients with resectable tumors of the digestive tract and sarcopenia".

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2023 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMI TS radiologii» Minzdrava Rossii, 2024 (in Russian)].
2. Jínek T, Adamčík L, Vrbá R, et al. Risk factors and post-operative complications after gastrectomy for cancer. *Rozhl Chir*. 2018;97(8):384–93.
3. Warps AK, Tollenaar RAEM, Tanis PJ, et al. Postoperative complications after colorectal cancer surgery and the association with long-term survival. *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(4):873–82. DOI:10.1016/j.ejso.2021.10.035
4. Vagnildhaug OM, Balstad TR, Almberg SS, et al. A cross-sectional study examining the prevalence of cachexia and areas of unmet need in patients with cancer. *Support Care Cancer*. 2018;26:1871–80. DOI:10.1007/s00520-017-4022-z
5. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489–95. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70218-7
6. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. DOI:10.1093/ageing/afy169
7. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6:197–207. DOI:10.1002/jcsm.12043
8. Takaoka T, Yaegashi A, Watanabe D. Prevalence of and Survival with Cachexia among Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2024;15(9):100282. DOI:10.1016/j.advnut.2024.100282
9. Minnella EM, Carli F. Prehabilitation and functional recovery for colorectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(7):919–26.
10. Chmelo J, Phillips AW, Greystoke A, et al. A feasibility trial of prehabilitation before oesophagogastric cancer surgery using a multi-component home-based exercise programme: the ChemoFit study. *Pilot Feasibility Stud*. 2022;8(1):173. DOI:10.1186/s40814-022-01137-6
11. Chia CL, Mantoo SK, Tan KY. Start to finish trans-institutional transdisciplinary care: a novel approach improves colorectal surgical results in frail elderly patients. *Colorectal Dis*. 2016;18:43–50.
12. Болдырева Т.С., Лядов В.К., Деревяшкина Г.В., и др. Дистанционная преабилитация при наличии кахексии и резектабельного рака желудка: серия наблюдений. *Современная Онкология*. 2023;25(3):290–4 [Boldyreva TS, Lyado VK, Derevyashkina GV, et al. Remote pre-habilitation in patients with cachexia and resectable gastric cancer: a case series. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):290–4 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.3.202259
13. Guo Y, Ding L, Miao X, et al. Effects of prehabilitation on postoperative outcomes in frail cancer patients undergoing elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2022;31(1):57. DOI:10.1007/s00520-022-07541-1
14. Клинические рекомендации МЗ РФ по лечению злокачественных новообразований. Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/minzdrav/> Ссылка активна на 16.09.2024. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation for the treatment of malignant neoplasms. Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/minzdrav/> Accessed: 16.09.2024 (in Russian)].
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83. DOI:10.1016/0021-9681(87)90171-8
16. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One*. 2014;9(12):113–37. DOI:10.1371/journal.pone.0113637
17. Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA*. 2006;295(17):2018–26. DOI:10.1001/jama.295.17.2018
18. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997–1006. DOI:10.1139/H08-075
19. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539–47. DOI:10.1200/JCO.2012.45.2722
20. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377–81.
21. Camarda SR, Tebexreni AS, Páfaro CN, et al. Comparison of maximal heart rate using the prediction equations proposed by Karvonen and Tanaka. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(5):311–4. DOI:10.1590/s0066-782x2008001700005
22. Mareschal J, Hemmer A, Douissard J, et al. Surgical Prehabilitation in Patients with Gastrointestinal Cancers: Impact of Unimodal and Multimodal Programs on Postoperative Outcomes and Prospects for New Therapeutic Strategies—A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(6):1881. DOI:10.3390/cancers15061881
23. Седаков И.Е., Попович А.Ю., Заика А.Н. Непосредственные результаты гастрэктомии при раке желудка. *Новообразование*. 2019;11(2):72–5 [Sedalov IE, Popovich Alu, Zaika AN. Neposredstvennye rezultaty gastrektomii pri rake zheludka. *Novoobrazovanie*. 2019;11(2):72–5 (in Russian)].
24. Morinaga M, Sako N, Isobe M, et al. Aerobic Exercise Ameliorates Cancer Cachexia-Induced Muscle Wasting through Adiponectin Signaling. *Int J Mol Sci*. 2021;22:3110. DOI:10.3390/ijms22063110
25. Pereira MG, Voltarelli VA, Tobias GC, et al. Aerobic Exercise Training and In Vivo Akt Activation Counteract Cancer Cachexia by Inducing a Hypertrophic Profile through eIF-2α Modulation. *Cancers (Basel)*. 2021;14(1):28. DOI:10.3390/cancers14010028
26. Hardee JP, Counts BR, Carson JA. Understanding the role of exercise in cancer cachexia therapy. *Am J Lifestyle Med*. 2019;13(1):46–60.
27. Tamayo-Torres E, Garrido A, de Cabo R, et al. Molecular mechanisms of cancer cachexia. Role of exercise training. *Mol Aspects Med*. 2024;99:101293. DOI:10.1016/j.mam.2024.101293
28. van Stralen KJ, Le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Regular sports activities decrease the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2186–92. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02732.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.09.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

Перспективы использования больших данных, искусственного интеллекта, машинного обучения, нейросетей и глубокого обучения в диагностике и лечении злокачественных опухолей мочевого пузыря

А.В. Хачатурян[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлен всесторонний анализ последних достижений в области машинного обучения (ML), нейросетей (ANN) и глубокого обучения (DL) в онкоурологии. В рамках исследования проведено ранжирование российской и зарубежной научной литературы на базе данных PubMed, MEDLINE, E-library, CYBERLENINKA и пр. Материал относился к применению ML, ANN и DL в области диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ), рака мочевого пузыря (РМП), рака яичка и рака почки. Чаще всего применение ANN и ML при РПЖ касалось ранней диагностики, прогнозирования и персонализированной стратегии системного лечения. Обучение моделей ANN и DL проводили по клиническим параметрам, результатам NGS-секвенирования, показателям шкалы Глисона, оцифрованным радиологическим и гистологическим изображениям. Для диагностики РПЖ также использовали радиомику с последующим анализом специфики текстуры изображения на цифровом слайде. При метастатическом касторезистентном РПЖ применяли алгоритмы искусственного интеллекта для прогнозирования ответа на лечение доцетакселом. Также оценены возможности использования искусственного интеллекта для визуализации опухоли при проведении радикальной простатэктомии и при выполнении робот-ассистированной резекции почки. С помощью ML предложен диагностический подход при злокачественных новообразованиях яичка, основанный на данных компьютерной томографии. Для диагностики РМП использовали нейро-нечеткое моделирование и ANN. Алгоритмы основывались на молекулярных биомаркерах, включая экспрессию генов и метилирование генов. Диагностическую точность 94% показал метод ML, при котором использовали изображения клеток, полученные из образцов мочи пациентов с диагнозом РМП. DL при РМП применили для точной типизации опухолей в соответствии с их ответом на химиотерапию. По результатам глубокого машинного обучения предсказали молекулярный подтип образцов РМП при помощи гистологического анализа материала. Алгоритмы ML и DL для диагностики, дифференциации, прогнозирования рецидива и выживаемости при раке почки обучали на КТ-текстурном анализе, генетических мутациях и ядерной степени по Фурману. Помимо диагностики искусственный интеллект использован для оптимизации стратегии лечения при раке почки. Во всех случаях алгоритмы ML, ANN и DL повышали точность диагностики, оценку выживаемости, эффективность фармакологического и хирургического лечения онкоурологических заболеваний.

Ключевые слова: онкоурология, big data, искусственный интеллект, машинное обучение, нейросети, глубокое машинное обучение

Для цитирования: Хачатурян А.В. Перспективы использования больших данных, искусственного интеллекта, машинного обучения, нейросетей и глубокого обучения в диагностике и лечении злокачественных опухолей мочевого пузыря. Современная Онкология. 2025;27(2):86–92. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203225

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Термин «большие данные» (big data) в научной литературе прежде всего обозначает большой объем информации, накопленной в интернет-пространстве [1]. В последнее время в российских и зарубежных источниках все чаще можно встретить утверждение, что эта дефиниция также подразумевает новейшие технологии, которые осуществляют анализ и обработку сведений, накопленных в мировом цифровом пространстве [2]. «Системы больших данных состоят из компонентов извлечения информации, предварительной обработки, приема и интеграции, анализа данных, интерфейса и визуализации» [3].

Следует отметить, что медицинское сообщество обратило свое внимание на цифровые информационные технологии, так как остро нуждалось в систематизации и хранении большого количества информации [4]. В настоящее время цифровизация медицины стремительно возрастает, что дает возможность как накапливать, так и систематизировать медицинский информационный материал во всемирном цифровом поле [5]. Большие данные приводят к необходимости

находить смысловые категории в созданном информационном пространстве, которое постоянно меняется, и находить взаимосвязи между полученными данными. Понимание этих взаимосвязей и способность извлекать сведения, скрытые в больших данных, является основным приоритетом в работе с big data [6].

Основным инструментом работы с big data является искусственный интеллект (ИИ), или компьютерная система, которая имитирует способность людей обучаться и решать задачи. Чем больше становится структурированная база данных, тем сильнее становится ИИ. С 2015 г. подверглось генерации около 90% всей мировой информации [7].

Машинное обучение (machine learning – ML) – это часть ИИ, обучающаяся модель по настроенным алгоритмам на основе данных.

Нейросети – это аппаратные или программные математические модели, имитирующие работу нейронных сетей живых организмов. По сути – это разновидность ML. Нейронные сети в своей работе поглощают огромное количество информации, перерабатывают, анализируют ее, пропуская через

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Хачатурян Александр Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения №4 (онкоурологии) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: centrforward@mail.ru; Researcher ID: 434727492

[✉]Alexander V. Khachatryan – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: centrforward@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3774-2879

Prospects for the use of big data, artificial intelligence, machine learning, neural networks, and deep learning in the diagnosis and treatment of malignant tumors of the genitourinary system: A review

Alexander V. Khachatryan✉

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

The review presents a comprehensive analysis of the latest advances in machine learning (ML), artificial neural networks (ANN), and deep learning (DL) in urologic oncology. As part of the study, the Russian and foreign scientific literature was ranked based on PubMed, MEDLINE, E-library, CYBERLENINKA, etc. The data related to the use of ML, ANN, and DL in the diagnosis and treatment of prostate cancer (PCa), bladder cancer (BC), testicular cancer, and kidney cancer was collected. Most often, ANN and ML in PCa were used for early diagnosis, prognosis, and personalized systemic treatment strategy development. ANN and DL models were trained with clinical parameters, NGS-sequencing results, Gleason scores, and digitized radiological, and histological images. Radiomics was also used to diagnose PCa, followed by analysis of special image texture features on a digital slide. In metastatic castration-resistant PCa, artificial intelligence (AI) algorithms were used to predict the response to docetaxel treatment. The prospects of using AI for tumor imaging during radical prostatectomy and when performing robot-assisted kidney resection were also addressed. A diagnostic approach for testicular malignancies based on computed tomography data is proposed using ML. Neuro-fuzzy modeling and ANN were used to diagnose BC. The algorithms were based on molecular biomarkers, including gene expression and methylation. The ML method based on images of cells obtained from urine samples of patients diagnosed with BC showed a diagnostic accuracy of 94%. DL in BC was used for accurate tumor typing based on their response to chemotherapy. Based on the results of deep machine learning, the molecular subtype of BC samples was predicted using histological examination. ML and DL algorithms for diagnosis, differential diagnosis, and prediction of recurrence and survival in kidney cancer were trained on CT texture analysis, genetic mutations, and Fuhrman nuclear grade. In addition to diagnosis, AI is used to optimize the treatment strategy for kidney cancer. In all cases, the ML, ANN, and DL algorithms improved the accuracy of diagnosis, survival assessment, and the effectiveness of pharmacological and surgical treatment of urologic malignancies.

Keywords: urologic oncology, big data, artificial intelligence, machine learning, neural networks, deep machine learning

For citation: Khachatryan AV. Prospects for the use of big data, artificial intelligence, machine learning, neural networks, and deep learning in the diagnosis and treatment of malignant tumors of the genitourinary system: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(2):86–92. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203225

сеть искусственных нейронов, и генерируют свой ответ на поставленную исследователем задачу.

Глубокое обучение (deep learning – DL) – это продвинутая разновидность ML. DL использует большое число нейронных сетей. Оно создает более мощную умную и производительную компьютерную систему, чем одна нейронная сеть [8]. Что важно отметить, DL использует математический алгоритм для улучшения обучения на основе опыта, помогает интерпретировать информационный набор данных, а также направлять врача для принятия точных решений.

В настоящее время ИИ, используя математические алгоритмы для имитации когнитивных способностей человека, способен решать такие сложные задачи здравоохранения, как диагностика, лечение и профилактика рака. Экспоненциальный рост ИИ за последнее десятилетие свидетельствует о том, что он является потенциальной платформой для принятия оптимальных решений с помощью сверхума, когда человеческий разум ограничен обработкой огромных данных в узком временном диапазоне [9].

Цель исследования – широкий обзор текущего состояния инструментов ИИ для принятия решений, постановки диагноза, выбора тактики лечения и прогнозирования результатов в онкоурологической практике. Необходимо показать, как новейшие технологии на основе ИИ предоставляют несомненную эффективную помощь в диагностике, лечении и профилактике рака, даря надежду на излечение многим людям.

Перспективы и проблемы использования big data и ИИ в прецизионной и точной медицине в онкоурологии

Большие данные представлены совокупностью трех составляющих: объемом (volume), скоростью (velocity) и разнообразием (variety). Поэтому в литературе можно встретить дефиницию big data как единство трех V [10]. В сфере онкологии большие данные включают множество источников

информации (volume): диагностических, из них – клинических, рентгенологических, патоморфологических; данных о хирургическом вмешательстве, системной терапии, лучевой терапии, сведений о реакции организма, осложнениях и пр. Также в большие данные попадают истории болезней пациентов, показатели жизнедеятельности больных, как полученные от датчиков в режиме реального времени, так и внесенные в электронные истории болезни [11]. Интересно отметить, что результаты измерений могут поступать от самих пациентов, которые записаны при помощи различных компьютерных приложений или мобильных устройств [12]. Большой процент в больших данных занимает научно-исследовательская, нормативно-правовая, медицинская страховая информация и пр. В информационном поле сведения собираются и систематизируются с огромной скоростью (velocity). Их значительное разнообразие и неоднородность требуют строгой стандартизации и однозначности определений (variety) [13].

Ряд исследователей считают, что в онкологии основными являются данные, полученные именно от пациента и оформленные в цифровом виде. Они включают различную информацию: пол, возраст, семейный анамнез, клинические признаки, проводимое лечение и сопутствующие заболевания. Важной составляющей являются результаты инструментальных методов диагностики: рентгенологические исследования, компьютерная (КТ), магнитно-резонансная томография, комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская КТ, ультразвуковое исследование, результаты анализов жидкостей и тканей: гистопатологический, иммуногистохимический, секвенирование ДНК и РНК, анализы крови и пр. Второе, что отмечают исследователи: в больших данных имеется вычислительный анализ сведений о больном, полученный при обработке параметров. Они содержат радиомикру и анализ цифровых изображений, а также анализ генетической экспрессии и мутаций [14].

Сведения о пациенте обрабатываются при помощи ML и обычно содержат большие компьютерные файлы структурированных материалов. В big data много информации, которая поступает из научной и практической врачебной периодики, а также других интернет-источников. Авторы подчеркивают, что по статистике на одного онкобольного в big data хранится огромное количество информации по сравнению со сведениями, взятыми от небольшой когорты пациентов, типизированных по определенному виду рака [15].

Медицинская информация поступает из многочисленных источников в различных форматах с использованием всевозможных терминов и на различных языках, что является одной из основных сложностей для генерации. Из-за разнообразия форматов и отсутствия общей лексики доступность больших данных для систем анализа медицинских данных и поддержки принятия решений вызывает определенные трудности [16]. Поэтому разработаны специальные словарные и визуальные стандарты для описания клинических признаков и патологий, различных процедур, лекарственных препаратов, «коды логических идентификаторов наблюдений (LOINC), Международная классификация болезней (МКБ-9 и МКБ-10), Систематизированная номенклатура медицинских и клинических терминов (SNOMED-CT), Текущая процедурная терминология, 4-е издание (CPT 4), АТС – Анатомо-терапевтическая химическая классификация лекарства, генная онтология (GO) и др.» [17]. Особенное внимание специалистов сосредоточено на разработке инструментов для работы с большими данными. Созданы специальные алгоритмы для комплексного анализа, которые позволяют интерпретировать поступающие сведения в режиме реального времени. Комплекс методов предиктивной аналитики Advanced analytics помогает выявлять различные патологические изменения или отклонения в показателях и связывать их с определенными закономерностями, помогая таким образом обнаруживать заболевание на ранних стадиях патологического процесса [18]. Например, использование эволюционного встроенного алгоритма при проведении полногеномного секвенирования ДНК клеток, полученных из плазмы крови, способствовало обнаружению колоректального рака на ранних стадиях заболевания [19, 20]. Отметим, что при помощи технологий big data возможно прогнозировать исход онкологического заболевания на фоне объединения клинических данных и геномного анализа [1]. Оценке риска онкозаболеваемости может способствовать объединение больших наборов данных геномики и информации об окружающей среде. В этом случае большие данные станут полезными при разработке и изменении стратегий профилактики заболеваний, новых подходов, направленных на улучшение окружающей среды и изменение поведения людей в группах риска. В онкологической практике большие данные необходимы для мониторинга эффективности различных методов лечения, например химиотерапии (ХТ) или иммунотерапии. Это поможет повысить степень персонализированности медицины и пополнит необходимые знания по эффективности различных схем лечения [15].

Клиническая онкология с помощью ИИ недавно пополнилась новыми молекулярными стратегиями. Одной из них является секвенирование следующего поколения, или параллельное секвенирование (NGS), позволяющее одномоментное чтение нуклеотидной последовательности ДНК и РНК на многих участках генома. Эта платформа обладает высокой пропускной способностью и предназначена для генерации большого количества информации. Е.И. Новикова и соавт. в своей работе ссылаются на ряд доступных технологий для NGS (в скобках указаны компании-производители): HiSeq, MiSeq и NextSeq 500 (Illumina), Roche 454 GS, Ion torrent (Thermo Fisher Scientific) и SOLiD (Applied Biosystems) [21]. Полученные генетические результаты обрабатывают при помощи специального программного обеспечения, что дает возможность выявлять герминальные и соматические мутации в целевых генах и обнаруживать новые и редкие генетические варианты, ассоциированные с онкологическими заболеваниями.

Результаты секвенирования следующего поколения позволяют алгоритму предложить наиболее эффективную терапию с учетом индивидуальных генетических факторов, так как прецизионные противораковые препараты нацелены на определенный тип раковых клеток с учетом их генетической изменчивости [22]. В своих работах исследователи приводят примеры использования NGS-секвенирования в сочетании с работой ИИ для поиска соматических и герминальных мутаций, ассоциированных с онкопатологией. Так, при уротелиальном раке мочевого пузыря (РМП) при помощи данной технологии обнаружено около 55 мутаций, из их числа 49 зарегистрированы впервые [21].

Следует обратить внимание на перспективное направление в прецизионной медицине – радиомик, или виртуальную биопсию, в которой совмещаются несколько областей знаний. Радиомика в первую очередь основывается на визуализации опухоли с помощью лучевой диагностики. Полученные радиологические изображения злокачественной опухоли обрабатываются при помощи математического моделирования и DL. Анализ цифровых изображений (оттенки серого и объемно-пространственное расположение пикселей и вокселей) текстуры различных тканей патологий используется для создания биомаркеров изображений [14]. В диагностике рака с их помощью оценивают однородность исследуемой опухолевой ткани по всей ее глубине. Параметры изображения количественно определяют фенотипические характеристики всей опухоли. При этом решаются две очень важные проблемы в онкологии – ранняя диагностика сложных гетерогенных опухолей и, как результат, – более точно подобранное лечение [23].

Оцифровать и проанализировать при помощи нейросети возможно не только радиологические изображения, но и гистологические препараты. Клеточные компоненты окрашиваются определенным образом на тончайшем срезе, а затем анализируются при микроскопировании. Также на препарате определяются протяженность и характер патологических изменений в клетках. Эти признаки фиксируются на цифровом слайде, что делает возможным их дальнейшее изучение. Высококачественные нейросети и инновационное программное обеспечение помогают врачу анализировать сделанный с гистосреза цифровой слайд. Нейронные сети автоматически маркируют ткань и пишут потенциальный диагноз, что значительно ускоряет процесс постановки диагноза, делает его более точным и уменьшает риск врачебной ошибки в десятки раз [24]. Помимо этого врач может просматривать цифровое изображение, перемещаясь по слайду на экране монитора благодаря технологии WSI – визуализации всего слайда. При раке предстательной железы (РПЖ) после оцифровки изображения гистологического среза нейросеть точно определяет показатель Глисона, который имеет большую прогностическую ценность. Следует отметить, что на гистологическом срезе имеются так называемые зоны интереса, в которых наиболее выражены патологические изменения. Нейросеть делает разметку изображения и указывает характерные признаки определенного состояния [25].

Точность и качество диагностики и лечения рака растут по мере развития компьютерных технологий и биотехнологий. Наибольшие успехи достигнуты в области геномных технологий. Они способствуют развитию таргетной и прецизионной медицины, позволяющей адаптировать лечение к персонализированным данным каждого пациента согласно его генетическим, биомаркерным и фенотипическим характеристикам. В то же время они совершенствуют предиктивную медицину, приспособив ее ко всей субпопуляции людей с похожими характеристиками [26].

Роль ИИ в диагностике и лечении злокачественных опухолей мочеполовой системы

ИИ начинает активно использоваться во всех областях онкоурологии. Быстрый рост публикаций за последнее десятилетие в данном направлении убедительно свидетельствует об этом. Большой интерес представляет мировая научная

информация о достижениях в данной области медицины, о целях и задачах, которые она перед собой ставит, а также их инновационных решениях.

Рак предстательной железы. Закономерно, что наибольшее количество информации проанализировано по РПЖ, который является одной из наиболее частых онкопатологий у мужчин как в России, так и за рубежом. Поэтому задачи ранней диагностики и своевременного и точного лечения являются наиболее приоритетными.

Заслуживает интерес работа И.Р. Аюпова и соавт., которые разработали нейросетевой алгоритм для постановки диагноза РПЖ. Учеными на базе Neural Network Toolbox Matlab построена обученная на базе экспериментальных знаний математическая модель. Клинические и патологические характеристики 220 пациентов перед проведением операции являлись входными переменными. Также для обучения и тестирования нейросети использовали результаты лечения согласно стадии злокачественного процесса. Обученная нейронная сеть протестирована на 64 пациентах ГБУЗ «ММНKC им. С.П. Боткина». Ученые подтвердили увеличение достоверности прогнозирования РПЖ на 14%. Авторы отметили точное соответствие реальным медицинским параметрам и расчетов нейросети. Ими созданы программное обеспечение Urostat, а также алгоритм лечения РПЖ в медицинском учреждении в зависимости от стадии онкологического процесса [27].

На сегодняшний момент в Российской Федерации насчитывается около 50 различных ИИ-систем, работающих в области медицины и здравоохранения. Такие как Celsus, Botkin.ai, RADLogics, Доктор Томо, Doctor Alzimov, OneCell, PathVision.ai, Onqueta и др., работают в области онкологии.

На базе платформы PathVision.ai создана нейросеть, которая помогает анализировать состояние клеток предстательной железы на гистопрепаратах. Технология стала возможной благодаря колоссальному массиву накопленных больших данных, полученных при исследовании гистосрезов при РПЖ и использованных для глубокого машинного обучения. PathVision.ai предлагает свою инновационную разработку – конволюционные нейросети. Они построены на алгоритме SkipNet. Это DL с конволюционными сетями 34 уровней, прошедшее валидационное, тестовое и тренировочное обучение на датасетах, включающих многомиллионный массив данных, сформированных из 22 тыс. категорий. Практическое значение предлагаемой сети заключается в ранней диагностике и типизировании РПЖ по Глисона. Также нейросеть проводит разметку на гистопрепаратах, выявляя целый ряд заболеваний предстательной железы, включая простатическую интраэпителиальную неоплазию, которая считается предраковым состоянием [25].

В 2020 г. в РФ началось создание цифровой платформы OneCell. Целью проекта стало создание цифрового программно-аппаратного комплекса, имеющего три составляющих: оборудование, инструменты ИИ и платформу для телемедицины. ИИ больших данных нового программного обеспечения ускоряет работу врача гистоморфолога в 10 раз, моментально идентифицирует патологию гистосреза, одновременно делая более точной постановку диагноза. В планах компании – объединение в единый национальный диагностический цифровой хаб всех медицинских онкологических учреждений, начиная от мелких региональных лабораторий и заканчивая крупными онкологическими центрами, которые будут использовать технологию ИИ и накопленную информацию больших данных [28].

Интересно отметить новый IT-продукт Onqueta. Он относительно недавно протестирован на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований Медицинского института им. Сергея Березина и находится в стадии разработки. Данный алгоритм имеет возможность оценить вероятность герминального наследования рака. Высокий риск наследственной предрасположенности к онкологии ИИ поможет установить посредством простого тестирования. В 2022 г. протестирован при помощи Onqueta 1551 пакет из базы данных «Наследственные онкологические синдромы в Российской

Федерации». Выделены две когорты: пациенты с патогенными мутациями (731 человек) и с низкой вероятностью герминальных мутаций (820 человек). «Приложение имеет чувствительность 94% и специфичность 97,5%» [29].

На таких медицинских научных платформах, как PubMed и Medline, демонстрируются многочисленные научные публикации, представляющие собой как обзоры по использованию ИИ в онкоурологии [30, 31], так и оригинальные исследовательские статьи.

P. Ström и соавт. предложили методику, основанную на глубоком машинном обучении, для точной идентификации и типизирования РПЖ по шкале Глисона. Модель прошла обучение приблизительно на 7 тыс. оцифрованных слайдов, сделанных из опухолевых гистосрезов примерно 1 тыс. мужчин и протестирована на более чем 1,5 тыс. образцов биопсий, сделанных у 246 пациентов. Ученый показал точность 0,997 (AUC) для дифференциации злокачественной и доброкачественной опухолей. Результаты оценки по шкале Глисона коррелировали с результатами, представленными гистологами [32].

Также отмечено применение ИИ в лечении РПЖ. По статистике, примерно у 20% больных возникает выраженная токсичность при проведении ХТ доцетакселом, который является препаратом 1-й линии терапии метастатического кастрасторезистентного РПЖ (мКРРПЖ). K. Deng и соавт. при помощи ИИ создали алгоритм для определения пациентов, которые плохо переносят применение данного препарата. В исследованиях ученые использовали данные, взятые у 1600 больных мКРРПЖ. ИИ обучали на 78 показателях: ими стали лабораторные параметры, данные о метастазах, клинические особенности больного и история болезни. Ученые интегрировали статус выживаемости и тяжесть нежелательных явлений в свою модель. Предложенный метод является инновационным способом дополнения и стратификации информации о прекращении лечения. Биомаркеры критической стратификации дополнительно идентифицированы при определении прекращения лечения. Предложенная модель обладает большим потенциалом для улучшения будущего персонализированного лечения при мКРРПЖ [33].

F. Porriglia и соавт. предложили модель ИИ, которую можно использовать при хирургическом лечении РПЖ. Она помогает эффективному интраоперационному выявлению экстракапсулярного прорастания опухоли в сосудисто-нервный пучок при выполнении радикальной простатэктомии [34]. Перед проведением операции делают магнитно-резонансные изображения предстательной железы, которые затем используются в виде трехмерного (3D) изображения во время роботизированной простатэктомии. Хирург во время проведения операции видит зону предстательной железы, пораженную опухолью, в 3D-реконструкции. Этот метод также потенциально может использоваться в качестве вспомогательного средства при роботизированной резекции почки, особенно при эндофитных или дорсально расположенных опухолях. Этот тип интраоперационной навигации с визуализацией может помочь избежать положительного края хирургического разреза и максимизировать сохранение органа [35].

Злокачественные опухоли яичка. Научных работ, описывающих применение ИИ при опухолях яичка, недостаточно. B. Baessler и соавт. предложили использовать КТ в основе ML для диагностики возможного метастатического поражения лимфоузлов при злокачественных новообразованиях яичка. С помощью предложенной методики лимфатические узлы идентифицировали как метастатические или неизмененные перед проведением лимфаденэктомии пациентам, получившим ХТ в связи с распространенной формой заболевания. Модель дала правильную классификацию с точностью 0,81 (площадь под ROC-кривой – AUC), чувствительностью 88% и специфичностью 72% [36].

Рак мочевого пузыря. Прогнозированием прогрессирования РМП при помощи цифровых технологий занимался целый ряд авторов. Исследования J. Catto и соавт. представили сравнительный анализ нейро-нечеткого моделирования (NFM), искусственных нейронных сетей (ANN) и традиционных

статистических методов при прогнозировании клинического течения РМП. NFM – это разновидность методов ИИ, моделирование, имеющее прозрачный функциональный слой и лишенное многих недостатков ANN. В когорте из 109 пациентов с диагнозом РМП изучены экспериментальные молекулярные биомаркеры, включая p53 и белки репарации несоответствия, а также обычные клинично-патологические данные. Для используемых методов созданы модели для прогнозирования наличия и сроков рецидива опухоли. Методы ИИ предсказали рецидив с точностью от 88 до 95%. Данные показатели превосходили статистические методы исследования (71–77%; $p < 0,0006$). NFM оказался более точным методом, чем ANN, в прогнозировании сроков рецидива ($p = 0,073$) [37].

Также показательным стало другое исследование: M. Abbod и соавт. сравнили NFM, ANN и традиционные статистические методы для прогнозирования РМП. В когорте больных РМП (117 человек) исследованы молекулярные биомаркеры, включая экспрессию p53 и метилирование генов и обычные клинично-патологические параметры. Методы ИИ предсказали прогрессирование с точностью 88–100%. Этот результат оказался намного точнее логистической регрессии [38].

J. Satto и соавт. разработали новый метод анализа микрочипов экспрессии генов, объединяющий две формы ИИ – NFM и ANN – и проверили его в когорте пациентов с РМП. Ученые использовали ИИ и статистический анализ для идентификации генов, которые являлись связанными с развитием опухоли. Набор данных микрочипов взят из 66 опухолей с количеством генов 2800. Затем отобранные с помощью ИИ гены исследованы во 2-й когорте пациентов (262 человека) с использованием иммуногистохимии. ИИ идентифицировал 11 генов развития рака (отношение шансов 0,70, 95% доверительный интервал 0,56–0,87; $p = 0,0004$). В группе статистического анализа отношение шансов составило 1,24, 95% доверительный интервал 0,96–1,60; $p = 0,09$. Экспрессию шести отобранных с помощью ИИ генов (*LIG3*, *FAS*, *KRT18*, *ICAM1*, *DSG2* и *BRCA2*) определяли с использованием антител, и успешно идентифицировали прогрессирование опухоли (индекс соответствия 0,66; логарифмический ранговый тест $p = 0,01$). Выбранные ИИ гены более точно определяли агрессивное развитие РМП, чем патологические критерии при определении прогрессирования (многомерный анализ Кокса $p = 0,01$) [39].

A. Woerl и соавт. провели интересное исследование при мышечно-инвазивном РМП. Недавно идентифицированы молекулярные подтипы уротелиального рака, определяющие течение и прогноз заболевания. Авторы попытались на основе DL предсказать молекулярный подтип образцов РМП при помощи стандартной гистоморфологии. Модель обучали на данных двух когорт больных РМП: 407 случаев с уротелиальной карциномой мочевого пузыря Cancer Genome Atlas и 16 случаев с пациентами с первично удаленным мышечно-инвазивным РМП. В результате для обучения, тестирования и валидации алгоритма DL для прогнозирования молекулярного подтипа использовали 423 оцифрованных изображения. Модель DL показала большую точность и производительность, чем эксперты-гистоморфологи. Различные методы визуализации гистосрезов, окрашенных гематоксилином и эозином, позволили авторам определить новые гистопатологические особенности, которые оказались наиболее релевантны их модели. DL может быть использовано для прогнозирования важных молекулярных особенностей у больных мышечно-инвазивным РМП только по анализу слайдов, значительно увеличивая потенциал клинического ведения этого заболевания [40].

Рак почки (РП) является наиболее летальным видом злокачественных новообразований в онкоурологии. У 25% больных наблюдается развитие метастатического процесса. Дифференциация РП по видам имеет большое диагностическое и терапевтическое значение, так как существуют различия в факторах прогнозирования и лечения различных подтипов [31].

Алгоритмы ML и DL, основанные на КТ-текстурном анализе, применялись для дифференциации у целого ряда

исследователей. Авторы ставили своей задачей предсказать ядерную степень и идентифицировать определенные генетические мутации для диагностики, прогнозирования рецидива и выживаемости [41]. Например, В. Косак и соавт. использовали метод ML, в основе которого лежал КТ-текстурный анализ. Авторы прогнозировали и идентифицировали ядерную степень по Фурману светлоклеточного РП и сравнивали показатели с результатами чрескожной биопсии. Максимальную прогностическую значимость показал обученный алгоритм, он различал ядерные степени в 85,1% случаев светлоклеточного РП [42].

Китайские ученые F. Lin и соавт. разработали модель ML, способную предсказывать степень Фурмана при светлоклеточном РП с различной степенью злокачественности. В основе обучения они использовали одно- и трехфазную КТ с отмеченной зоной интереса. Модель, основанная на трехфазной КТ, оказалась более эффективной (AUC 0,87) и достигла наилучших диагностических показателей для дифференциации светлоклеточного РП низкой и высокой степени злокачественности. При использовании классификаторов, основанных на специфике каждой отдельной фазы: предстрастной – AUC 0,84, кортикомедуллярной – AUC 0,80 и нефрографической – AUC 0,82 [43].

Помимо диагностики ИИ может быть использован для оптимизации стратегии лечения РП. A. Buchner и соавт. предложили модель, основанную на искусственной нейронной сети, обученную на множестве параметров, включая возраст больного, индекс массы тела, гистологические параметры и лечение. Используя эти данные, алгоритм смог точно предсказать 36-месячную выживаемость пациентов в соответствии с различными типами терапии с точностью 91% в валидационной когорте [44].

Заключение

Цифровизация медицины за последнее десятилетие получила значительное развитие. Этому способствовало накопление огромного массива медицинской информации, появление больших цифровых платформ, инновационных цифровых технологий и оборудования: графических процессоров, микроскопов, компьютеров огромной мощности, различных датчиков, координированных с ними приборов, предназначенных для медицинских учреждений, и всевозможных гаджетов для индивидуального применения. ИИ имеет огромные потенциальные возможности для использования в медицинской сфере. Поэтому внимание специалистов в настоящее время сосредоточено на разработке различных моделей ИИ: ML, ANN и DL. Имитируя когнитивные человеческие способности, они способны решать сложные медицинские проблемы, такие как ранняя диагностика, лечение и профилактика рака. Огромная генетическая и эпигенетическая вариабельность рака делает его одним из сложнейших и многогранных заболеваний, представляющим значительные трудности для изучения. Системный подход на основании больших данных, моделей и инструментов ИИ создает колоссальный исследовательский потенциал во всех сферах онкологической практики, включая онкоурологию.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Цветкова Л.А., Черченко О.В. Технология больших данных в медицине и здравоохранении России и мира. *Врач и информационные технологии*. 2016;3. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/tehnologiya-bolshih-dannyh-v-medsine-i-zdravoohranenii-rossii-i-mira>. Ссылка активна на 29.04.2023 [Tsvetkova LA, Cherchenko OV. Big data technology in medicine and healthcare in Russia and the world. *Doctor and Information Technology*. 2016;3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tehnologiya-bolshih-dannyh-v-medsine-i-zdravoohranenii-rossii-i-mira>. Accessed: 29.04.2023 (in Russian)].
2. Корнев М.С. История понятия «большие данные» (Big Data): словари, научная и деловая периодика. *Вестник РГТУ. Серия: Литературоведение. Языкознание. Культурология*. 2018;1:34. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-ponyatiya-bolshie-dannye-big-data-slovari-nauchnaya-i-delovaya-periodika>. Ссылка активна на 27.04.2023 [Kornev MS. History of the concept of "big data": dictionaries, scientific and business periodicals. *Bulletin of the Russian State University for the Humanities. Series: Literary studies. Linguistics. Cultural studies*. 2018;1:34 Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-ponyatiya-bolshie-dannye-big-data-slovari-nauchnaya-i-delovaya-periodika>. Accessed: 27.04.2023 (in Russian)].
3. Vci C, Tekinerdogan B, Athanasiadis IN. Software architecture for big data: a systematic literature review. *Big Data Anal.* 2020;5. DOI:10.1186/s41044-020-00045-1
4. Гусев А.В., Владимирский А.В., Голубев Н.А., Зарубина Т.В. Информатизация здравоохранения Российской Федерации: история и результаты развития. *Национальное здравоохранение*. 2021;3. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/informatizatsiya-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-istoriya-i-rezultaty-razvitiya>. Ссылка активна на 27.04.2023 [Gusev AV, Vladimirsky AV, Golubev NA, Zarubina TV. Informatization of healthcare in the Russian Federation: history and results of development. *National Healthcare*. 2021;3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/informatizatsiya-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-istoriya-i-rezultaty-razvitiya>. Accessed: 27.04.2023 (in Russian)].
5. Povorina AV, Kosinova NN. Digitalization of Healthcare: Domestic and Foreign Experience, Development Trends. 2019. DOI:10.2991/aebmr.c.201205.111
6. Applied Big Data Analytics: Evolution, Platforms & Tools, Use cases, Benefits, Impact and Paradox' (Big Data Analytics-Series-3 Book 1) Kindle Edition. 2015.
7. Пилецкая А.В. Искусственный интеллект и большие данные. *Молодой ученый*. 2019;50(288):20-2. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/288/65241/>. Ссылка активна на 27.04.2023 [Piletskaya AV. Artificial Intelligence and Big Data. *Young Scientist*. 2019;50(288):20-2. Available at: <https://moluch.ru/archive/288/65241/>. Accessed: 27.04.2023 (in Russian)].
8. Искусственный интеллект: его возможности и виды, развитие и использование. Режим доступа: <https://lpgenerator.ru/blog/chto-takoe-iskusstvennyj-intellekt/>. Ссылка активна на 27.04.2023 [Artificial intelligence: its capabilities and types, development and use. Available at: <https://lpgenerator.ru/blog/chto-takoe-iskusstvennyj-intellekt/>. Accessed: 27.04.2023 (in Russian)].
9. Iqbal MJ, Javed Z, Sadia H, et al. Clinical applications of artificial intelligence and machine learning in cancer diagnosis: looking into the future. *Cancer Cell Int*. 2021;21:270. DOI:10.1186/s12935-021-01981-1
10. Сивцов С.Э. Эпистемологические вызовы эпохи Больших данных. *МЕТОД: Московский ежегодник трудов из общественных дисциплин*. 2015;5. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/epistemologicheskie-vyzovy-epochi-bolshih-dannyh>. Ссылка активна на 29.04.2023 [Sivtsov SE. Epistemological challenges of the Big Data era. *METHOD: Moscow yearbook of works from social science disciplines*. 2015;5. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/epistemologicheskie-vyzovy-epochi-bolshih-dannyh>. Accessed: 29.04.2023 (in Russian)].
11. Гусев А.В., Зингерман Б.В., Тюфилин Д.С., Зинченко В.В. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(2):8-20 [Gusev AV, Zingerman BV, Tyufilin DS, Zinchenko VV. Electronic medical records as a source of real-world clinical data. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(2):8-20 (in Russian)]. DOI:10.37489/2782-3784-myrwd-13
12. Никитин П.В., Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Мобильное здравоохранение: возможности, проблемы, перспективы. *Клиницист*. 2015;4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mobilnoe-zdravoohranenie-vozmozhnosti-problemy-perspektivy>. Ссылка активна на 06.05.2023 [Nikitin PV, Muradyants AA, Shostak NA. Mobile healthcare: opportunities, problems, prospects. *Clinician*. 2015;4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mobilnoe-zdravoohranenie-vozmozhnosti-problemy-perspektivy>. Accessed: 06.05.2023 (in Russian)].
13. Suter-Crazzolara C. Better Patient Outcomes through Making of Biomedical Big Data, *Frontiers in ICT*. 2018;5. DOI:10.3389/fict.2018.00030
14. Литвин А.А., Буркин Д.А., Кропинов А.А., Парамзин Ф.Н. Радиомика и анализ текстур цифровых изображений в онкологии (обзор). *Современные технологии медицины*. 2021;2. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/radiomika-i-analiz-tekstur-tsifrovyyh-izobrazheniy-v-onkologii-obzor>. Ссылка активна на 06.05.2023 [Litvin AA, Burykin DA, Kropinov AA, Paramzin FN. Radiomics and texture analysis of digital images in oncology (review). *Modern Technologies of Medicine*. 2021;2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/radiomika-i-analiz-tekstur-tsifrovyyh-izobrazheniy-v-onkologii-obzor>. Accessed: 06.05.2023 (in Russian)].
15. Willems S, Abeln S, Feenstra K, et al. The potential use of big data in oncology. *Oral Oncol*. 2019;98:8-12. DOI:10.1016/j.oraloncology.2019.09.003
16. Карпов О.З., Субботин С.А., Шишканов Д.В. Использование медицинских данных для создания систем поддержки принятия врачебных решений. *Врач и информационные технологии*. 2019;2. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-medsinskih-dannyh-dlya-sozdaniya-sistem-podderzhki-prinyatiya-vrachebnyyh-resheniy>. Ссылка активна на 06.05.2023 [Karpov OE, Subbotin SA, Shishkanov DV. Using medical data to create systems to support medical decision-making. *Doctor and Information Technology*. 2019;2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-medsinskih-dannyh-dlya-sozdaniya-sistem-podderzhki-prinyatiya-vrachebnyyh-resheniy>. Accessed: 06.05.2023 (in Russian)].
17. Mayer MA, Heinrich AG, Sasaki F, et al. Big Data Technologies in Healthcare. Needs, opportunities and challenges. *Big Data Value Association (BDVA)*. 2016. DOI:10.13140/RG.2.2.35249.89448
18. Костюк С.А. Предиктивная медицина и методы генетического тестирования. *Медицинские новости*. 2016;4(259). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prediktivnaya-medsina-i-metody-geneticheskogo-testirovaniya>. Ссылка активна на 06.05.2023 [Kostyuk SA. Predictive medicine and methods of genetic testing. *Medical News*. 2016;4(259). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prediktivnaya-medsina-i-metody-geneticheskogo-testirovaniya>. Accessed: 06.05.2023 (in Russian)].
19. Wan N, Weinberg D, Liu T-Y, et al. Machine learning enables detection of early-stage colorectal cancer by whole-genome sequencing of plasma cell-free DNA. *BMC Cancer*. 2019;19(1):832.
20. Anzar I, Sverchkova A, Stratford R, Clancy T. NeoMutate: an ensemble machine-learning framework for the prediction of somatic mutations in cancer. *BMC Med Genomics*. 2019;12(1):63.
21. Новикова Е.И., Снигирева Г.П. Секвенирование «Нового поколения» (NGS): применение для молекулярно-генетических исследований в онкологии. *Вестник РНЦПР*. 2016;1. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sekvenirovanie-novogo-pokoleniya-ngs-primenenie-dlya-molekulyarno-geneticheskikh-issledovaniy-v-onkologii>. Ссылка активна на 07.05.2023 [Novikova EI, Snigireva GP. New Generation Sequencing (NGS): Application for Molecular Genetic Research in Oncology. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology*. 2016;1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sekvenirovanie-novogo-pokoleniya-ngs-primenenie-dlya-molekulyarno-geneticheskikh-issledovaniy-v-onkologii>. Accessed: 07.05.2023 (in Russian)].
22. Бархатов И.М., Предеус А.В., Чухловин А.Б. Секвенирование нового поколения и области его применения в онкогематологии. *Онкогематология*. 2016;4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sekvenirovanie-novogo-pokoleniya-i-oblasti-ego-primeneniya-v-onkogematologii>. Ссылка активна на 07.05.2023 [Barkhatov IM, Predeus AV, Chuklovin AB. Next-generation sequencing and its applications in oncohematology. *Oncohematology*. 2016;4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sekvenirovanie-novogo-pokoleniya-i-oblasti-ego-primeneniya-v-onkogematologii>. Accessed: 07.05.2023 (in Russian)].
23. Огнерубов Н.А., Шатов А.В., Шатов И.А. Радиогеномика и радиомика в диагностике злокачественных опухолей: обзор литературы. *Вестник российских университетов. Математика*. 2017;6-2. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/radiogenomika-i-radiomika-v-dagnostike-zlokachestvennyh-opuholey-obzor-literatury>. Ссылка активна на 06.05.2023 [Ognerubov NA, Shatov AV, Shatov IA. Radiogenomics and radiomics in the diagnostics of malignant tumors: a literature review. *Bulletin of Russian Universities. Mathematics*. 2017;6-2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/radiogenomika-i-radiomika-v-dagnostike-zlokachestvennyh-opuholey-obzor-literatury>. Accessed: 06.05.2023 (in Russian)].
24. Врач, рак и нейросеть. Как применяется искусственный интеллект в онкодиагностике. 2018. Режим доступа: <https://sk.ru/news/vrach-rak-i-neyroset-kak-primenyaetsya-iskusstvennyy-intellekt-v-onkodiagnostike/>. Ссылка активна на 13.05.2023 [Doctor, cancer and neural network. How artificial intelligence is used in oncodiagnostics. 2018. Available at: <https://sk.ru/news/vrach-rak-i-neyroset-kak-primenyaetsya-iskusstvennyy-intellekt-v-onkodiagnostike/>. Accessed: 13.05.2023 (in Russian)].

25. Как нейросети помогают бороться с раком. Режим доступа: <https://vc.ru/ml/130227-kak-neyroseti-pomogayut-borotsya-s-rakom>. Ссылка активна на 07.06. 2023 [How neural networks help fight cancer. Available at: <https://vc.ru/ml/130227-kak-neyroseti-pomogayut-borotsya-s-rakom>. Accessed: 07.06. 2023 (in Russian)].
26. Аксенова Е.И., Горбатов С.Ю. Анализ программ и инициатив в области предиктивной медицины, таргетной профилактики и риск-профилирования пациентов. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ, 2022. Режим доступа: <https://niiroz.ru/moskovskaya-medsina/izdaniya-nii/obzory>. Ссылка активна на 14.09.2024 [Aksenova EI, GorbatoV SYu. Analysis of programs and initiatives in the field of predictive medicine, targeted prevention and risk profiling of patients M.: State Budgetary Institution "Research Institute of Health Protection of the City of Moscow, 2022. Available at: <https://niiroz.ru/moskovskaya-medsina/izdaniya-nii/obzory>. Accessed: 14.09.2024 (in Russian)].
27. Аюпов И.Р., Гончаров В.А., Лукьянов И.В. Нейросетевой метод для прогнозирования состояния больного. *Известия вузов. Электроника*. 2013;5(103). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/neyrosete-voy-metod-dlya-prognirovaniya-sostoyaniya-bolnogo>. Ссылка активна на 08.05.2023 [Ayupov IR, Goncharov VA, Lukyanov IV. Neural network method for predicting the patient's condition. *News of universities. Electronics*. 2013;5(103). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/neyrosete-voy-metod-dlya-prognirovaniya-sostoyaniya-bolnogo>. Accessed: 08.05.2023 (in Russian)].
28. OneCell – комплексная платформа с ИИ для диагностики онкозаболеваний. 2021. Режим доступа: <https://vc.ru/tribuna/219204-onecell-kompleksnaya-platforma-s-ii-dlya-diagnostiki-onkozabolevaniy>. Ссылка активна на 13.05.2023 [OneCell – a comprehensive AI platform for cancer diagnostics. 2021. Available at: <https://vc.ru/tribuna/219204-onecell-kompleksnaya-platforma-s-ii-dlya-diagnostiki-onkozabolevaniy>. Accessed: 13.05.2023 (in Russian)].
29. Погонцева Е. В России разработали IT-решение для выявления людей с высоким онкологическим риском. *Медвестник*. 2022. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/content/news/V-Rossii-razrabotali-IT-reshenie-dlya-vyyavleniya-ludei-s-vysokim-onkologicheskim-riskom.html>. Ссылка активна на 13.05.2023 [Pogontseva E. Russia has developed an IT solution to identify people with a high cancer risk. *Medvestnik*. 2022. Available at: <https://medvestnik.ru/content/news/V-Rossii-razrabotali-IT-reshenie-dlya-vyyavleniya-ludei-s-vysokim-onkologicheskim-riskom.html>. Accessed: 13.05.2023 (in Russian)].
30. Shah M, Naik N, Somani BK, Hameed BMZ. Artificial intelligence (AI) in urology-Current use and future directions: An iTRUE study. *Turk J Urol*. 2020;46(Suppl. 1): S27-S39.DOI:10.5152/tud.2020.20117
31. Pai RK, Van Booven DJ, Parmar M, et al. A review of current advancements and limitations of artificial intelligence in genitourinary cancers. *Am J Clin Exp Urol*. 2020;8(5):152-162.
32. Ström P, Olsson H, Solorzano L, et al. Artificial intelligence for diagnosis and grading of prostate cancer in biopsies: a population-based, diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2020;21:222-32. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30738-7
33. Deng K, Li H, Guan Y. Treatment Stratification of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer by Machine Learning. *iScience*. 2020;23(2):100804. DOI:10.1016/j.isci.2019.100804
34. Porpiglia F, Checcucci E, Amparore D, et al. Augmented-reality robot-assisted radical prostatectomy using hyper-accuracy three-dimensional reconstruction (HA3D™) technology: a radiological and pathological study. *BJU Int*. 2019;123(5):834-45. DOI:10.1111/bju.14549.
35. Alexa R, Kranz J, Kuppe C, et al. Künstliche Intelligenz in der Urologie – Chancen und Möglichkeiten. *Urologie*. 2023;62(4):383-8. DOI:10.1007/s00120-023-02026-3
36. Baessler B, Nestler T, Pinto dos Santos D, et al. Radionics allows for detection of benign and malignant histopathology in patients with metastatic testicular germ cell tumors prior to post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Eur Radiol*. 2020;30:2334-45. DOI:10.1007/s00330-019-06495-z
37. Catto JW, Linkens DA, Abbod MF, et al. Artificial intelligence in predicting bladder cancer outcome: a comparison of neuro-fuzzy modeling and artificial neural networks. *Clin Cancer Res*. 2003;9(11):4172-7.
38. Abbod MF, Linkens DA, Catto JW, Hamdy FC. Comparative study of intelligent models for the prediction of bladder cancer progression. *Oncol Rep*. 2006;15 Spec no.:1019-22. DOI:10.3892/or.15.4.1019
39. Catto JW, Abbod MF, Wild PJ, et al. The application of artificial intelligence to microarray data: identification of a novel gene signature to identify bladder cancer progression. *Eur Urol*. 2010;57(3):398-406. DOI:10.1016/j.eururo.2009.10.029
40. Woerl AC, Eckstein M, Geiger J, et al. Deep Learning Predicts Molecular Subtype of Muscle-Invasive Bladder Cancer from Conventional Histopathological Slides. *Eur Urol*. 2020;78(2):256-64. DOI:10.1016/j.euro.2020.04.023
41. Coy H, Hsieh K, Wu W, et al. Deep learning and radiomics: the utility of Google TensorFlow™ Inception in classifying clear cell renal cell carcinoma and oncocytoma on multiphasic CT. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(6):2009-20. DOI:10.1007/s00261-019-01929-0
42. Kocak B, Yardimci AH, Bektas CT, et al. Textural differences between renal cell carcinoma subtypes: Machine learning-based quantitative computed tomography texture analysis with independent external validation. *Eur J Radiol*. 2018;107:149-57. DOI:10.1016/j.ejrad.2018.08.014
43. Lin F, Cui EM, Lei Y, Luo LP. CT-based machine learning model to predict the Fuhrman nuclear grade of clear cell renal cell carcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(7):2528-34. DOI:10.1007/s00261-019-01992-7
44. Buchner A, Kendlbacher M, Nun P, et al. Outcome assessment of patients with metastatic renal cell carcinoma under systemic therapy using artificial neural networks. *Clin Genitourin Cancer*. 2012;10(1):37-42. DOI:10.1016/j.clgc.2011.10.001

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.10.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU



Канцерассоциированный тромбоз: патогенез, факторы риска и лечение

А.И. Билялов^{✉1}, А.И. Нестерова^{2,4}, Н.А. Бодунова¹, С.В. Зинченко^{2,3}

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

²ГАОУ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала», Казань, Россия;

³ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

⁴Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Канцерассоциированный тромбоз (КАТ) является одним из наиболее частых и опасных осложнений злокачественных новообразований, занимая 2-е место среди причин смертности у онкологических пациентов. В статье представлен обзор современных данных о патогенезе тромбоза у онкологических больных, включая ключевую роль опухолевых клеток, воспалительных цитокинов, внеклеточных ловушек нейтрофилов и нарушения регуляции гемостаза. Рассматриваются эпидемиология КАТ, индивидуальные (возраст, сопутствующие заболевания, подвижность) и опухолезависимые (локализация, стадия, гистология) факторы риска, а также влияние различных видов противоопухолевой терапии, включая химиотерапию, хирургические вмешательства и использование центральных венозных катетеров. Особое внимание уделено современному подходу к профилактике и лечению КАТ, включая применение прямых пероральных антикоагулянтов, их преимущества по сравнению с низкомолекулярными гепаринами и данные крупных рандомизированных исследований (CARAVAGGIO и API-CAT). Обзор включает анализ международных и российских клинических рекомендаций (ASCO, NCCN, RUSSCO), акцентируя внимание на необходимости индивидуального подхода с учетом клинической ситуации, риска кровотечений и лекарственных взаимодействий. Представленные данные подчеркивают значимость своевременного выявления КАТ и рационального выбора терапии для снижения риска осложнений и улучшения прогноза у онкологических пациентов. Результаты обзора подтверждают, что использование прямых пероральных антикоагулянтов, особенно апиксабана, способно повысить качество жизни и выживаемость онкологических пациентов с венозными тромбозами. Кроме того, установлено, что применение сниженной дозы апиксабана (2,5 мг дважды в сутки) после 6 мес терапии сохраняет эффективность в профилактике рецидивов венозных тромбозов и снижает частоту клинически значимых кровотечений по сравнению с полной дозой.

Ключевые слова: канцерассоциированный тромбоз, прямой пероральный антикоагулянт, венозная тромбоземболия, артериальная тромбоземболия, протромботический эффект химиотерапевтических препаратов, онкотромбоз, апиксабан, далтепарин, ривароксабан, эдоксабан

Для цитирования: Билялов А.И., Нестерова А.И., Бодунова Н.А., Зинченко С.В. Канцерассоциированный тромбоз: патогенез, факторы риска и лечение. Современная Онкология. 2025;27(2):93–101. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203324

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Французский врач Арман Труссо впервые сообщил о взаимосвязи между тромбозом и раком еще в 1865 г. С тех пор многочисленные исследования установили, что тромбоз – распространенное осложнение у онкологических больных, который является 2-й по значимости причиной смертности среди онкологических больных [1, 2]. Тромботические осложнения при злокачественном новообразовании (ЗНО) могут варьироваться от артериальной (АТЭ) или венозной (ВТЭ) тромбоземболии (ТЭ) до диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [3, 4]. Несмотря на хорошо известную связь между ЗНО и тромбоземболическими осложнениями (ТЭО), механизмы, способствующие развитию ТЭ у онкологических больных, до сих пор полностью не изучены.

Больные раком, как правило, находятся в гиперкоагуляционном или протромботическом состоянии, поскольку у них обычно наблюдаются нарушения каждого компонента триады Вирхова (рис. 1).

В данной работе будут описаны механизмы нарушения свертываемости крови у пациентов с установленным диагнозом ЗНО, эпидемиология и факторы риска развития тромбоза, связанного с раком, а также тенденции текущего лечения и профилактики ТЭО.

Эпидемиология ТЭ

Многочисленные опубликованные отчеты исследований показывают повышенный риск ВТЭ у пациентов с ЗНО, распространенность которых достигает 20%. В крупном исследовании, проведенном в Нидерландах, обследованы

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Билялов Айрат Ильдарович – канд. мед. наук, врач-онколог центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: BilyalovAir@yandex.ru

Нестерова Альфия Ирековна – канд. мед. наук, врач-онколог, рук. отд. трансляционной онкологии и телемедицинских технологий ГАОУ «РКОД им. проф. М.З. Сигала», доц. каф. хирургии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, доц. каф. онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Бодунова Наталья Александровна – канд. мед. наук, рук. Городского медико-генетического центра, зав. Центром персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», член правления Московского общества медицинских генетиков

Зинченко Сергей Викторович – д-р мед. наук, врач-онколог ГАОУ «РКОД им. проф. М.З. Сигала», зав. каф. хирургии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ

[✉]Airat I. Bilyalov – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: BilyalovAir@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8888-8395

Alfiya I. Nesterova – Cand. Sci. (Med.), Segal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan (Volga region) Federal University, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-4249-5518

Natalia A. Bodunova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-3119-7673

Sergey V. Zinchenko – D. Sci. (Med.), Segal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan (Volga region) Federal University. ORCID: 0000-0002-9306-3507

REVIEW

Cancer-associated thrombosis: Pathogenesis, risk factors, and treatment. A review

Airat I. Bilyalov^{✉1}, Alfiya I. Nesterova²⁻⁴, Natalia A. Bodunova¹, Sergey V. Zinchenko^{2,3}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Segal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;

³Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

⁴Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Abstract

Cancer-associated thrombosis (CAT) is one of the most frequent and dangerous complications of malignancies, ranking 2nd among the causes of death in cancer patients. The article presents an overview of current data on the pathogenesis of thrombosis in cancer patients, including the key role of tumor cells, inflammatory cytokines, neutrophil extracellular traps, and dysregulation of hemostasis. CAT epidemiology, individual (age, comorbidities, mobility) and tumor-dependent (location, stage, histology) risk factors, as well as the effect of various types of anticancer therapy, including chemotherapy, surgery, and the use of central venous catheters, are considered. Particular attention is paid to modern approaches to the prevention and treatment of CAT, including direct oral anticoagulants, their advantages over low molecular weight heparins, and data from large randomized trials (CARAVAGGIO and API-CAT). The review includes an analysis of international and Russian clinical guidelines (ASCO, NCCN, RUSSCO), focusing on the need for an individual approach, considering the clinical situation, the risk of bleeding, and drug interactions. The presented data emphasize the importance of timely detection of CAT and rational choice of therapy to reduce the risk of complications and improve the prognosis in cancer patients. The presented data emphasize the importance of timely detection of CAT and rational choice of therapy to reduce the risk of complications and improve the prognosis in cancer patients. In addition, a reduced dose of apixaban (2.5 mg twice daily) after 6 months of therapy was found to be effective in preventing the recurrence of venous thromboembolism and reducing the incidence of clinically significant bleeding compared to the full dose.

Keywords: cancer-associated thrombosis, direct oral anticoagulant, venous thromboembolism, arterial thromboembolism, prothrombotic effect of chemotherapeutic drugs, thrombosis in oncologic patients, apixaban, dalteparin, rivaroxaban, edoxaban

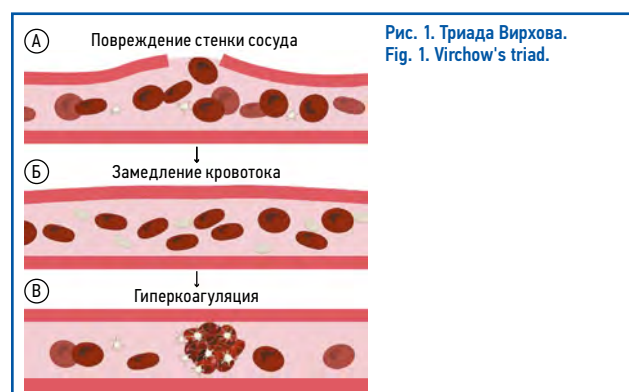
For citation: Bilyalov AI, Nesterova AI, Bodunova NA, Zinchenko SV. Cancer-associated thrombosis: Pathogenesis, risk factors, and treatment. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(2):93–101. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203324

3220 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет. Результаты показали, что общий риск венозного тромбоза в 7 раз выше у пациентов с ЗНО, самый высокий риск был в первые несколько месяцев после постановки указанного диагноза, при этом наибольшее повышение риска наблюдалось у больных с ЗНО системы крови, опухолями легких и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5]. В другом исследовании, проведенном в Миннесоте, у пациентов с раком обнаружено 4-кратное увеличение риска ВТЭ, в то время как у лиц, получавших химиотерапию (ХТ), данный риск был еще выше [6].

Больные ЗНО также сталкиваются с повышенным риском АТЭ. В крупном ретроспективном исследовании с участием 279 719 пар онкологических пациентов и контрольной группы частота инфаркта миокарда за 6 мес составила 2,0% у онкологических больных по сравнению с 0,7% у контрольных пациентов, в то время как при ишемическом инсульте частота составила 3,0% у онкологических больных по сравнению с 1,6% у контрольных пациентов. Исследование также показало, что у онкологических больных, перенесших АТЭ, прогноз был менее благоприятным с повышением риска смерти в 3 раза [7].

Венозная ТЭ

ВТЭ включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭ легочной артерии (ТЭЛА). Развитие ВТЭ часто начинается в пазухах клапанов в связи с анатомической особенностью их строения [8]. У онкологических больных опухоли могут сдавливать вены, приводя к венозному застою, что способствует возникновению тромбоза. ВТЭ вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность онкологических больных, при этом фатальная ТЭЛА встречается в 3 раза чаще у онкологических больных по сравнению с другими пациентами [9, 10]. У онкологических больных риск развития ВТЭ увеличивается в 5–7 раз [11], а те, у кого развивается ВТЭ при постановке диагноза рака или в течение года, как правило, имеют значительно худший прогноз по сравнению с онкологическими больными без ВТЭ [5]. Диагноз ВТЭ является серьезным осложнением рака, которое отрицательно влияет на качество жизни пациента и снижает общую выживаемость [12]. По оценкам, примерно у 4–20% онкологических



больных на той или иной стадии возникает ВТЭ, причем частота наиболее высока в начальный период после постановки указанного диагноза.

Артериальная ТЭ

Частота развития артериальных тромбозов намного ниже, чем ВТЭ у онкологических пациентов, однако все же встречается [13]. Так, в большом ретроспективном когортном исследовании определена связь между онкологическими больными и риском артериального тромбоза. Частота последнего заболевания через 6 мес составила 4,7% у онкологических больных по сравнению с 2,2% в сопоставимой контрольной группе [7]. Патогенез артериального тромбоза существенно отличается от венозного тромбоза, поскольку он обычно возникает при повреждении эндотелия. Тромб может образоваться над разорванной бляшкой или интактной бляшкой с поверхностной эрозией эндотелия [14]. Однако следует отметить, что артериальный тромбоз при раке может возникать при отсутствии атеросклеротической бляшки, подобной той, которая наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, когда системная гиперкоагуляция запускается несколькими факторами, секретируемыми раковыми клетками, такими как тромбин и фактор роста эндотелия сосудов (vascular

endothelial growth factor – VEGF), тем самым способствуя активации тромбоцитов и коагуляции [15]. Некоторые химиотерапевтические препараты способны оказывать протромботический эффект. Использование препаратов на основе платины (цисплатина), ингибиторов VEGF (бевацизумаб) и ингибиторов рецепторов VEGF-тирозинкиназы (сорафениб/сунитиниб/пазопаниб) связано с повышением частоты артериальных тромбозов [15]. Кроме того, в одном из метаанализов показано, что основные факторы риска артериального тромбоза в значительной степени связаны с ВТЭ [16], исследователи предположили, что 2 тромботических нарушения одновременно активируются биологическими стимулами.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ТЭО, наблюдаемые при раке, не ограничиваются только ВТЭ или артериальным тромбозом. У онкологических пациентов в ряде случаев может развиваться синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [17, 18]. ДВС-синдром – это тяжелое, но редкое осложнение рака, проявляющееся коагулопатией, приводящей к микрососудистому тромбозу с тенденцией к сильным кровотечениям, тромбоцитопенией и органной недостаточности [19]. Частота ДВС-синдрома при солидных опухолях, о которой сообщалось в клиническом исследовании, составила 7% [20], при этом в других работах делается акцент на высокую частоту до 85% при остром промиелоцитарном лейкозе [21]. Лечение онкологических больных с острым ДВС-синдромом часто бывает очень сложным, и большинство пациентов погибают в течение 1–4 нед [22].

Факторы риска развития тромбоза, связанного с ЗНО

У онкологических больных артериальный и венозный тромбозы считаются клиническими проявлениями системного заболевания и являются результатом комбинации ряда факторов риска, которые можно разделить на индивидуальные факторы риска пациента и риски, связанные с самим ЗНО [23]. В связи с тем что ВТЭ гораздо чаще клинически наблюдается у онкологических больных, чем артериальный тромбоз, основное внимание будет уделено факторам риска ВТЭ.

Индивидуальные факторы риска пациента

Возраст. В общей популяции показатели заболеваемости ВТЭ экспоненциально возрастают с возрастом [24, 25]. Крупное проспективное исследование показало, что у лиц в возрасте 85 лет и старше уровень заболеваемости почти в 10 раз выше по сравнению с лицами в возрасте от 45 до 54 лет [25]. Аналогичным образом, увеличение возраста является фактором риска ВТЭ среди онкологической популяции. В ретроспективных когортных исследованиях онкологические больные в возрасте ≥ 65 лет имеют большую вероятность развития ВТЭ по сравнению с более молодыми пациентами [26]. В другом ретроспективном когортном исследовании, в которое были включены онкологические больные, проходившие ХТ, у пожилых пациентов (>70 лет) риск развития ВТЭ был почти в 2 раза выше по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста (≤ 70 лет), с показателями заболеваемости 11 и 6% соответственно [27]. Увеличение возраста, независимо от наличия рака, сопровождается факторами, повышающими риск тромбоза, включая снижение физической нагрузки, низкий уровень подвижности и активацию ряда компонентов системы свертывания крови [28].

Пол. В нескольких исследованиях рассматривалось общее влияние пола на онкологическую когорту и риск развития ВТЭ. Ретроспективные исследования показывают, что женщины подвержены большему риску развития ВТЭ [29], в то время как пациенты мужского пола более склонны к развитию АТЭ [30]. Вместе с тем Н. Chew и соавт. утверждают, что нет корреляции между полом и более повышенным риском развития ВТЭ [31].

Расовая принадлежность. В большом ретроспективном исследовании, проведенном А. Khorana и соавт. [32], были

изучены показатели встречаемости ВТЭ у онкологических больных разных этнических групп. Значимая связь с ВТЭ была обнаружена у пациентов-афроамериканцев, у которых частота ВТЭ была самой высокой (5,1%), за ними следовали белые и испаноязычные пациенты (4,0%). Самые низкие показатели наблюдались у пациентов Азиатско-Тихоокеанского региона (3,3%), что согласуется с данными Н. Chew и соавт. [31]. Напротив, крупное ретроспективное исследование не выявило существенных различий в частоте ТЭЛА и ТГВ у черно- и белокожих пациентов [33].

Сопутствующие заболевания. Многочисленные исследования выявили связь между сопутствующими заболеваниями и повышенным риском развития тромбоза, связанного с раком. Было обнаружено, что сопутствующие патологии, такие как почечная недостаточность, респираторные вирусные инфекции, болезни сердечно-сосудистой системы, связаны с повышенным риском развития ВТЭ у онкологических больных, при этом воспаление и инфицирование определены как один из триггерных факторов риска ВТЭ [34].

Подвижность пациентов. Мобильность играет роль в предрасположенности онкологических пациентов к ВТЭ. Подвижность у онкологических больных клинически оценивается по статусу работоспособности, и более высокие показатели риска развития ВТЭ наблюдались у онкологических больных с плохим трудовым прогнозом [35]. Считается, что низкая мобильность увеличивает вероятность ВТЭ из-за застоя венозного кровотока [36].

ВТЭ в анамнезе. Предыдущий эпизод ВТЭ является основным фактором риска развития ВТЭ. У онкологических больных с ВТЭ в анамнезе риск рецидива ВТЭ в 6–7 раз выше по сравнению с онкологическими больными без ВТЭ в анамнезе [37, 38].

Факторы риска, связанные с опухолью

Локализация опухоли. Первичная локализация опухоли часто определяется как фактор риска ВТЭ, при этом рак поджелудочной железы, матки, легких, желудка и почек, а также первичные опухоли головного мозга ассоциируются с повышенным риском ВТЭ [39]. Один из метаанализов показал, что при раке поджелудочной железы наблюдается самая высокая частота развития ВТЭ [39], в то время как другие исследования предполагают, что самые высокие показатели заболеваемости наблюдаются при муцинопродуктирующих аденокарциномах поджелудочной железы, легких и ЖКТ [40]. Напротив, частота увеличения ВТЭ у онкологических больных может отражать частоту рака в популяции в целом, при этом более высокая частота ВТЭ наблюдается у женщин с раком яичников, молочной железы и легких, а у мужчин наиболее высокая частота коррелирует с опухолью предстательной железы, раком толстого кишечника и легких [40].

Стадия онкологического заболевания. Пациенты с запущенной стадией ЗНО подвержены большему риску развития ВТЭ [41]. В Датском популяционном когортном исследовании риск развития ВТЭ у онкологических пациентов повышался со стадией ЗНО, а рассчитанные скорректированные относительные риски для рака I, II, III и IV стадии составили 2,9, 2,9, 7,5 и 17,1 соответственно [42]. Популяционное исследование также показало, что пациенты с отдаленными метастазами подвергаются большему риску ВТЭ по сравнению с пациентами без отдаленных метастазов. В этом исследовании сообщалось о первоначальном 4-кратном повышении риска у онкологических пациентов без метастазов по сравнению с пациентами без ЗНО, который увеличился до 58 раз у пациентов с солидными опухолями с отдаленными метастазами [5].

Гистологический тип ЗНО. Гистологические подтипы некоторых видов ЗНО были связаны с повышенным риском ВТЭ. Например, гистологические подтипы рака легких и яичников демонстрируют разную степень вариабельности риска развития ВТЭ [43]. Исследования показали повышенный риск развития аденокарциномы по сравнению с плоскоклеточным раком у пациентов с немелкоклеточным раком

легкого [44]. В некоторых исследованиях сообщалось, что муцинпродуцирующие аденокарциномы, например поджелудочной железы, легких и ЖКТ, имеют самую высокую частоту ВТЭ, связанной с раком [45], с одной стороны. С другой стороны, не выявлено существенной разницы в частоте ВТЭ при различных гистологических подтипах рака молочной железы и толстой кишки [46]. У пациентов с опухолями высокой степени злокачественности (G3/4) риск развития ВТЭ был в 2 раза выше по сравнению с пациентами с опухолями низкой степени злокачественности (G1/2) [47]. Таким образом, классификация опухоли может быть еще одним ценным гистопатологическим параметром для разделения пациентов на группы риска ВТЭ.

Факторы риска, связанные с терапией ЗНО

Хирургическое лечение. Протромботическое состояние при ЗНО часто провоцируется различными методами лечения, включая хирургическое вмешательство. ВТЭ является распространенным осложнением для тех пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство, при этом специализированные онкологические методики хирургического лечения увеличивают риск послеоперационного ТГВ в 2 раза, а риск фатальной ТЭЛА – более чем в 3 раза по сравнению с аналогичными процедурами, проводимыми пациентам без ЗНО [48].

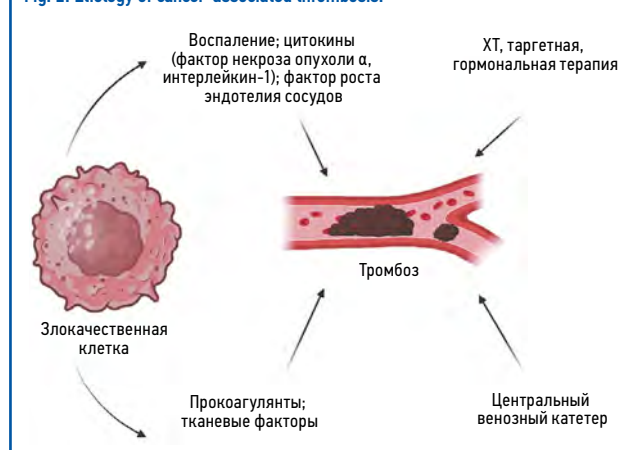
Химиотерапия является одним из главных факторов риска развития ВТЭ у онкологических больных и может объяснить рост ее частоты (6–7 раз) за последние несколько десятилетий [49]. Разработана прогностическая модель ВТЭ, ассоциированной с ХТ, которая относит пациентов с раком желудка и поджелудочной железы к группе очень высокого риска по сравнению с другими типами ЗНО. Таким пациентам присваивается 2 балла, а оценка более 2 баллов относит пациента к группе ВТЭ высокого риска [50]. Исследование, проведенное А. Khorana и соавт., определило, что частота ВТЭ была значительно выше у онкологических больных в течение 12 мес после начала ХТ по сравнению с пациентами без ЗНО [49]. В когортных исследованиях обнаружено, что пациенты, получавшие ХТ, подвергаются повышенному риску развития тромбоза [51]. Так, одним из таких препаратов является цисплатин. Первые доказательства того, что цисплатин вызывает повышенную артериальную сосудистую токсичность и ТЭО, получены в 1986 г. [52], спустя 10 лет после его одобрения FDA. Комбинированная ХТ цисплатином приводит примерно к 2-кратному увеличению ТЭО у пациентов с ЗНО ЖКТ по сравнению с пациентами, получающими комбинированную терапию другим препаратом на основе платины, оксалиплатином [53]. Сообщалось также, что другие иммуносупрессивные или цитотоксические химиотерапевтические препараты, такие как L-Аспарагиназа, талидомид, леналидомид и тамоксифен, повышают риск развития ВТЭ [54].

Центральные венозные катетеры. Согласно исследованию частота тромбоза, возникшего в результате использования центрального венозного катетера, составляет от 5 до 30% [55]. Применение постоянного центрального венозного катетера связано с повышенным риском развития ВТЭ, и, по оценкам, частота симптоматического ТГВ, ассоциированного с катетеризацией, составляет от 0,3 до 28%. Однако при использовании венографии это число резко возрастает примерно до 27–66% [56].

Механизмы онкотромбоза. Патогенез развития онкотромбоза включает в себя различные механизмы, которые до конца еще не изучены (рис. 2). Злокачественные клетки способны инициировать протромботическое переключение в системе гемостаза самого пациента, и, наоборот, активация системы гемостаза стимулирует рост и диссеминацию опухоли [57]. Пациенты с раком находятся в постоянном протромботическом состоянии, включающем все три компонента триады Вирхова [58].

Опухолевые клетки экспрессируют несколько прокоагулянтных факторов, среди которых тканевой фактор является

Рис. 2. Этиология онкотромбоза.
Fig. 2. Etiology of cancer-associated thrombosis.



наиболее широко изученным. Тканевой фактор экспрессируется на поверхности опухолевых клеток. Специфические генетические изменения в злокачественных клетках приводят к избыточной экспрессии этой молекулы-прокоагулянта [59]. Другие молекулы-прокоагулянты, экспрессируемые опухолевыми клетками, включают гепараназу, раковый прокоагулянт и подоплаин [57, 60, 61].

Злокачественные клетки могут активировать прокоагулянтный потенциал клеток сосудов пациента за счет высвобождения растворимых медиаторов, таких как воспалительные цитокины, проангиогенные факторы, факторы, стимулирующие рост, и факторы агрегации тромбоцитов [61]. Воспалительные цитокины различными способами нарушают гемостаз, поскольку они могут снижать выработку тромбомодулина, ингибировать высвобождение оксида азота и простациклина эндотелиальными клетками и стимулировать выработку PAI-1 (ингибитор активации плазминогена 1-го типа) [62].

К тому же клетки иммунной системы, нейтрофилы, которые присутствуют в больших количествах у пациентов с опухолями, высвобождают внеклеточные ДНК-ловушки (NETs), которые выделяют активирующие сигналы для тромбоцитов, усиливая их агрегацию и влияя на ангиогенез и рост опухоли [63]. В последних исследованиях высказано предположение о том, что NETs усиливают как венозный, так и артериальный тромбоз и служат платформой для прямой адгезии и агрегации тромбоцитов.

Лечение и профилактика онкотромбозов

Подбор правильной терапии для лечения и профилактики ВТЭ у онкологических пациентов является сложной задачей [64]. Различные антикоагулянты, такие как низкомолекулярные гепарины (НМГ), антагонисты витамина К (АВК) и пероральные антикоагулянты (ПОАК), могут быть использованы в качестве антитромботической терапии 1-й линии у онкологических больных.

Исторически НМГ были стандартным методом лечения онкотромбоза. Однако основным недостатком этих препаратов является способ их применения, поскольку они вводятся подкожно, что вызывает дискомфорт и снижает compliance у пациентов [65]. За последние несколько лет ПОАК были признаны эффективной альтернативой НМГ у онкологических пациентов, хотя пациентам с ЗНО ЖКТ и мочеполовой системы рекомендуется соблюдать осторожность при использовании ПОАК. ПОАК вводятся перорально, и они не требуют специализированного мониторинга, что делает их предпочтительной альтернативой как НМГ, так и АВК [66]. Доказана также их эффективность в снижении повторных случаев ВТЭ по сравнению с НМГ [67]. В 5 основных рандомизированных контрольных исследованиях сравниваются отдельные ПОАК с далтепаринном, оцениваются их

Таблица 1. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию
Table 1. Khorana score for assessing the risk of VTE in cancer patients receiving antitumor drug therapy

Фактор риска	Балл
Локализация опухоли (первичный очаг):	
очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок)	2
высокий риск (легкое, лимфа, гинекология, мочевой пузырь, яичко)	1
Количество тромбоцитов до ХТ $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Количество гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ или применение эритропозтина	1
Количество лейкоцитов до ХТ $> 11 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг/м}^2$	1
Примечание. Оценка риска ≥ 3 балла = пациент из группы высокого риска.	

безопасность и эффективность. В частности, исследования G. Agnelli и соавт. [68] и G. Raskob и соавт. [69], а также исследование SELECT-D [70] и исследование ADAM VTE [71] включали пациентов с запущенными формами активного рака и подтвердили эффективность ПОАК в предотвращении повторных событий ВТЭ.

Одним из самых больших международных рандомизированных клинических исследований в области применения и безопасности ПОАК является CARAVAGGIO, которое проведено с целью сравнения эффективности и безопасности ПОАК апиксабана с НМГ далтепарином у пациентов с онкологическими заболеваниями и ВТЭ. Результаты этого исследования опубликованы в журнале The New England Journal of Medicine в 2020 г. и стали важным шагом в разработке новых подходов к лечению ТЭО у онкологических больных [68]. Исследование включало 1170 пациентов с онкологическим заболеванием и подтвержденным ТГВ или ВТЭО, которые были рандомизированы на 2 группы: одна получала апиксабан, а другая – далтепарин.

Исследование показало, что апиксабан не уступает далтепарину по эффективности в предотвращении рецидивов ВТЭ у онкологических пациентов. Частота рецидивов ВТЭ в группе апиксабана составила 5,6%, а в группе далтепарина – 7,9%. Разница между группами не была статистически значимой (отношение рисков – ОР 0,63, 95% доверительный интервал – ДИ 0,37–1,07; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности). Что касается безопасности, частота больших кровотечений в группе апиксабана составила 3,8%, а в группе далтепарина – 4,0%. Разница между группами также не была статистически значимой (ОР 0,82, 95% ДИ 0,40–1,69; $p = 0,60$). Это свидетельствует о том, что апиксабан не увеличивает риск больших кровотечений по сравнению с далтепаринном.

Из 1170 рандомизированных пациентов 1155 были включены в модифицированную выборку intent-to-treat. Из 1155 пациентов, включенных в исследование CARAVAGGIO, 336 пациентов (58,3%) в группе апиксабана и 332 пациента (57,3%) в группе далтепарина получали как минимум 1 сопутствующий противоопухолевый лекарственный препарат. У данных пациентов клинически значимые небольшие кровотечения отмечались у 34 (10,1%) человек в группе апиксабана и у 18 (5,4%) – в группе далтепарина (ОР 1,91, 95% ДИ 1,08–3,39).

Из 1155 пациентов наиболее частыми локализациями рака были ЖКТ (32,5%), легкие (17,3%), молочная железа (13,4%) и мочеполовая система (12%). Рецидивы ВТЭО зарегистрированы у 5,6% пациентов, получавших апиксабан, и у 7,9% – получавших далтепарин (ОР 0,64, 95% ДИ 0,38–1,08). Частота больших кровотечений была сопоставимой: 3,8% vs 4% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,41–1,71). Наибольший риск рецидивов отмечен при гинекологическом раке (10,9%) и раке ЖКТ (8,8%), а большие кровотечения чаще встречались при раке мочеполовой

системы (7,2%) и ЖКТ (4,8%). Оба препарата показали схожую эффективность и безопасность у онкологических пациентов.

Основным результатом исследования CARAVAGGIO было отсутствие значимых различий в частоте рецидивов ВТЭ между группами, что подтвердило эффективность апиксабана как альтернативы традиционным НМГ. При этом апиксабан обладает преимуществом в виде перорального применения, что повышает удобство для пациентов и улучшает комплаентность. Исследование CARAVAGGIO подтвердило, что апиксабан является эффективной и безопасной альтернативой далтепарину для лечения ВТЭ у онкологических пациентов. Это особенно важно, учитывая удобство перорального приема апиксабана по сравнению с подкожными инъекциями далтепарина, что может повысить приверженность пациентов к лечению. Кроме того, результаты исследования CARAVAGGIO поддерживают использование ПОАК, таких как апиксабан, в качестве 1-й линии терапии для пациентов с онкологическими заболеваниями и ВТЭ. Это согласуется с рекомендациями Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO), которые включили апиксабан в список рекомендуемых препаратов для лечения и профилактики ВТЭ у онкологических больных [72]. Исследование CARAVAGGIO также подчеркивает важность индивидуального подхода к лечению онкологических пациентов с учетом их клинических особенностей и рисков, связанных с ТЭО.

Специалисты в практике используют шкалу Khorana для прогнозирования риска развития ВТЭО у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Если пациент попадает в группу высокого риска, то ему необходимо начать первичную профилактику риска развития ВТЭО согласно клиническим рекомендациям (табл. 1).

Международные клинические рекомендации обществ, таких как NICE (National Institute for Health and Care Excellence), ASCO, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) и RUSSCO (Российское общество клинической онкологии), предоставляют четкие руководства по лечению онкоассоциированного тромбоза, включая использование ПОАК.

Согласно рекомендациям NICE, пациентам с активным онкологическим заболеванием и венозными ТЭО (ВТЭО) показана антикоагулянтная терапия (АКТ) продолжительностью не менее 3 мес [73]. Дальнейшее продолжение лечения определяется индивидуально исходя из клинической ситуации и активности опухолевого процесса.

При выборе ПОАК необходимо учитывать 3 ключевых фактора:

- 1) первичную локализацию ЗНО;
- 2) индивидуальный риск геморрагических осложнений;
- 3) потенциальные лекарственные взаимодействия с противоопухолевыми препаратами.

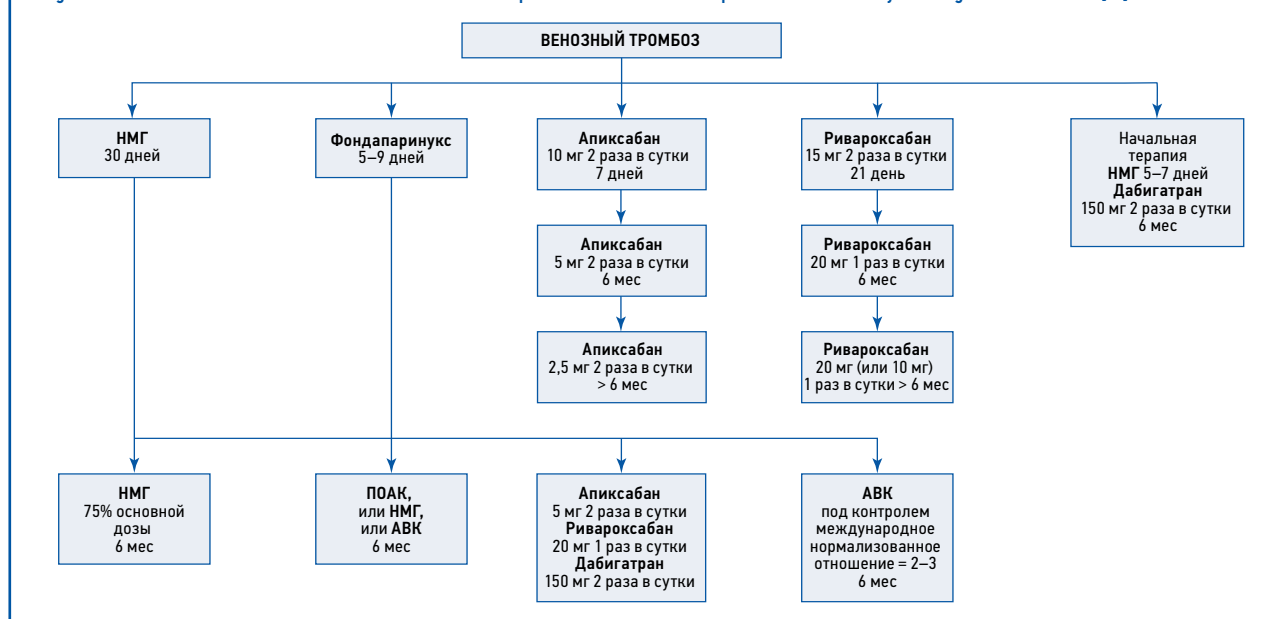
В случаях, когда применение ПОАК противопоказано или невозможно, альтернативными вариантами терапии являются НМГ и нефракционированные гепарины. Эти препараты могут использоваться как в виде монотерапии, так и в комбинации с АВК в зависимости от клинической ситуации.

Согласно последнему обновлению рекомендаций NCCN прямым ПОАК – апиксабану, ривароксабану и эдоксабану – отводится первостепенная роль в лечении канцерассоциированных тромбозов (КАТ) [74]. Минимальная продолжительность АКТ должна составлять 3 мес, при этом лечение может быть продолжено на весь срок проведения противоопухолевой терапии или до перехода заболевания в неактивную фазу.

Особое внимание в рекомендациях уделяется безопасности применения ПОАК у различных категорий пациентов. Хотя эти препараты считаются предпочтительным выбором для больных без поражения желудка и пищевода, апиксабан демонстрирует более благоприятный профиль безопасности при опухолях ЖКТ по сравнению с ривароксабаном и эдоксабаном, что подтверждается данными исследований (уровень доказательности 2В). Примечательно, что апиксабан и эдоксабан получили наивысший уровень рекомендаций (I) в текущей версии руководства NCCN, что подчеркивает их

Рис. 3. Рекомендации RUSSCO по лечению ВТЭО и профилактике рецидивов у пациентов с онкологическим диагнозом старше 18 лет [77].

Fig. 3. RUSSCO's recommendations for the treatment of VTE and prevention of recurrence in patients older than 18 years diagnosed with cancer [77].



доказанную эффективность в лечении ТЭО у онкологических больных.

В рекомендациях Американского общества гематологов (American Society of Hematology – ASH), опубликованных в феврале 2021 г., подчеркивается важность тщательного подбора АКТ для пациентов с активным онкологическим заболеванием и ВТЭО. Согласно этим рекомендациям прямые ПОАК рассматриваются как важная часть терапевтического арсенала, однако их применение требует взвешенного подхода.

Для начального лечения (первые 7 дней) ASH одобряет использование только двух ПОАК – апиксабана и ривароксабана – либо НМГ. В последующий период (3–6 мес) предпочтение отдается ПОАК (апиксабану, ривароксабану или эдоксабану) перед НМГ или АВК. При этом особое внимание уделяется необходимости индивидуальной оценки соотношения риска ТЭО и потенциального риска кровотечений у каждого конкретного пациента.

ASH рекомендует соблюдать особую осторожность при назначении ПОАК пациентам с ЗНО ЖКТ, а также перенесшим резекцию верхних его отделов, поскольку у этой категории больных повышен риск желудочно-кишечных кровотечений [75]. Однако данные масштабного исследования CARAVAGGIO вносят важные уточнения в эти рекомендации. Результаты исследования продемонстрировали, что апиксабан не увеличивает частоту больших кровотечений по сравнению с далтепаринном, включая случаи кровотечений из ЖКТ, даже у пациентов с ЗНО пищеварительной системы.

ASCO в обновлении рекомендаций 2023 г. существенно пересмотрело подходы к профилактике и лечению ТЭО у онкологических пациентов. Особое значение имеет присвоение апиксабану статуса препарата с высоким уровнем доказательности и категории «настоятельная рекомендация» для лечения ВТЭО [72].

Международная инициативная группа по тромбозам и раку (ITAC) в своих рекомендациях 2022 г. подтверждает эту позицию, указывая на преимущества прямых ПОАК – апиксабана, ривароксабана и эдоксабана – для начальной терапии КАТ. Минимальная продолжительность лечения должна составлять 6 мес, при этом особое внимание уделяется отбору пациентов: ПОАК рекомендуются больным без высокого риска желудочно-кишечных или мочеполовых кровотечений, при отсутствии значимых лекарственных взаимодействий и нарушений всасывания (уровень доказательности 1А) [76].

Клинические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) полностью согласуются с

международными подходами, отдавая предпочтение ПОАК (апиксабану и ривароксабану) как для начального лечения, так и для длительной (6 мес) АКТ ВТЭО у онкологических пациентов [77].

В тех случаях, когда уже случился венозный тромбоз, действовать нужно по алгоритму, который представлен на рис. 3.

Ассоциация флебологов России также поддерживает эту позицию, рекомендуя ПОАК в качестве препаратов 1-й линии вместо НМГ при ТГВ и ТЭЛА у больных раком [78]. Важным аспектом российских рекомендаций является дифференцированный подход к безопасности различных ПОАК. Эксперты особо отмечают, что в отличие от ривароксабана, применение которого ассоциировалось с увеличением риска желудочно-кишечных кровотечений в клинических исследованиях, апиксабан продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности у пациентов с опухолями ЖКТ [78]. Это положение имеет особое значение для клинической практики, позволяя оптимизировать выбор АКТ с учетом локализации опухоли.

Руководствуясь данными по профилактике и лечению ТЭО у онкологических пациентов Минздрава России от 2021 г., необходимо помнить о противопоказаниях к проведению АКТ:

- активное неконтролируемое кровотечение;
- активное цереброваскулярное кровоизлияние;
- поражение головного или спинного мозга с высоким риском развития кровотечения;
- перикардит;
- острая язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- тяжелая неконтролируемая или злокачественная гипертония;
- трансфузия более 2 доз свежзамороженной плазмы за 24 ч для остановки кровотечения;
- хроническое, но клинически значимое кровотечение;
- тромбоцитопения III–IV степени;
- тяжелая дисфункция тромбоцитов;
- недавно выполненная операция с высоким риском развития кровотечения.

В современных оснащенных медицинских центрах в настоящее время эффективным является имплантация кавафильтров. Показаниями для имплантации кавафильтра онкологическим пациентам являются:

1. Рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов.
2. Невозможность проведения адекватной АКТ или ее неэффективность, на фоне которой происходит

прогрессирование тромбоза с формированием эмболоопасного тромба.

3. Острый ТГВ нижних конечностей и таза перед хирургическим вмешательством.
4. Острый ТГВ нижних конечностей и таза у диссеминированных больных, получающих лечение по поводу онкологического заболевания.

Имплантация кавафилтра онкологическому больному не показана в следующих случаях:

1. Двусторонний подвздошнобедренный венозный тромбоз у больных с окклюзией верхней полой вены или с воспалительными процессами в области шеи, когда нет доступа для выполнения вмешательства.
2. Распространение тромбоза до уровня впадения печеночных вен и выше.

В недавнем исследовании (API-CAT), опубликованном в 2025 г., проведена оценка эффективности продленной профилактики КАТ с использованием сниженной дозы апикабана. Это рандомизированное двойное слепое исследование включало пациентов с активным раком и ВТЭ, которые завершили как минимум 6 мес АКТ. Участники были случайным образом распределены в соотношении 1:1 для получения апикабана в сниженной дозе (2,5 мг) или полной дозе (5,0 мг) дважды в день в течение 12 мес. Основной целью исследования было оценить частоту повторных ВТЭ, а также клинически значимых случаев кровотечений. В исследовании приняли участие 1766 пациентов, из которых 866 получили сниженную дозу, а 900 – полную. Результаты показали, что повторные ВТЭ произошли у 2,1% пациентов в группе со сниженной дозировкой и у 2,8% – в группе с полной дозировкой, что подтверждает эффективность сниженной дозировки. Кроме того, случаи клинически значимого кровотечения составили 12,1% в группе со сниженной дозировкой и 15,6% в группе с полной дозировкой, что также указывает на преимущества использования сниженной дозы. Таким образом, результаты исследования подтверждают, что продленная АКТ с использованием сниженной дозы апикабана (2,5 мг) является эффективной альтернативой полной дозе для профилактики повторных ВТЭ у пациентов с активным раком [79].

Заключение

Продолжительность АКТ должна составлять не менее 6 мес. Очевидно, что АКТ онкологических больных с ВТЭ остается сложной задачей. Необходимо подбирать индивидуальное лечение для каждого конкретного пациента. С учетом результатов исследований апикабан признан эффективной и безопасной альтернативой НМГ для лечения и профилактики рецидивов ВТЭ у онкологических пациентов. Недавнее исследование API-CAT по продленной профилактике КАТ с использованием сниженной дозы апикабана показало, что продленная АКТ с применением сниженной дозы является не менее эффективной, чем с полной дозировкой, в предотвращении повторных тромбоземболических событий. Ожидается, что результаты этого исследования будут включены в клинические рекомендации, что позволит улучшить стратегию лечения и профилактики рецидивов ВТЭ у пациентов с активным процессом ЗНО и повысить качество их жизни.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*. 2005;6(6):401-10. DOI:10.1016/S1470-2045(05)70207-2
2. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2010;102(Suppl. 1):S2-9. DOI:10.1038/sj.bjc.6605599
3. Levi M. Cancer-related coagulopathies. *Thromb Res*. 2014;133(Suppl. 2):S70-5. DOI:10.1016/S0049-3848(14)50012-6
4. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: Risk factors and outcomes. *Thromb Res*. 2016;140(Suppl. 1):S12-7. DOI:10.1016/S0049-3848(16)30092-5
5. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-22. DOI:10.1001/jama.293.6.715
6. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-15. DOI:10.1001/archinte.160.6.809
7. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):926-38. DOI:10.1016/j.jacc.2017.06.047
8. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(8):1777-83. DOI:10.1161/ATVBAHA.111.242859
9. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):692-9. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x
10. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:684-91. DOI:10.1182/asheducation-2013.1.684
11. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2011;9(Suppl. 1):316-24. DOI:10.1111/j.1538-7836.2011.04346
12. Robertson L, Yeoh SE, Broderick C, et al. Effect of testing for cancer on cancer- or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD010837. DOI:10.1002/14651858.CD010837.pub4
13. Rigdon EE. Trousseau's syndrome and acute arterial thrombosis. *Cardiovasc Surg*. 2000;8(3):214-8. DOI:10.1016/S0967-2109(00)00004-1
14. Litvinov RI, Weisel JW. Blood clot contraction: Mechanisms, pathophysiology, and disease. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(1):100023. DOI:10.1016/j.rpth.2022.100023
15. Tuzovic M, Herrmann J, Iliescu C, et al. Arterial thrombosis in patients with cancer. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(5):40. DOI:10.1007/s1936-018-0635-x
16. Mi Y, Yan S, Lu Y, et al. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4495. DOI:10.1097/MD.00000000000004495
17. Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res*. 2016;140(Suppl. 1):S66-70. DOI:10.1016/S0049-3848(16)30101-3
18. Kwaan HC, Gordon LI. Thrombotic microangiopathy in the cancer patient. *Acta Haematol*. 2001;106(1-2):52-6. DOI:10.1159/000046589
19. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J*. 2018;16:14. DOI:10.1186/s12959-018-0168-2
20. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, et al. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: Clinical and pathologic study. *Thromb Haemost*. 2001;86(3):828-33. PMID:11583315
21. Barbui T, Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. *Semin Thromb Hemost*. 2001;27(6):593-604. DOI:10.1055/s-2001-18865

22. Yeh KH, Cheng AL. Gastric cancer associated with acute disseminated intravascular coagulation: successful initial treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin. *Br J Haematol*. 1998;100(4):769-72. DOI:10.1046/j.1365-2141.1998.00613.x
23. Amer MH. Cancer-associated thrombosis: Clinical presentation and survival. *Cancer Manag Res*. 2013;5:165-78. DOI:10.2147/CMAR.S47094
24. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-93. DOI:10.1001/archinte.158.6.585
25. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1182-9. DOI:10.1001/archinte.162.10.1182
26. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):484-90. DOI:10.1200/JCO.2005.03.8877
27. Vergati M, Della-Morte D, Ferroni P, et al. Increased risk of chemotherapy-associated venous thromboembolism in elderly patients with cancer. *Rejuvenation Res*. 2013;16(3):224-31. DOI:10.1089/rej.2013.1409
28. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9(2):120-38. DOI:10.2450/2010.0066-10
29. Leeming JP, Diamond JP, Trigg R, et al. Ocular penetration of topical ciprofloxacin and norfloxacin drops and their effect upon eyelid flora. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(7):546-8. DOI:10.1136/bjo.78.7.546
30. Nakamura O, Segawa H, Tanaka H, et al. rCBF in brain tumours as measured by xenon enhanced CT. *Neurol Res*. 1987;9(1):24-9. DOI:10.1080/01616412.1987.11739767
31. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458-64. DOI:10.1001/archinte.166.4.458
32. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110(10):2339-46. DOI:10.1002/cncr.23062
33. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*. 2006;119(1):60-8. DOI:10.1016/j.amjmed.2005.06.058
34. Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, infection and venous thromboembolism. *Circ Res*. 2021;128(12):2017-36. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318225
35. Al Diab AI. Cancer-related venous thromboembolism: Insight into underestimated risk factors. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2010;3(4):191-5. DOI:10.5144/1658-3876.2010.191
36. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol*. 2007;44(2):62-9. DOI:10.1053/j.seminhematol.2007.02.004
37. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: The @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243(1):89-95. DOI:10.1097/01.sla.0000193959.44677.48
38. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: Risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res*. 2010;125(Suppl. 2):S1-7. DOI:10.1016/S0049-3848(10)00227-6
39. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001275. DOI:10.1371/journal.pmed.1001275
40. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res*. 2006;118(5):555-68. DOI:10.1016/j.thromres.2005.10.015
41. Yhim HY, Jang MJ, Kwak JY, et al.; Korean Venous Thromboembolism Working Party. The incidence, risk factors, and prognosis of recurrent venous thromboembolism (VTE) in patients with advanced solid cancers receiving anticoagulation therapy after the diagnosis of index VTE. *Thromb Res*. 2013;131(4):e133-40. DOI:10.1016/j.thromres.2013.01.025
42. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: A population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer*. 2010;103(7):947-53. DOI:10.1038/sj.bjc.6605883
43. Metcalf RL, Fry DJ, Swindell R, et al. Thrombosis in ovarian cancer: A case control study. *Br J Cancer*. 2014;110(5):1118-24. DOI:10.1038/bjc.2014.3
44. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: Higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost*. 2004;2(10):1760-5. DOI:10.1111/j.1538-7836.2004.00928.x
45. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: Pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4(6):465-73. DOI:10.1038/sj.neo.7900263
46. Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: Incidence and effect on survival. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1112-8. DOI:10.1200/JCO.2005.04.2150
47. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3870-5. DOI:10.1200/JCO.2011.40.1810
48. Cortecchia V, Buli P, Brunocilla E, et al. Therapeutic evaluation of aztreonam in the treatment of infections of the urinary tract in another 800 patients. *G Ital Chemioter*. 1985;32(2):449-51 (in Italian). PMID:3914434
49. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119(3):648-55. DOI:10.1002/cncr.27772
50. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7. DOI:10.1182/blood-2007-10-116327
51. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125(17):2092-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467
52. Doll DC, List AF, Greco FA, et al. Acute vascular ischemic events after cisplatin-based combination chemotherapy for germ-cell tumors of the testis. *Ann Intern Med*. 1986;105(1):48-51. DOI:10.7326/0003-4819-105-1-48
53. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36-46. DOI:10.1056/NEJMoa073149
54. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464-74. DOI:10.1038/nrcardio.2015.83
55. Wall C, Moore J, Thachil J. Catheter-related thrombosis: A practical approach. *J Intensive Care Soc*. 2016;17(2):160-7. DOI:10.1177/1751143715618683
56. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3665-75. DOI:10.1200/JCO.2003.08.008
57. Falanga A, Marchetti M, Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res*. 2015;135(Suppl. 1):S8-11. DOI:10.1016/S0049-3848(15)50432-5
58. Moik F, Ay C. Hemostasis and cancer: Impact of haemostatic biomarkers for the prediction of clinical outcomes in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2022;20(12):2733-45. DOI:10.1111/jth.15880
59. Bluff JE, Brown NJ, Reed MW, Staton CA. Tissue factor, angiogenesis and tumour progression. *Breast Cancer Res*. 2008;10(2):204. DOI:10.1186/bcr1871
60. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118:79-83. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.08.003
61. Riedl J, Preusser M, Nazari PM, et al. Podooplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood*. 2017;129(13):1831-9. DOI:10.1182/blood-2016-06-720714
62. Akinbo DB, Ajayi OI. Thrombotic pathogenesis and laboratory diagnosis in cancer patients, an update. *Int J Gen Med*. 2023;16:259-72. DOI:10.2147/IJGM.S385772
63. Rosell A, Martinod K, Mackman N, Thålin C. Neutrophil extracellular traps and cancer-associated thrombosis. *Thromb Res*. 2022;213(Suppl. 1):S35-41. DOI:10.1016/j.thromres.2021.12.018
64. Girardi L, Wang TF, Agno W, Carrier M. Updates in the incidence, pathogenesis, and management of cancer and venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(6):824-31. DOI:10.1161/ATVBAHA.123.318779
65. Goffinet AM, Hemmendinger LM, Caviness VS. Autoradiographic study of beta 1-adrenergic receptor development in the mouse forebrain. *Brain Res*. 1986;389(1-2):187-91. DOI:10.1016/0165-3806(86)90186-0
66. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15. DOI:10.1056/NEJMoa1306638
67. Frere C, Farge D, Schrag D, et al. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):69. DOI:10.1186/s13045-022-01289-1
68. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-607. DOI:10.1056/NEJMoa1915103
69. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24. DOI:10.1056/NEJMoa1711948

70. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23. DOI:10.1200/JCO.2018.78.8034
71. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):411-21. DOI:10.1111/jth.14662
72. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):3063-71. DOI:10.1200/JCO.23.00294
73. Venous thromboembolic diseases: Diagnosis, management and thrombophilia testing. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>. Accessed: 05.06.2025.
74. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(7):483-506. DOI:10.6004/jnccn.2024.0046
75. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 Guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927-74. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003442
76. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 International Clinical Practice Guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):e334-47. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00160-7
77. Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., и др. Тромбоэмболические осложнения. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2):202-15 [Somonova OV, Antukh EA, Vardanian AV, et al. Tromboembolicheskie oslozhneniya. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 2. *Malignant Tumors*. 2024;14(3s2):202-15 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-12
78. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А., и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152-296 [Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyukhin EA, et al. Prevention, diagnostics and treatment of deep vein thrombosis. Russian Experts Consensus. *Journal of Venous Disorders*. 2023;17(3):152-296 (in Russian)]. DOI:10.17116/flebo202317031152
79. Mahé I, Carrier M, Mayeur D, et al. Extended reduced-dose apixaban for cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2025;392(14):1363-73. DOI:10.1056/NEJMoa2416112

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.05.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

Значение ребиопсий метастатических и рецидивных очагов для изучения гетерогенности опухоли при люминальном раке молочной железы

М.И. Глузман^{1,2}, Е.А. Чистякова^{✉1,2}, Г.А. Раскин^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

²СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. На сегодняшний день современные руководства (NCCN, ESMO, RUSSCO) по лечению рака молочной железы (РМЖ) при прогрессировании заболевания рекомендуют выполнять повторную биопсию с переоценкой иммуногистохимического (ИГХ) статуса. Однако ввиду малой доказательной базы клиническая значимость повторных биопсий и показания к их выполнению не ясны, повторное ИГХ-исследование гистологического материала до сих пор не внедрено в широкую практику. Зависимость смены иммунофенотипа опухоли от ее клинико-биологических характеристик, а значит и потенциальные маркеры для принятия решения о выполнении повторной биопсии, остаются неисследованными.

Цель. Оценка фенотипической изменчивости люминального РМЖ на основании сравнения данных ребиопсий рецидивных/метастатических очагов с данными биопсий первичных опухолей до лечения, а также изучение влияния этой изменчивости на тактику лечения заболевания.

Материалы и методы. В период с 2019 по 2024 г. 100 больным ранним люминальным А и В РМЖ выполнена трепан-биопсия первичной опухоли до лечения и биопсия рецидивного либо метастатического очага после прогрессирования заболевания. В нашей работе изучено влияние основных клинико-морфологических факторов (возраста пациента, степени дифференцировки опухоли, локализации метастазирования, наличия драйверных мутаций в генах *BRCA1/2*, *PIK3CA*, ИГХ-подтипа опухоли, проведения химио-, антигормональной терапии и лучевой терапии) на частоту выявления дискордантности между парными биоптатами. Также оценено влияние выявления дискордантности на дальнейшую тактику лечения.

Результаты. Дискордантность результатов ИГХ-исследования между первичной опухолью до лечения и рецидивными/метастатическими очагами выявлена в 57% случаев, из них 37 случаев сопровождались сменой подтипа опухоли, 20 случаев – утратой/приобретением ИГХ-параметров, не приводящим к конверсии. Конверсия подтипа опухоли наблюдалась в 37% случаев. Наиболее нестабильно проявил себя люминальный А-подтип. Так, в 54% (20/37) случаев он перешел в люминальный В-подтип. Выявление дискордантности по результатам ИГХ-исследования привело к смене лечебной тактики в 48% случаев (27/57). Статистически значимого влияния изучаемых клинико-морфологических факторов (см. Материалы и методы) на шансы выявления дискордантности не обнаружено. Однако шансы конверсии по результатам многофакторного анализа значимо меньше при люминальном В-подтипе (на 70% меньше, чем при люминальном А) [отношение шансов (ОШ) lumA/lumB=0,30, 95% доверительный интервал 0,10–0,80; $p=0,018$], а адъювантная антигормональная терапия препаратом тамоксифен ассоциирована со снижением шансов конверсии на 79% при сравнении с адъювантным лечением ингибиторами ароматазы [ОШ IA/TAM=0,29 (95% доверительный интервал 0,10–0,82); $p=0,024$].

Заключение. Выполнение ребиопсии при люминальном РМЖ позволяет выявить дискордантность ИГХ-характеристик у 57% (57/100) и конверсию подтипа опухоли на фоне лечения у 37% (37/100) пациенток, что приводит к смене лечебной тактики более чем в 1/3 случаев (48% 27/57). Факторами риска конверсии ИГХ-подтипа являются люминальный А-подтип первичной опухоли и адъювантная антигормональная терапия препаратами из группы ингибиторов ароматазы. Для такой категории пациенток необходимо выполнение ребиопсии: это позволяет индивидуализировать дальнейшее противоопухолевое лечение.

Ключевые слова: гетерогенность, дискордантность, конверсия, люминальный рак молочной железы, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Глузман М.И., Чистякова Е.А., Раскин Г.А., Орлова Р.В. Значение ребиопсий метастатических и рецидивных очагов для изучения гетерогенности опухоли при люминальном раке молочной железы. Современная Онкология. 2025;27(2):102–108. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203200

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности женского населения от злокачественных опухолей. Так, в 2022 г. в мире зарегистрировано 2 295 686 случаев и 665 684 летальных исхода [1]. В России заболеваемость по данным за 2021 г. составила 70 208 новых случаев, а смертность – 20 620 случаев [2].

Такие показатели лидируют среди онкологических нозологий у женщин, что связано с высокой гетерогенностью этого вида рака. Гетерогенность опухоли – это совокупность различных биологических характеристик, присущих отдельным группам клеток в пределах одного новообразования [3].

В соответствии с существующими стандартами лечения при назначении терапии больной РМЖ необходимо учитывать иммуногистохимические (ИГХ) характеристики первичной

Информация об авторах / Information about the authors

✉Чистякова Елена Александровна – мл. науч. сотр. ФГБОУ ВО СПбГУ, врач-онколог СПбГУЗ ГКОД. E-mail: kegcumvino@yandex.ru

Глузман Марк Игоревич – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, зав. 12-м онкологическим химиотерапевтическим отд-нием СПбГУЗ ГКОД

Раскин Григорий Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, гл. специалист по патоморфологии СПбГУЗ ГКОД

Орлова Рашида Вахидовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, гл. специалист по клинической онкологии и реабилитации СПбГУЗ ГКОД

✉Elena A. Chistyakova – Res. Assist., Saint Petersburg State University, City Clinical Oncological Dispensary. E-mail: kegcumvino@yandex.ru; ORCID: 0009-0001-9760-5641

Mark I. Gluzman – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University, City Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0002-8965-8364

Grigory A. Raskin – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University, City Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0002-7522-6552

Rashida V. Orlova – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University, City Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-4447-9458

Role of repeat biopsies of metastatic and recurrent lesions for the study of tumor heterogeneity in luminal breast cancer: Retrospective and prospective analyses

Mark I. Gluzman^{1,2}, Elena A. Chistyakova^{✉1,2}, Grigory A. Raskin^{1,2}, Rashida V. Orlova^{1,2}

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

²City Clinical Oncological Dispensary, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Current guidelines (NCCN, ESMO, RUSSCO) for the treatment of breast cancer (BC) with the disease progression recommend performing a repeat biopsy with a reassessment of immunohistochemical (IHC) status. However, due to the weak evidence base, the indications and clinical significance of repeat biopsies are not clear, and repeated IHC examinations of histological specimens have not yet been introduced into routine practice. The dependence of the change in the tumor immunophenotype on its clinical and biological characteristics, and hence the potential markers for deciding to perform a repeat biopsy, remain poorly studied.

Aim. To evaluate phenotypic variability of luminal BC based on comparison of repeat biopsies of recurrent/metastatic lesions with biopsies of primary tumors before treatment, and to study the effect of this variability on the treatment of the disease.

Materials and methods. Between 2019 and 2024, 100 patients with early luminal A and B BC underwent a core biopsy of the primary tumor before treatment and a biopsy of a recurrent or metastatic lesion after the disease progression. In our study, the influence of the main clinical and morphological factors (patient's age, tumor differentiation degree, localization of metastases, presence of the driver mutations in the *BRCA1/2* and *PIK3CA* genes, IHC subtype of the tumor, as well as administered chemotherapy, antihormonal, and radiation therapy) on the frequency of detection of discordance between paired biopsies was determined. The impact of discordance detection on further treatment approaches was also assessed.

Results. Discordance of the IHC study results between the primary tumor before treatment and recurrent/metastatic lesions was found in 57% of cases, of which 37 cases were associated with a change in the tumor subtype, 20 cases with the loss/acquisition of IHC parameters that do not lead to conversion. Tumor subtype conversion was observed in 37% of cases. The luminal A subtype was the most unstable; in 54% (20/37) of cases, it converted into the luminal B subtype. The IHC discordance detection led to a treatment change in 48% of cases (27/57). There was no statistically significant effect of the studied clinical and morphological factors (see materials and methods) on the probability of discordance detection. However, the probability of conversion by multivariate analysis was significantly less in the luminal B subtype (70% less than in luminal A subtype) [odds ratio (OR) lumA/lumB=0.30, 95% confidence interval 0.10–0.80; $p=0.018$], and adjuvant antihormonal therapy with tamoxifen was associated with a 79% reduction in the probability of conversion when compared with adjuvant treatment with aromatase inhibitors [OR IA/TAM=0.29 (95% confidence interval 0.10–0.82); $p=0.024$].

Conclusion. Performing a repeat biopsy in patients with luminal BC can reveal the discordance of IHC characteristics in 57% (57/100) of patients and the therapy-induced tumor subtype conversion in 37% (37/100) of patients, which led to a change in treatment approaches in more than 1/3 of cases (48%, 27/57). Risk factors for conversion of the IHC subtype include the luminal A subtype of the primary tumor and adjuvant antihormonal therapy with aromatase inhibitors. For this category of patients, a repeat biopsy is necessary since it helps to individualize further anti-tumor treatment.

Keywords: heterogeneity, discordance, conversion, luminal breast cancer, immunohistochemical study

For citation: Gluzman MI, Chistyakova EA, Raskin GA, Orlova RV. Role of repeat biopsies of metastatic and recurrent lesions for the study of tumor heterogeneity in luminal breast cancer: Retrospective and prospective analyses. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(2):102–108. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203200

опухоли [уровень экспрессии рецепторов эстрогенов (ЭР) и прогестерона (ПР), рецепторов эпидермального фактора роста (HER2) и индекс пролиферативной активности (Ki-67), а также наличие драйверных мутаций] [4, 5].

В ходе многочисленных исследований доказано, что эти характеристики могут меняться при прогрессировании заболевания и под действием лечения [6–8]. Вероятно, это происходит ввиду изначально высокой внутриопухолевой гетерогенности РМЖ и селективного отбора клона клеток, устойчивых к назначенному лечению. Однако точные механизмы фенотипической изменчивости (смены ИГХ-подтипа) РМЖ остаются предметом изучения.

Все современные руководства (NCCN, ESMO, RUSSCO) по лечению РМЖ рекомендуют выполнять повторную биопсию с переоценкой ИГХ-статуса (экспрессия ЭР, ПР, рецепторов HER2 и Ki-67) при прогрессировании заболевания как в виде рецидива, так и в виде метастатического заболевания [4]. Однако в связи с отсутствием четких показаний к выполнению процедуры и малой доказательной базой относительно клинической значимости повторное ИГХ-исследование гистологического материала до сих пор не внедрено в широкую практику. Зависимость смены иммунофенотипа опухоли от ее клинико-биологических характеристик, а значит и потенциальные маркеры для принятия решения о выполнении повторной биопсии, остаются неисследованными.

Кроме того, не определены объемы исследования материала после повторных биопсий. Так, молекулярно-генетическое

исследование ребиопсийного материала не входит в клинические рекомендации.

Цель исследования – оценка фенотипической изменчивости люминального РМЖ на основании сравнения данных ребиопсий рецидивных/метастатических очагов с данными биопсий первичных опухолей до лечения, а также изучение влияния этой изменчивости на прогноз и тактику лечения заболевания.

Материалы и методы

Мы выполнили ретроспективно-проспективный анализ 100 случаев метастазирования или местного рецидива люминального РМЖ в условиях СПбГУЗ ГКОД в период с 2019 по 2024 г. Окончательная оценка базы данных произведена 27.04.2024.

Критерии включения пациенток в исследование:

- 1) местный рецидив первичной опухоли и/или метастазирование заболевания, выявленные как на фоне адъювантной антигормональной терапии, так и после ее завершения;
- 2) доступность для повторного исследования гистологического материала первичной опухоли до начала лекарственного лечения;
- 3) доступность рецидивного/метастатического очага для гистологической верификации;
- 4) отрицательный HER2-статус.

Всем пациенткам выполнена гистологическая верификация первичной опухоли до начала лекарственного лечения и биопсия рецидивного/метастатического очага. Парные

биоптаты подвергнуты гистологическому и ИГХ-исследованию с определением суррогатных подтипов опухолей. При ИГХ-исследовании оценивали экспрессию ЭР и ПР, эпидермально-го фактора роста [при выявлении неопределенного результата (HER2neu 2+) выполнялась гибридизация in situ методом FISH], а также определяли индекс пролиферации (Ki-67).

В нашей работе представлен собственный опыт выполнения повторных биопсий больным люминальным РМЖ, изучено влияние основных клиничко-морфологических факторов [возраста пациента, степени дифференцировки опухоли, локализации метастазирования, наличия драйверных мутаций в генах *BRCA1/2*, *PIK3CA*, ИГХ-подтипа опухоли, проведения химио- (ХТ), гормональной (ГТ) и лучевой терапии (ЛТ)] на частоту выявления дискордантности между парными биоптатами. Также оценено влияние выявления дискордантности на дальнейшую тактику лечения.

Дискордантность определена как различие минимум одной из ИГХ-характеристик при сравнении биоптата первичной опухоли до начала лекарственного лечения и ребиоптата опухоли после прогрессирования на фоне адъювантной ГТ.

Конверсия определена как смена ИГХ-подтипа. При этом под позитивной конверсией понималась смена иммунофенотипа опухоли, сопровождающаяся появлением в ребиоптате опухоли экспрессии рецепторов, которые не экспрессировала ранее первичная опухоль. Негативная конверсия определена как утрата метастатическим/рецидивным очагом рецепторов, ранее экспрессируемых первичной опухолью.

Гормоночувствительность, первичная и вторичная гормонорезистентность опухоли в работе определены в соответствии с критериями клинических рекомендаций Российского общества онкоммаммологов (РООМ): «Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. 2022».

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводили с помощью программы Jamovi.

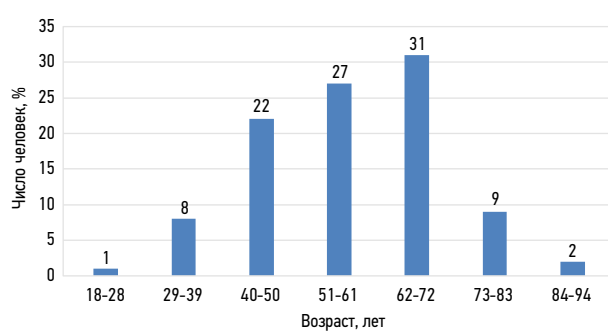
Данные сегментированы по возрастным группам, оценены с помощью метода доверительных интервалов (ДИ). Также оценивали номинальные параметры [гистологический и ИГХ-подтип, степень дифференцировки опухоли, наличие/отсутствие висцерального метастазирования, наличие/отсутствие соматических мутаций в генах *PIK3CA* (материал – опухолевая ткань) / герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* (материал – кровь), вид гормонорезистентности, предшествующая ХТ и ЛТ].

Количественные показатели (возраст) оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для чего использовали критерий Шапиро–Уилка. Полученные данные объединили в вариационный ряд, в котором проводили расчет средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% ДИ. Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивали путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Сравнение номинальных данных проводили при помощи точного критерия Фишера. Значение точного критерия Фишера $F > 0,05$ свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий, $F < 0,05$ – об их наличии. Многофакторный анализ номинальных данных выполнен методом биномиальной логистической регрессии.

Результаты

Общая характеристика выборки. Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил $57,6 \pm 13,2$ года (95% ДИ 55,0–60,2). Распределение пациенток по возрастам соответствовало нормальному (критерий Шапиро–Уилка; $p = 0,8$) и представлено на рис. 1. Доля молодых пациенток, согласно

Рис. 1. Распределение пациенток по возрастам.
Fig. 1. The distribution of patients by age.



классификации Всемирной организации здравоохранения, составила 16% (16/100), среднего возраста – 37% (37/100), пожилого – 39% (39/100), старческого – 8% (8/100).

Как видно из табл. 1, в исследовании преобладали пациентки со II стадией заболевания – 43 (43%). У 90 (90%) пациенток выявлен протоковый тип опухоли, у 10% пациенток – дольковый тип, что соответствует распределению согласно литературным данным [9, 10]. Преобладали пациентки с умеренной дифференцировкой опухоли – 69 (69%), однако у 10 (10%) диагностированы низкодифференцированные карциномы.

Местный рецидив выявлен у 36 (36%), отдаленные метастазы – у 64 (64%) пациенток, при этом сочетание местного рецидива и отдаленного метастазирования отметили у 21 (21%) пациента. Среди локусов отдаленного метастазирования преобладали печень (34%), кости (32%), легкие (19%).

Кроме того, у 11/100 пациенток, вошедших в выборку, диагностирован висцеральный криз в соответствии с критериями ABC3. При этом конверсия подтипа присутствовала в 6/11 случаев, а дискордантность – в 8/11.

У 41 (41%) пациента выполнено молекулярно-генетическое исследование на наличие соматических мутаций в гене *PIK3CA*. Всем пациенткам моложе 60 лет, число которых составило 42, выполнен анализ крови на наличие мутации в генах *BRCA1/2* методом полимеразной цепной реакции. При отсутствии выявленной мутации исследование повторяли методом NGS.

Анализ частоты дискордантности на основании исследования парных биоптатов. По нашим данным дискордантность результатов ИГХ-исследования между первичной опухолью до лечения и рецидивными/метастатическими очагами выявлена в 57% случаев, из них 37 случаев сопровождались сменой подтипа опухоли, 20 случаев – утратой/приобретением ИГХ-параметров, не приводящим к конверсии.

Как видно из табл. 2, дискордантность представлена преимущественно утратой экспрессии как ЭР, так и ПР.

При этом самым частым изменением оказалась потеря ПР, которую наблюдали в 76% случаев (43/57). В 11/57 случаях (19%) отмечали потерю как ПР, так и ЭР, что привело к конверсии ИГХ-подтипа в трижды негативный. В остальных 3 случаях дискордантность связывали с приобретением опухолью гиперэкспрессии рецепторов HER2neu при неизменной экспрессии ЭР и ПР, что привело к конверсии в люминальный В HER2-позитивный РМЖ.

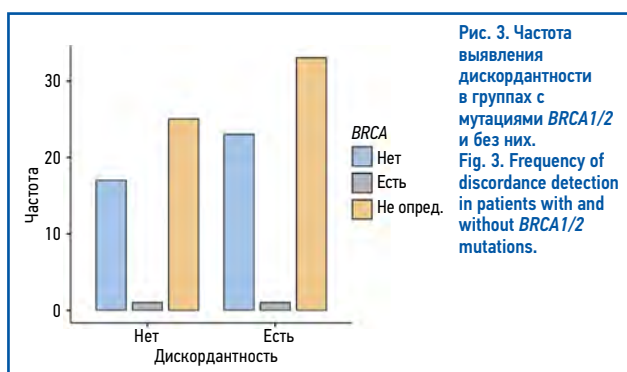
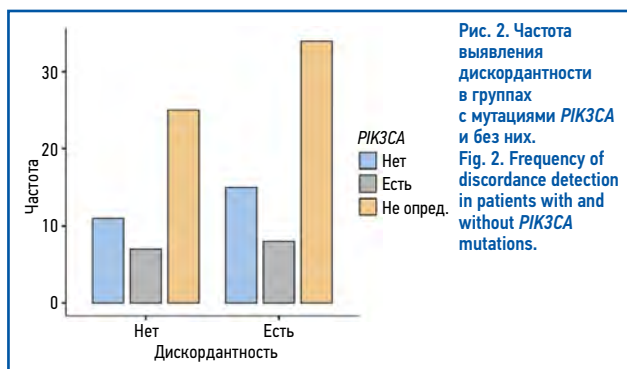
Дискордантность значений индекса Ki-67 выявлена у 32% пациенток ($N = 18/57$), она сопровождалась приобретением высокого индекса пролиферации ($> 30\%$) в 15/57 (26%) случаях или потерей высокого индекса пролиферации у 3/57 (5%) пациенток.

Выявление дискордантности по результатам ИГХ-исследования привело к смене лечебной тактики в 48% случаев (27/57). При этом эндокринотерапию заменили на ХТ у 24 пациенток, добавили антиHER2-таргетную терапию 3 пациенткам.

Учитывая биологические различия опухолей пациенток разных возрастных групп, сравнили частоту дискордантности у больных молодого и среднего возраста с частотой ее выявления у лиц пожилого и старческого возраста.

Таблица 1. Общая характеристика пациенток, N=100 Table 1. General characteristics of patients, N=100		
Характеристика		Число пациенток
Стадия	I	21
	II	43
	III	36
Гистологический тип	Дольковый	10
	Протоковый	90
ИГХ-подтип	Люминальный А	43
	Люминальный В	57
Степень дифференцировки	G1	10
	G2	69
	G3	21
Висцеральные метастазы	Есть	36
	Нет	64
Мутация <i>PIK3CA</i> в опухоли	Есть	15
	Нет	26
	Не опред.	59
Мутация <i>BRCA1/2</i> в крови	Есть	2
	Нет	40
	Не опред.	58
Гормонорезистентность	Первичная	36
	Вторичная	41
	Гормоночувствительные	23
Предшествующая ХТ	Да	54
	Нет	46
Предшествующая ЛТ	Да	74
	Нет	26
Предшествующая ГТ	Блокаторы ЭР	53
	Ингибиторы ароматазы	47

Таблица 2. Типы дискордантности (N=57) Table 2. Types of discordance (N=57)		
Показатель	Приобретение	Утрата
ЭР	0	11/57 (19%)
ПР	0	43/57 (76%)
HER2neu	3/57 (5%)	0
Ki-67>30%	15/57 (26%)	3/57 (5%)



Среди молодых пациенток дискордантность выявлена у 63% (10/16), среди пациенток среднего возраста – у 57% (21/37), среди пожилых – у 54% (21/39), у пациенток старческого возраста – в 63% (5/8) случаев. При этом статистически значимых различий в этих возрастных группах согласно тесту Фишера не выявлено ($F=0,146$; $p=0,932$).

Проанализировано число случаев дискордантности в группах с высокой (G1), промежуточной (G2) и низкой (G3) степенью дифференцировки опухоли. При этом дискордантность отмечали в группе G1 в 30% случаев (3/10), в группе G2 в 61% случаев (42/69), а в группе G3 в 57% случаев (12/21). Однако тест Фишера статистически значимой взаимосвязи между степенью дифференцировки опухоли и частотой дискордантности не показал ($F=1,70$; $p=0,187$).

Исследована взаимосвязь между наличием дискордантности и появлением висцерального метастазирования. Висцеральные метастазы диагностированы у 36% пациенток (36/100). Дискордантность в группе с висцеральными метастазами выявлена у 50% (18/36), в группе без висцеральных метастазов она определена у 61% (39/64). Такая разница в частоте дискордантности в 2 группах статистически незначима ($F=1,91$; $p=0,154$).

На рис. 2 и 3 представлено число случаев дискордантности в группах с мутациями *PIK3CA* и *BRCA* и без мутаций.

Среди пациенток, обследованных на мутацию *PIK3CA* (N=41), в группе пациенток с дискордантностью частота данной мутации составила 35% (8/23) против 39% (7/18) в группе пациенток со стабильной опухолью. Однако такая разница статистически незначима ($F=2,89$; $p=0,716$). Среди пациенток, обследованных на мутации в генах *BRCA1/2* (N=42), в группе

Рис. 4. Результаты корреляционного анализа.
Fig. 4. Results of correlation analysis.

	Возраст	ГТ первично	Г первичная	ИГХ первичная	Конверсия	Наличие висцерального криза	Висцеральные метастазы	Дистанционная ЛТ	ХТ	Гормонорезистентность	ГТ	Дискордантность	Стадия
ГТ первично	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Г первичная	-0.1	-0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ИГХ первичная	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Конверсия	-0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Наличие висцерального криза	-0.2	0.1	-0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Висцеральные метастазы	0.1	0.2	-0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Дистанционная ЛТ	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ХТ	-0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Гормонорезистентность	-0.1	0.1	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ГТ	-0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Дискордантность	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Стадия	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

Примечание. Здесь и далее в рис. 5, 6: ГТ первично – гистологический тип первичной опухоли.

пациенток с дискордантностью частота данной мутации составила 42% (1/24) против 56% (1/18) в группе пациенток со стабильной опухолью. Разница статистически незначима ($F=2,06$; $p=0,559$).

По результатам однофакторного анализа методом логистической регрессии выявлена статистически значимая разница отношений шансов (ОШ) дискордантности в группе пациенток,

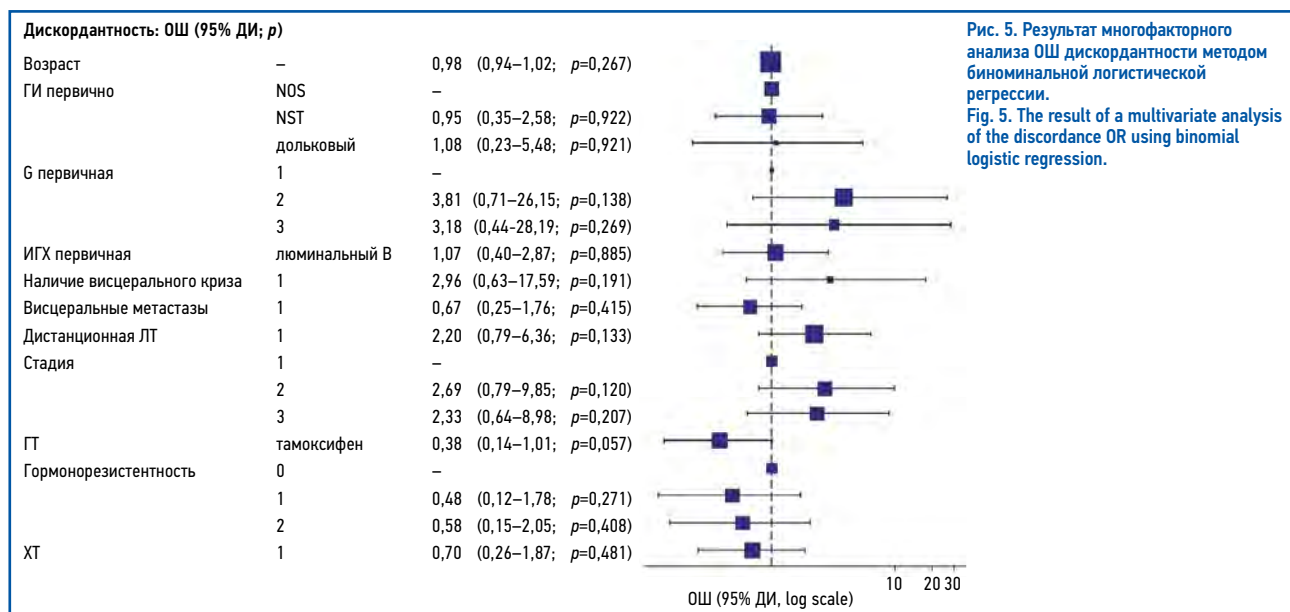


Рис. 5. Результат многофакторного анализа ОШ дискордантности методом биномиальной логистической регрессии.
Fig. 5. The result of a multivariate analysis of the discordance OR using binomial logistic regression.

получавших в качестве адъювантного лечения тамоксифен, и тех, кто получал ингибиторы ароматазы [ОШ_{crude}=0,42 (95% ДИ 0,18–0,94); $p=0,037$]. Однако при многофакторном анализе такая связь оказалась статистически незначимой [ОШ=0,38 (95% ДИ 0,14–1,01); $p=0,057$].

При корреляционном анализе (рис. 4) между дискордантностью и конверсией выявлена корреляционная связь средней силы, поэтому для многофакторного анализа созданы 2 отдельные регрессионные модели.

Результаты многофакторного анализа данных методом биномиальной логистической регрессии представлены на рис. 5. Статистически значимого влияния изученных факторов на шансы выявления дискордантности не обнаружено.

Анализ частоты конверсии на основании исследования парных биоптатов. Конверсия подтипа опухоли наблюдалась в 37 (37%) случаях. Как представлено в табл. 3, наиболее нестабильным проявил себя люминальный А-подтип. Так, в 54% (20/37) случаев он перешел в люминальный В-подтип.

При этом в 79% (29/37) случаях конверсия негативная (утрата ЭР/ПР) и лишь в 8% (3/37) случаях позитивная (приобретение рецепторов HER2), 65% конверсий (24/37) связано с увеличением уровня Ki-67 в ребиоптате, в 27% (10/37) случаев отмечено снижение уровня Ki-67 в процессе лечения.

Среди молодых пациенток конверсия выявлена у 22% (8/37), среди средневозрастных у 35% (13/37), среди пожилых у 38% (14/37), среди пациенток старческого возраста у 5% (2/37). При этом статистически значимых различий в данных возрастных группах согласно тесту Фишера не выявлено ($F=0,563$; $p=0,641$).

В группе с высокой степенью дифференцировки (G1) конверсия наблюдалась в группе G1 в 20% случаев (2/10), в группе G2 – в 39% случаев (27/69), а в группе G3 – в 38% случаев (8/21). Однако при проведении теста Фишера статистически значимой взаимосвязи между степенью дифференцировки опухоли и частотой конверсии не обнаружено ($F=0,681$; $p=0,508$).

Проанализирована взаимосвязь между наличием конверсии и появлением висцерального метастазирования. Конверсия в группе с висцеральными метастазами (N=36) выявлена у 36% (13/36), у группы без висцеральных метастазов (N=64) – у 38% (24/64). Такая разница в частоте конверсии в двух группах статистически незначима ($F=3,75$; $p=0,027$), таким образом, конверсия не определяет частоту висцерального метастазирования.

По результатам дисперсионного однофакторного анализа не выявлено статистически значимого влияния на частоту конверсий наличия мутации в гене PIK3CA ($F=0,915$; $p=0,404$) и в генах BRCA1/2 ($F=0,661$; $p=0,519$).

Результаты однофакторного анализа ОШ конверсии представлены в табл. 4. По результатам анализа не отмечено

Таблица 3. Виды конверсий (N=37)
Table 3. Types of conversions (N=37)

Приобретенный	Люминальный А	Люминальный В	Люминальный В HER2 3+	Трижды негативный
Исходный				
люминальный А	×	20/37 (54%)	3/37 (8%)	5/37 (14%)
люминальный В	3/37 (8%)	×	0	6/37 (16%)

статистически значимого влияния изучаемых факторов на шансы конверсии.

По результатам многофакторного анализа методом логистической регрессии (результаты представлены на рис. 6) шансы конверсии значимо меньше при люминальном В-подтипе (на 70% меньше, чем при люминальном А) [ОШ_{lumA/lumB}=0,30 (95% ДИ 0,10–0,80); $p=0,018$], а адъювантная ГТ препаратом тамоксифен ассоциирована со снижением шансов конверсии на 79% при сравнении с адъювантным лечением ингибиторами ароматазы [ОШ_{IA/TAM}=0,29 (95% ДИ 0,10–0,82); $p=0,024$].

Обсуждение

Частота выявления дискордантности и конверсии подтипа при люминальном РМЖ в нашем исследовании сопоставима с данными литературы для РМЖ в целом [8].

Нумерически значительно большая встречаемость дискордантности при отсутствии драйверных мутаций PIK3CA (65% против 61%), BRCA1/2 (58% против 44%) в опухоли, по всей видимости, объясняется различными механизмами канцерогенеза. Опухоли с драйверными мутациями генетически более стабильны и однородны, в то время как развитие диких типов опухолей сопровождается накоплением большого числа пассажирских мутаций, образованием новых клеточных клонов и вследствие этого более частой сменой иммунотипа [11].

При этом статистически значимой взаимосвязи по результатам нашего исследования не выявлено. Данный результат может быть связан с малым объемом выборки и низким охватом молекулярно-генетическим исследованием (выполнено у 43% пациенток).

В исследовании не получено статистической значимости при проведении однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа в частоте развития дискордантности в зависимости от возраста, гистологического и ИГХ-подтипа,

Таблица 4. Однофакторный регрессионный анализ ОШ конверсии Table 4. Univariate regression analysis of conversion OR	
Переменные	ОШ нескорректированное (95% ДИ)
Возраст	0,97 (0,94–1,00; $p=0,077$)
Гистологический тип первичной опухоли (NST)	1,83 (0,77–4,46; $p=0,172$)
Гистологический тип первичной опухоли (дольковый)	1,59 (0,36–6,54; $p=0,523$)
Степень дифференцировки первичной опухоли G2/G1	2,57 (0,59–17,90; $p=0,254$)
Степень дифференцировки первичной опухоли G3/G1	2,46 (0,46–19,12; $p=0,322$)
ИГХ-подтип первичной опухоли (люминальный В / люминальный А)	0,44 (0,19–1,00; $p=0,051$)
Наличие висцерального криза	2,25 (0,63–8,36; $p=0,210$)
Наличие висцеральных метастазов	0,94 (0,40–2,19; $p=0,890$)
Лучевая терапия в анамнезе	1,85 (0,72–5,23; $p=0,220$)
Стадия опухоли при выявлении (II/I)	0,79 (0,27–2,32; $p=0,664$)
Стадия опухоли при выявлении (III/I)	0,67 (0,22–2,04; $p=0,473$)
ГТ (тамоксифен / ингибиторы ароматазы)	0,54 (0,23–1,21; $p=0,136$)
Гормонорезистентность (первичная/отсутствие)	1,06 (0,36–3,25; $p=0,917$)
Гормонорезистентность (вторичная/отсутствие)	1,20 (0,42–3,58; $p=0,737$)
Наличие ХТ в анамнезе	0,71 (0,31–1,61; $p=0,411$)

степени дифференцировки опухоли, наличия/отсутствия висцерального метастазирования, наличия/отсутствия мутаций в генах *PIK3CA/BRCA1/2*, гормонорезистентности, предшествующей ХТ и ЛТ. Это определяет необходимость дальнейшего поиска причин смены ИГХ-характеристик опухоли путем выполнения молекулярно-генетических исследований ребиоптатов для определенного «внутреннего подтипа». Известно, что такие факторы, как мутации в генах *FGFR*, *TP53*, *CCND1*, *ESR1*, *PTEN*, *Rb1* и микроокружение опухоли, в более значимой степени определяют гетерогенность опухоли [11].

Кроме того, необходимо дальнейшее изучение природы внутриопухолевой гетерогенности люминального РМЖ на основании определения «внутренних подтипов опухоли» молекулярно-генетическими методами.

Определение подтипа опухоли только на основании ИГХ-метода – существенное ограничение выполненного нами исследования гетерогенности с помощью парных биоптатов.

Важный результат нашего исследования – факт смены лечебной тактики у 48% пациенток. По данным других исследователей смена лечебной тактики на основании результатов повторной биопсии происходит у 14% пациенток [6]. Такое различие может быть связано с тем, что наше исследование имело проспективный компонент, а также указывает на важность выполнения ребиопсий группе больных люминальным РМЖ. Особенное значение это имеет при подборе патогенетической терапии при выявлении HER2-положительного статуса или отмене ГТ при полной негативной конверсии опухоли в трижды негативный подтип.

Заключение

Выполнение ребиопсий при люминальном РМЖ имеет важное клиническое значение: позволяет выявить дискордантность ИГХ-характеристик у 57% (57/100) и конверсию подтипа опухоли на фоне лечения у 37% (37/100) пациенток, что приводит к смене лечебной тактики более чем в 1/3 случаев (48%, 27/57).

Факторы риска конверсии ИГХ-подтипа – люминальный А-подтип первичной опухоли и адъювантная ГТ препаратами из группы ингибиторов ароматазы. Для такой категории пациенток необходимо выполнение ребиопсии: это позволяет индивидуализировать дальнейшее противоопухолевое лечение.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work,

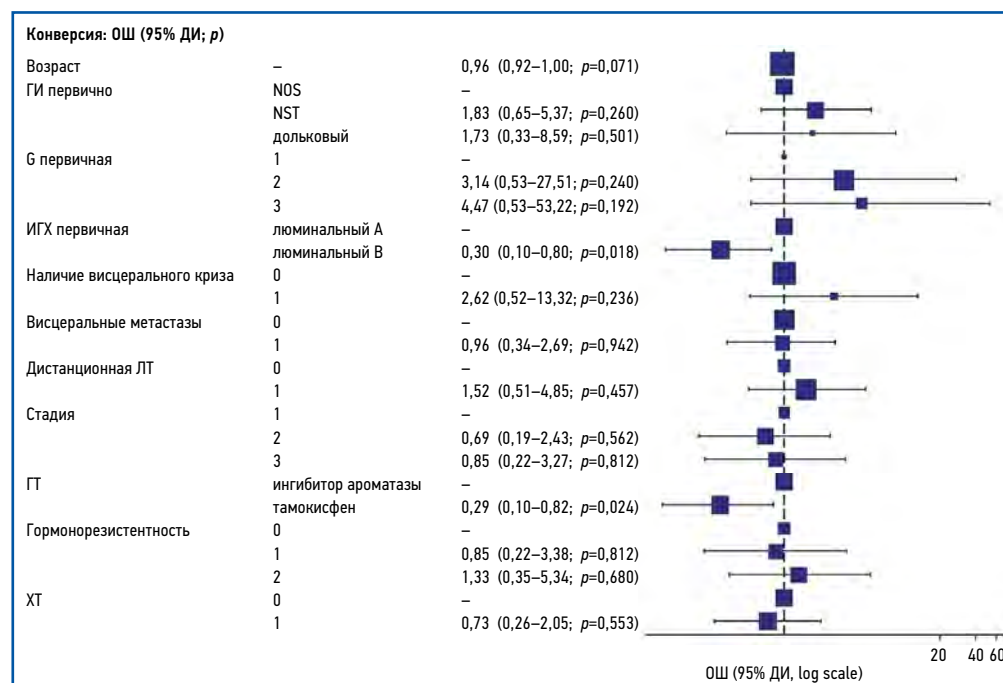


Рис. 6. Результат многофакторного анализа ОШ конверсии методом биномиальной логистической регрессии.

Fig. 6. The result of a multivariate analysis of the conversion OR using binomial logistic regression.

drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 23-75-01056.

Funding source. The work was supported by the Russian Science Foundation grant 23-75-01056.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

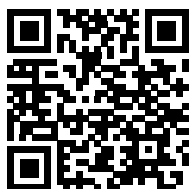
Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63. DOI:10.3322/caac.21834
2. Мерабишвили В.М., Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В., и др. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование). *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2023;19(3):16–24 [Merabishvili VM, Semiglazov VF, Komiakhov AV, et al. The state of cancer care in Russia: breast cancer. Epidemiology and survival of patients. The impact of the SARS-CoV-2-beta-coronavirus epidemic (clinical and population study). *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2023;19(3):16–24 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24
3. Геращенко Т.С. Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы и ее связь с экспрессией генов лекарственной устойчивости: дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2017; с. 13–4 [Gerashchenko TS. Vnutriopukholevaia morfologicheskaya heterogennost raka molochnoi zhelezy i ee svyaz s ekspressiei genov lekarstvennoi ustoichivosti : dis. kand. med. nauk. Tomsk, 2017; p. 13–4 (in Russian)]. EDN: ISGLOV
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(5):331–57. DOI:10.6004/jnccn.2024.0035
5. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли.* 2023;(13):157–200 [Tiuliandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniu raka molochnoi zhelezy. *Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast 1. Zlokachestvennye opukholi.* 2023;(13):157–200 (in Russian)].
6. Amir E, Miller N, Geddie W, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(6):587–92. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1156. DOI:10.1200/JCO.2010.33.5232
7. Diana A, Carlino F, Buono G, et al. Prognostic Relevance of Progesterone Receptor Levels in Early Luminal-Like HER2 Negative Breast Cancer Subtypes: A Retrospective Analysis. *Front Oncol.* 2022;12:813462. DOI:10.3389/fonc.2022.813462
8. Aurilio G, Disalvatore D, Pruner G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer.* 2014;50(2):277–89. DOI:10.1016/j.ejca.2013.10.004
9. Reed AEM, Kutasovi JR, Lakhani SR, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):12. DOI:10.1186/s13058-015-0519-x
10. Табагуа Т.Т., Семиглазов В.В., Бусько Е.А., и др. Клинико-морфологические особенности и лечение долькового рака молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2013;59(3):386–9. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-morfologicheskie-osobennosti-i-lechenie-dolkovogo-raka-molochnoy-zhelezy>. Дата обращения 03.07.2024 [Clinical and morphological features and treatment for lobular breast cancer. *Voprosy onkologii.* 2013;59(3):386–9. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-morfologicheskie-osobennosti-i-lechenie-dolkovogo-raka-molochnoy-zhelezy>. Assessed: 03.07.2024 (in Russian)].
11. Денисов Е.В. Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы. Клинические и молекулярно-генетические особенности: дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2022 [Denisov EV. Vnutriopukholevaia morfologicheskaya heterogennost raka molochnoi zhelezy. Klinicheskie i molekuliarno-geneticheskie osobennosti : dis. d-ra biol. nauk. Saint Petersburg, 2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.12.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

Доклинические исследования цитотоксической и цитостатической активности пяти новых производных имидазотриазина на культурах клеток рака молочной железы MDA-MB231, BT474 и MCF-7

А.Х. Хумаири^{✉1-3}, М.А. Булдаков², В.В. Новочадов⁴, Н.В. Чердынцева², В.В. Удут²

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

²ФГБУН «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

³Университет Аль-Мустакбал, Хилла, Вавилон, Ирак;

⁴ФГАОУ ВО «Волгоградский государственный университет», Волгоград, Россия

Аннотация

Обоснование. Представлены результаты изучения новых производных имидазотриазина с целью установления возможности их использования в качестве противоопухолевых средств, в том числе для химиотерапии рака молочной железы (РМЖ). Актуальность работы обусловлена широким распространением и высокой смертностью от РМЖ и других социально значимых локализаций рака. Противоопухолевые препараты имеют ограничения в эффективности противоопухолевого действия в связи с наличием первичной или приобретенной лекарственной устойчивости. В результате от 30 до 50% пациентов с разными локализациями не получают адекватного лечения, что диктует необходимость постоянной разработки новых противоопухолевых препаратов.

Цель. Оценка противоопухолевого потенциала 5 новых производных имидазотриазина путем тестирования их цитотоксической (ЦТА) и цитостатической (ЦСА) активности на культурах клеток РМЖ.

Материалы и методы. Культивирование клеток MCF-7, MDA-MB231, BT474 и MCF-10a и определение ЦТА и ЦСА производных имидазотриазина в концентрациях от 0,25 до 10,0 ммоль/л.

Результаты. Для культуры MCF-7 максимальное подавление выживаемости клеток препарата сравнения темозоломида было равно 2,44, а концентрация, вызывающая 50% гибель клеток (IC50), – 6,81 ммоль/л, для других клеточных культур показатели ЦТА были несколько ниже. Имидазотриазин 2 и имидазотриазин 3 продемонстрировали показатели ниже или близкие к темозоломиду, IC50 в большинстве случаев достигнута не была. Эти два производных были классифицированы как соединения с низкой ЦТА и умеренной ЦСА. Имидазотриазин 4 и имидазотриазин 5 проявили более высокую активность, чем препарат сравнения, и были классифицированы как соединения с умеренной ЦТА и ЦСА. Наконец, имидазотриазин 1 с максимальным подавлением выживаемости клеток 4,35 и IC50 1,94 ммоль/л показал максимально высокие значения ЦТА и ЦСА.

Заключение. По результатам исследования *in vitro* 5 новых производных имидазотриазина могут быть оценены по возрастанию совокупности ЦТА и ЦСА в порядке: имидазотриазин 2, имидазотриазин 3 < темозоломид < имидазотриазин 4 < имидазотриазин 5 < имидазотриазин 1. Таким образом, диэтиловый эфир 4-аминоимидазо[5,1-с][1,2,4]триазин-3,8-дикарбоновой кислоты (имидазотриазин 1) является безусловным лидером в протестированной серии новых производных имидазотриазина и рекомендуется для дальнейших доклинических исследований.

Ключевые слова: имидазотриазин, цитотоксическая активность, цитостатическая активность, рак молочной железы, клеточная линия MCF-7, клеточная линия MDA-MB231, клеточная линия BT474, клеточная линия MCF-10a

Для цитирования: Хумаири А.Х., Булдаков М.А., Новочадов В.В., Чердынцева Н.В., Удут В.В. Доклинические исследования цитотоксической и цитостатической активности пяти новых производных имидазотриазина на культурах клеток рака молочной железы MDA-MB231, BT474 и MCF-7. Современная Онкология. 2025;27(2):110–116. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203209

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Хумаири Ахмед Хамид – PhD по специальностям «фармакология, клиническая фармакология», «онкология, лучевая терапия», ст. преподаватель каф. медицины катастроф Института общественного здоровья ФГБОУ ВО ВолГМУ, науч. сотр. Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский НИМЦ», дир. департамента по развитию международных образовательных и научных связей в Российской Федерации Университета Аль-Мустакбал, Хилла. E-mail: ahmed.h.mneahil@gmail.com

Булдаков Михаил Александрович – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной терапии рака Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Новочадов Валерий Валерьевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. биологии и биоинженерии Института естественных наук ФГАОУ ВО ВолГУ

Чердынцева Надежда Викторовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярной онкологии и иммунологии, зам. дир. по научной и лечебной работе Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Удут Владимир Васильевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной и лечебной работе, зав. лаб. физиологии, молекулярной и клинической фармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский НИМЦ»

✉Ahmed H. Al-Humairi – PhD "pharmacology, clinical pharmacology", "oncology, radiation therapy", Volgograd State Medical University, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Al Mustaqbal University. E-mail: ahmed.h.mneahil@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7545-8567

Mikhail A. Buldakov – Cand. Sci. (Biol.), Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0001-8276-110X

Valeriy V. Novochadov – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State University. ORCID: 0000-0001-6317-7418

Nadezda V. Cherdyntseva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0003-1526-9013

Vladimir V. Uдут – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-3829-7132

Preclinical studies of cytotoxicity and cytostatic activity of five new imidazotriazine derivatives in MDA-MB231, BT474, and MCF-7 breast cancer cell cultures

Ahmed H. Al-Humairi^{1,3}, Mikhail A. Buldakov², Valeriy V. Novochadov⁴, Nadezda V. Cherdyntseva², Vladimir V. Udu²

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

²Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

³Al Mustaqbal University, Hillah, Babylon Province, Iraq;

⁴Volgograd State University, Volgograd, Russia

Abstract

Background. The results of the study of new imidazotriazine derivatives are presented to support their use as antitumor agents, including for breast cancer (BC) chemotherapy. The study is relevant due to the high prevalence and mortality of BC and other socially significant cancers. Antitumor drugs have limitations in their efficacy due to the primary or acquired drug resistance. As a result, 30% to 50% of patients do not receive adequate treatment, determining the need to develop new antitumor drugs.

Aim. To evaluate the antitumor potential of 5 new imidazotriazine derivatives by testing their cytotoxic (CTA) and cytostatic (CSA) activity on BC cell cultures.

Materials and methods. Culture of MCF-7, MDA-MB231, BT474, and MCF-10a cells and determination of CTA and CSA of imidazotriazine derivatives at concentrations ranging from 0.25 to 10.0 mmol/L.

Results. For the MCF-7 culture, the maximum cell survival inhibition by the comparator (temozolomide) was 2.44, and the concentration causing 50% cell death (IC50) was 6.81 mmol/L; for other cell cultures, CTAs were slightly lower. Imidazotriazine 2 and imidazotriazine 3 showed values below or close to temozolomide; IC50 was not achieved in most cases. These two derivatives were considered to have low CTA and moderate CSA. Imidazotriazine 4 and imidazotriazine 5 showed higher activity than the comparator and were considered compounds with moderate CTA and CSA. Finally, imidazotriazine 1 showed the highest CTA and CSA values with a maximum cell survival inhibition of 4.35 and an IC50 of 1.94 mmol/L.

Conclusion. Based on the results of the in vitro study, five new imidazotriazine derivatives have CTA and CSA in the following ascending order: imidazotriazine 2, imidazotriazine 3 < temozolomide < imidazotriazine 4 < imidazotriazine 5 < imidazotriazine 1. Therefore, 4-aminoimidazo[5,1-c][1,2,4]triazine-3,8-dicarboxylic acid diethyl ether (imidazotriazine 1) is the most promising new imidazotriazine derivative and is recommended for further preclinical studies.

Keywords: imidazotriazine, cytotoxic activity, cytostatic activity, breast cancer, MCF-7 cell line, MDA-MB231 cell line, BT474 cell line, MCF-10a cell line

For citation: Al-Humairi AH, Buldakov MA, Novochadov VV, Cherdyntseva NV, Udu VV. Preclinical studies of cytotoxicity and cytostatic activity of five new imidazotriazine derivatives in MDA-MB231, BT474, and MCF-7 breast cancer cell cultures. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(2):110–116. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203209

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным видом злокачественных опухолей у женщин [1]. Он выявляется в каждом 8-м случае вновь диагностированных опухолей у женщин и определяет 14% их онкологической смертности. По глобальной статистике, в 2020 г. РМЖ выявлен у 2,3 млн человек, а 685 тыс. скончались по причине заболеваемости РМЖ [2, 3]. Методом выбора в терапии метастатического РМЖ является химиотерапия, среди множества используемых препаратов в терапевтические схемы наиболее часто включают антрациклиновые антибиотики и таксаны, но алкилирующие агенты по-прежнему актуальны и занимают определенное место в этом ряду [4–6].

Генетическое и морфологическое многообразие РМЖ, трудности подбора индивидуальной химиотерапии и высокая химиорезистентность ряда его разновидностей являются постоянными стимулами к разработке новых лекарственных средств для борьбы с этим заболеванием [7, 8].

Среди большого количества противоопухолевых препаратов мы сосредоточились на изучении производных азоло-азинов, которые используются в клинике уже более 40 лет [9, 10]. Наиболее известным из них является темозоломид, являющийся производным имидазо[5,1-d][1,2,3,5]тетразина и обладающий ярко выраженным алкилирующим эффектом [11, 12]. К сожалению, многие опухоли резистентны к этому препарату, поэтому актуален поиск эффективных аналогов темозоломида. В настоящее время синтезировано более 30 подобных соединений, имеющих перспективы использования в качестве противоопухолевых средств [13].

Представляется, что замена центральной группы с имидазотетразинном и имидазотриазин может повысить алкилирующие свойства этих соединений, а включение ряда уже

хорошо зарекомендовавших себя радикалов будет способствовать как поддержанию высокого основного эффекта, так и обеспечению оптимальных фармакокинетических характеристик производных.

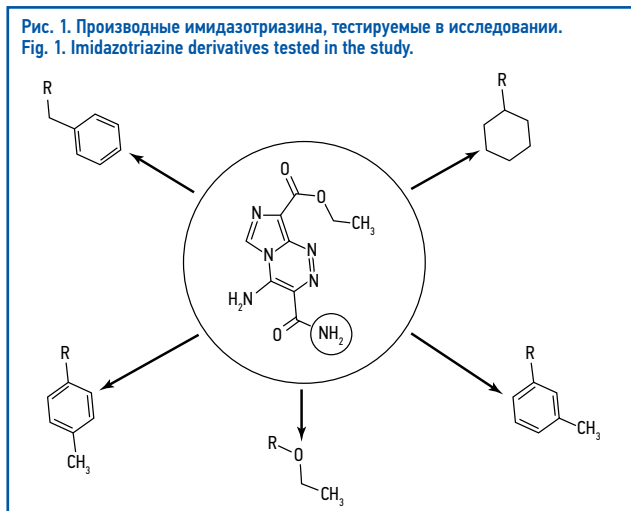
Скрининговым этапом для выбора перспективных веществ для доклинических исследований является определение их цитотоксической (ЦТА) и цитостатической (ЦСА) активности на клеточных культурах *in vitro*. В свою очередь, с учетом генетического и фенотипического полиморфизма РМЖ, на этапе скрининга одним из ключевых моментов является адекватный отбор и использование нескольких клеточных линий [14]. При проведении подобного исследования необходимо определять и степень негативного воздействия тестируемых веществ на неопухолевые клетки эпителия молочной железы (МЖ) [15].

Цель исследования – оценка потенциала пяти новых производных имидазотриазина в качестве новых противоопухолевых препаратов путем определения их ЦТА и ЦСА на трех культурах клеток РМЖ человека.

Материалы и методы Тестируемые соединения

В работе исследовано 5 производных имидазотриазина (рис. 1): диэтиловый эфир 4-аминоимидазо[5,1-c][1,2,4]триазин-3,8-дикарбоновой кислоты (имидазотриазин 1); 4-амино-8-этоксикарбонил-имидазо[5,1-c]-[1,2,4]триазин-3-N-циклогексил-карбоксамид (имидазотриазин 2); 4-амино-8-этоксикарбонил-имидазо[5,1-c]-[1,2,4]триазин-3-N-бензил-карбоксамид (имидазотриазин 3); 4-амино-8-этоксикарбонил-имидазо[5,1-c]-[1,2,4]триазин-3-N-(п-толуил)карбоксамид (имидазотриазин 4); 4-амино-8-этоксикарбонил-имидазо[5,1-c]-[1,2,4]триазин-3-N-(м-толуил)карбоксамид (имидазотриазин 5). Синтез этих соединений

Рис. 1. Производные имидазотриазина, тестируемые в исследовании.
Fig. 1. Imidazotriazine derivatives tested in the study.



проведен в ФГАОУ ВО «УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», любезно предоставившем их для исследования. Темозоломид выступал в качестве препарата сравнения [16, 17].

Методика культивирования клеток

Исследование проводили на 3 линиях клеток РМЖ человека. MCF-7 – самая популярная линия клеток РМЖ, клетки люминального типа содержат рецепторы эстрогена и прогестерона, синтезируют эстрадиол, у них отсутствует гиперэкспрессия герцептиновых рецепторов 2 (HER2). MDA-MB231 – клеточная линия тройного негативного РМЖ базального типа, эта линия является идеальной моделью для изучения его химиотерапии. Культура клеток BT474 является тройной положительной моделью люминального типа РМЖ. MCF-10a представляет собой культуру нетрансформированных клеток люминального эпителия МЖ человека [14, 18]. Использована в качестве контроля воздействия исследуемых веществ на здоровые ткани.

После размораживания клеток их дважды отмывали в растворе Хенкса, осаждали центрифугированием в течение 5 мин при 500g. Для культивирования использовали флаконы емкостью 10 мл, в которые помещали не менее 10^6 кл. Клетки культивировали в среде состава Eagle MEM/DMEM, дополнительно содержащей 1% глутамина, смесь 1% стрептомицина и 1% пенициллина с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (все компоненты производства «ПанЭко», Россия), во флаконах при температуре 37°C в присутствии 5% CO₂ в газовой фазе до получения монослоя. После этого удаляли питательную среду, переводили клетки в суспензию с помощью 0,25% раствора трипсин-этилендиаминтетрауксусной кислоты, осаждали центрифугированием в течение 5 мин при 500g, ресуспензировали в питательной среде и перемещали на 96-луночные планшеты из расчета 104 кл/100 мкл на лунку для проведения тестов.

Цитотоксическая и цитостатическая активность

Для определения ЦТА использовали метилтетразолиевый тест по 3-часовому протоколу [19]. К клеткам в лунках добавляли тестируемые вещества в конечных концентрациях 0,25; 1,0; 2,5; 5,0 и 10,0 мкмоль/л, отрицательный контроль в виде 1% диметилсульфоксида и положительный контроль – в виде 10% диметилсульфоксида. Планшет с внесенными соединениями помещали на 1 ч в CO₂-инкубатор, затем добавляли метилтетразолиевый реактив и вновь инкубировали в течение 2 ч. После проведения реакции проводили фотометрию на планшетном фотометре MARK (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) и рассчитывали выживаемость клеток (ВК) как отношение оптической плотности образца и контроля в процентах и максимальное подавление ВК (МПВК) как отношение оптической плотности в контроле к минимальной оптической плотности в эксперименте. Концентрацию вещества, вызывающую 50% ингибирование жизнеспособности клеток (IC₅₀,

мкмоль/л, ЖСК), рассчитывали, используя программное обеспечение Origin (OriginLab Corporation, США).

Для определения ЦСА использовали аналогичный протокол, но для первоначального выращивания высевали в 96-луночные планшеты по 5000 клеток в 100 мкл питательной среды, общее время тестирования составило 72 ч. ЖСК определяли как отношение оптической плотности в лунках с тестируемыми соединениями и в контрольных лунках.

Статистический анализ

Для анализа использовали пакет программ Statistica 12.0 (Dell, США). После исключения нормального распределения в тесте Шапиро–Уилка данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1–Q3]). Внутригрупповой сравнительный анализ проводили по критерию Краскела–Уоллиса, сравнение между группами – по критерию Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Тестирование противоопухолевой активности производных

Темозоломид

Препарат сравнения темозоломид снижал ЖСК во всех используемых культурах дозозависимым образом, МПВК наблюдалось при концентрации 10,0 мкмоль/л и составило 2,44 для линии MCF-7, 1,63 – для линии MDA-MB231, 1,82 – для линии BT474 и 1,45 – для линии неопухолевых клеток MCF-10a.

Рассчитанный показатель IC₅₀ оказался равным 6,81 мкмоль/л на культуре клеток MCF-7, в других случаях он превышал концентрацию в 10,0 мкмоль/л. В результате ЦТА темозоломида для линии MCF-7 была расценена как умеренная, по отношению к другим клеточным линиям – как низкая. ЖСК после введения препарата во всех опухолевых культурах варьировала в пределах от 0,76–0,83 при концентрации 0,25 мкмоль/л до 0,46–0,55 при концентрации 10,0 мкмоль/л и оставалась на более высоком уровне в культуре MCF-10a. Таким образом, темозоломид продемонстрировал умеренную ЦСА в отношении опухолевых клеток и низкую активность – в отношении неопухолевых клеток (табл. 1).

Эти данные близки к результатам испытания темозоломида, в результате которых он был рекомендован для клинических исследований и успешно вошел в клиническую практику, в том числе для лечения РМЖ [20, 21].

Имидазотриазин 1

Производное имидазотриазина демонстрировало цитотоксический эффект в культуре клеток MCF-7 на всем диапазоне исследованных концентраций. МПВК составило 4,35 при концентрации 10 мкмоль/л, расчетная IC₅₀ – 1,94 мкмоль/л. ЦСА находилась в пределах от 0,85 до 0,46% в зависимости от дозы имидазотриазина 1, что в целом расценено как высокий цитостатический эффект в отношении опухолевых клеток линии MCF-7 (табл. 2).

Имидазотриазин 1 в умеренной степени вызвал снижение ЖСК линии MDA-MB231 во всем диапазоне исследуемых концентраций, МПВК составило 2,0 при максимальной концентрации 10,0 мкмоль/л, IC₅₀ также соответствовала этой концентрации. В итоге соединение отнесено к веществам с низкой ЦТА в отношении опухолевых клеток линии MDA-MB231. Минимальная ЖСК достигнута при концентрации 10,0 мкмоль/л, когда она была в 1,38 раза ниже, чем при тестировании препарата сравнения, эффект дозозависимости присутствовал. Это в конечном счете привело к заключению о высокой цитостатической активности имидазотриазина 1 в отношении клеток линии MDA-MB231.

По данным метилтетразолиевых тестов имидазотриазин 1 значительно снижал ВК BT474 во всем диапазоне концентраций, эффект можно расценивать как дозозависимый. МПВК составило 3,03 при концентрации 10 мкмоль/л, расчетный показатель IC₅₀ был 2,67 мкмоль/л. В тесте на ЦСА ЖСК варьировала от 0,74 при концентрации 0,25 мкмоль/л до 0,38 – при концентрации 10,0 мкмоль/л, дозозависимый эффект

Таблица 1. ЦТА и ЦСА темозоломида Table 1. Cytotoxic (CTA) and cytostatic activity (CSA) of temozolomide				
Показатель, %	Клеточная линия			
	MCF-7	MDA-MB231	BT474	MCF-10a
Минимальная ВК	0,41*# [0,36–0,45]	0,61* [0,55–0,68]	0,55* [0,48–0,61]	0,69* [0,62–0,75]
Минимальная ЖСК	0,55* [0,48–0,60]	0,54* [0,48–0,60]	0,46*# [0,39–0,51]	0,69 [0,62–0,77]

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–6: * – статистически значимые различия со значениями в контрольных образцах, # – различия между значениями в культурах опухолевых и неопухолевых клеток.

Таблица 2. ЦТА и ЦСА имидазотриазина 1 Table 2. CTA and CSA of imidazotriazine 1				
Показатель, %	Клеточная линия			
	MCF-7	MDA-MB231	BT474	MCF-10a
Минимальная ВК	0,23*# [0,20–0,27]	0,50*# [0,43–0,56]	0,33*# [0,29–0,37]	0,67* [0,60–0,75]
Минимальная ЖСК	0,46* [0,40–0,51]	0,39* [0,36–0,43]	0,38*# [0,33–0,42]	0,52* [0,46–0,60]

был отчетливо выражен. Общее заключение: выявлена высокая ЦТА и ЦСА имидазотриазина 1 в отношении опухолевых клеток линии BT474.

Имидазотриазин 1 демонстрировал умеренный цитотоксический эффект в культуре неопухолевых клеток MCF-10a на всем диапазоне исследованных концентраций. МПВК составило 1,69 при концентрации соединения, равной 5,0 мкмоль/л. Расчетная IC50 в исследуемом диапазоне концентрации не достигнута, т.е. была выше 10 мкмоль/л. Определение ЖСК показало, что минимальное ее значение наблюдается при концентрации 10,0 мкмоль/л, когда подавление роста клеток в культуре на 1/3 превышает аналогичный эффект препарата сравнения, в тесте выявляются отчетливые признаки дозозависимости. Это соответствует умеренной ЦСА исследуемого соединения в отношении культуры клеток линии MCF-10a.

В итоге ЦСА имидазотриазина 1 оценена как высокая по отношению к опухолевым клеткам и умеренная – в отношении неопухолевых клеток линии MCF-10a.

Имидазотриазин 2

Производное имидазотриазина снижало ЖСК MCF-7 во всем диапазоне концентраций. МПВК достигнуто при концентрации 5 мкмоль/л и составило 2,63, расчетная IC50 равнялась 5,95 мкмоль/л. Соединение отнесено к веществам с умеренной цитотоксичностью. ЖСК варьировала в узких пределах от 0,57 до 0,65 и не отличалась от значений показателя при тестировании препарата сравнения, эффект дозозависимости не выявлен. По итогам исследования сделано заключение об умеренной ЦТА и ЦСА имидазотриазина 2 в отношении клеток линии MCF-7 (табл. 3).

При исследовании ЦТА имидазотриазина 2 в культуре клеток MDA-MB231 МПВК составило 1,72, IC50 превышала значение максимальной исследуемой концентрации 10,0 мкмоль/л. Максимальное подавление ЖСК при исследовании производного 7 было достигнуто при концентрации 10,0 мкмоль/л и было по своей величине сопоставимо с величиной аналогичного показателя у препарата сравнения. Как итог, сделано заключение об низкой ЦТА и умеренной ЦСА соединения в отношении опухолевых клеток линии MDA-MB231.

Выявлено, что имидазотриазин 2 снижал ВК линии BT474 во всем диапазоне исследованных концентраций без признаков зависимости от дозы соединения. МПВК составило 2,04 при концентрации 10,0 мкмоль/л. IC50 лежала вблизи максимальной исследуемой концентрации 10 мкмоль/л. ЖСК снижалась вдвое по мере нарастания концентрации действующего соединения, и при концентрации 10,0 мкмоль/л оказывалась сопоставима с эффектом, выявленным при аналогичном тестировании препарата сравнения. По итогам исследования сделано

Таблица 3. ЦТА и ЦСА имидазотриазина 2 Table 3. CTA and CSA of imidazotriazine 2				
Показатель, %	Клеточная линия			
	MCF-7	MDA-MB231	BT474	MCF-10a
Минимальная ВК	0,44*# [0,38–0,49]	0,58* [0,50–0,65]	0,49*# [0,43–0,56]	0,73* [0,64–0,82]
Минимальная ЖСК	0,57* [0,50–0,61]	0,50*# [0,43–0,56]	0,47*# [0,40–0,53]	0,68* [0,60–0,77]

Таблица 4. ЦТА и ЦСА имидазотриазина 3 Table 4. CTA and CSA of imidazotriazine 3				
Показатель, %	Клеточная линия			
	MCF-7	MDA-MB231	BT474	MCF-10a
Минимальная ВК	0,43*# [0,38–0,47]	0,68* [0,60–0,76]	0,53* [0,48–0,61]	0,63* [0,56–0,70]
Минимальная ЖСК	0,57* [0,50–0,65]	0,49*# [0,42–0,55]	0,51*# [0,42–0,58]	0,68* [0,60–0,75]

заключение о низкой ЦТА и умеренной ЦСА имидазотриазина 2 в отношении клеток линии BT474.

Имидазотриазин 2 проявил низкую ЦТА в культуре неопухолевых клеток MCF-10a в дозозависимой манере до максимальной концентрации 10 мкмоль/л, когда регистрировали МПВК, равное 1,37. IC50 прогнозировалась значительно выше 10 мкмоль/л. ЦСА находилась в пределах от 0,91 до 0,68 и имела определенную зависимость от дозы, что в целом было расценено как низкий эффект в отношении клеток линии MCF-10a.

В итоге имидазотриазин 2 был отнесен к соединениям с низкой ЦТА в отношении опухолевых и неопухолевых клеток и умеренной ЦСА, не превышающей аналогичную активность темозоломида.

Имидазотриазин 3

Производное имидазотриазина вызвало дозозависимое снижение жизнеспособности опухолевых клеток MCF-7 во всем диапазоне концентраций, МПВК составило 2,33 при максимальной концентрации 10 мкмоль/л. Расчетное половинное торможение IC50 было достигнуто при концентрации 7,89 мкмоль/л. Максимальное снижение ЖСК достигнуто при концентрации 10,0 мкмоль/л, когда величина показателя снижалась почти вдвое, эффект дозозависимости присутствовал. Это привело к заключению о низкой ЦТА и умеренной ЦСА производного в отношении опухолевых клеток линии MCF-7 (табл. 4).

Имидазотриазин 3 снижал ВК MDA-MB231 во всем диапазоне концентраций. МПВК было достигнуто при концентрации 10,0 мкмоль/л и составило 1,47, расчетная IC50 превышала величину максимальной исследуемой концентрации 10,0 мкмоль/л. В тесте на ЦСА ЖСК варьировала от 0,77 при концентрации 0,25 мкмоль/л до 0,40 при концентрации 10,0 мкмоль/л с отчетливой зависимостью от дозы соединения. Общее заключение можно сформулировать таким образом: наблюдается низкая ЦТА и умеренная ЦСА имидазотриазина 3 в отношении клеток линии MDA-MB231.

Имидазотриазин 3 по результатам метилтетразолиевого теста проявил ЦТА в культуре опухолевых клеток BT474 в дозозависимой манере до концентрации 10,0 мкмоль/л, когда регистрировали МПВК, равное 1,89. IC50 прогнозировалась выше максимальной исследуемой концентрации 10,0 мкмоль/л. Определение ЖСК показало, что минимальное ее значение наблюдается при концентрации 10,0 мкмоль/л, когда она снижается вдвое, с признаками зависимости от дозы. Это привело к заключению о низком цитотоксическом эффекте имидазотриазина 3, его умеренной ЦСА в отношении культуры клеток BT474.

При исследовании цитотоксичности имидазотриазина 3 в культуре неопухолевых клеток линии MCF-10a в изученном диапазоне концентраций также отмечалась тенденция к снижению ВК. МПВК составило 1,59 при концентрации 10,0 мкмоль/л,

Таблица 5. ЦТА и ЦСА имидазотриазина 4
Table 5. CTA and CSA of imidazotriazine 4

Показатель, %	Клеточная линия			
	MCF-7	MDA-MB231	BT474	MCF-10a
Минимальная ВК	0,36*# [0,31–0,43]	0,61* [0,53–0,68]	0,56* [0,48–0,64]	0,60* [0,52–0,67]
Минимальная ЖСК	0,51* [0,45–0,58]	0,54* [0,48–0,61]	0,50* [0,43–0,56]	0,59* [0,52–0,67]

а IC50 оказалась выше 10 мкмоль/л. Максимальное подавление ЖСК при исследовании имидазотриазина 3 достигнуто при концентрации 10,0 мкмоль/л и было сопоставимо с величиной показателя у препарата сравнения. Как итог сделан вывод о низкой ЦТА и умеренной ЦСА соединения в отношении неопухолевых клеток линии MCF-10a.

В результате сделано заключение о низкой ЦТА и умеренной ЦСА имидазотриазина 3 в отношении опухолевых клеток РМЖ, сопоставимыми или несколько более низкими по сравнению с темозоломидом.

Имидазотриазин 4

В этой серии экспериментов показано, что имидазотриазин 4 снижал ЖСК линии MCF-7 во всем диапазоне концентраций. МПВК составило 3,03 при концентрации соединения, равной 5,0 мкмоль/л, IC50 оказалась равной 3,95 мкмоль/л. По итогам исследования имидазотриазин 4 был отнесен к веществам с высокой ЦТА. Максимальное подавление ЖСК достигнуто при концентрации 10,0 мкмоль/л, когда оно вдвое превышало контрольные значения, но не отличалось от величин показателя у препарата сравнения. Как итог сделано заключение об умеренной ЦСА имидазотриазина 4 в отношении опухолевых клеток линии MCF-7 (табл. 5).

Несколько иные результаты получены при исследовании цитотоксичности имидазотриазина 4 в культуре клеток линии MDA-MB231. В изученном диапазоне концентраций также отмечалась тенденция к снижению ВК. МПВК составило 1,64 при концентрации 10,0 мкмоль/л, а расчетная IC50 оказалась выше 10 мкмоль/л. Это указывало на низкую ЦТА соединения в отношении опухолевых клеток линии MDA-MB231. Определение ЖСК показало, что минимальное ее значение наблюдается при концентрации 10,0 мкмоль/л, с минимальными признаками дозозависимости, что соответствует низкой ЦСА имидазотриазина 4 в отношении культуры клеток MDA-MB231.

В культуре клеток BT474 имидазотриазин 4 демонстрировал цитотоксический эффект на всем диапазоне исследованных концентраций. МПВК составило 1,78 при концентрации производного 10 мкмоль/л. Расчетная IC50 не была определена в интервале исследуемых концентраций, т.е. прогнозировалась значительно выше 10,0 мкмоль/л. Имидазотриазин 4 отнесен к соединениям с умеренной цитотоксичностью в отношении клеток линии BT474. ЦСА вещества, установленная по проценту жизнеспособных клеток в культуре, находилась в пределах от 0,68 до 0,50 в зависимости от дозы соединения, что в целом расценено как умеренный эффект в отношении клеток линии BT474.

В отношении неопухолевых клеток линии MCF-10a при исследовании имидазотриазина 4 наблюдали незначительный эффект. МПВК составило 1,61 при концентрации производного, равной 10,0 мкмоль/л. Расчетная IC50 лежала за пределами исследуемого диапазона концентраций. ЖСК при тестировании имидазотриазина 4 оказалась всего в 1,17 раза меньше, чем при аналогичном тестировании препарата сравнения, эффект дозозависимости был умеренно выражен. По итогам исследования имидазотриазин 4 отнесен к веществам с низкой ЦТА и умеренной ЦСА в отношении клеток линии MCF-10a.

В итоге ЦТА имидазотриазина 4 в отношении опухолевых клеток оказалась несколько выше, чем у препарата сравнения, и она расценена как умеренная. ЦТА признана высокой только в отношении клеточной линии MCF-7 и низкой – в отношении других клеточных линий.

Таблица 6. ЦТА и ЦСА имидазотриазина 5
Table 6. CTA and CSA of imidazotriazine 5

Показатель, %	Клеточная линия			
	MCF-7	MDA-MB231	BT474	MCF-10a
Минимальная ВК	0,56* [0,50–0,63]	0,44*# [0,39–0,48]	0,40*# [0,35–0,44]	0,69* [0,61–0,76]
Минимальная ЖСК	0,44* [0,39–0,49]	0,43* [0,36–0,50]	0,42* [0,36–0,49]	0,58* [0,51–0,65]

Имидазотриазин 5

Выявлено, что производное имидазотриазина снижало ЖСК MCF-7 во всем диапазоне исследованных концентраций с эффектом, который можно расценивать как дозозависимый. МПВК составило 1,79 при концентрации 10 мкмоль/л. Расчетная IC50 лежала за пределами исследованного диапазона концентраций, т.е. была выше 10 мкмоль/л. В тесте на ЦСА ЖСК варьировала в узком интервале от 0,53 до 0,44 в зависимости от концентрации исследуемого вещества. Общее заключение: у имидазотриазина 5 – низкая ЦТА и умеренная ЦСА в отношении клеток линии MCF-7 (табл. 6).

В культуре клеток MDA-MB231 имидазотриазин 5 снижал их выживаемость на всем диапазоне исследуемых концентраций в дозозависимой манере. МПВК составляло 2,27 при концентрации 10,0 мкмоль/л, IC50 составила 6,85 мкмоль/л. Минимальная ЖСК достигнута при концентрации 10,0 мкмоль/л, когда она оказывалась в 1,29 раза ниже, чем у препарата сравнения, эффект дозозависимости выражен незначительно. Это в итоге привело к заключению об умеренной ЦТА и ЦСА имидазотриазина 5 в отношении клеток линии MDA-MB231.

Имидазотриазин 5 более чем вдвое снижал ВК BT474 в исследованном диапазоне концентраций, дозозависимого эффекта не наблюдалось. МПВК составляло 2,50 при концентрации 10,0 мкмоль/л, расчетная IC50 составила 3,55 мкмоль/л, что соответствовало высокой ЦСА соединения. Определение ЖСК показало, что ее снижение наблюдается во всем диапазоне исследуемых концентраций и варьирует в узком интервале от 0,52 до 0,42 по мере увеличения этой концентрации. Это соответствовало умеренной ЦСА исследуемого соединения в отношении культуры клеток BT474.

Имидазотриазин 5 незначительно снижал выживаемость неопухолевых клеток линии MCF-10a в исследованном диапазоне концентраций, зависимость от дозы не была очевидной. МПВК достигнуто при концентрации 10 мкмоль/л и составило 1,45. Соответственно, расчетная IC50 для имидазотриазина 5 лежала за пределами исследованного диапазона концентрации. Производное имидазотриазина отнесено к соединениям с низкой ЦТА в отношении неопухолевых клеток линии MCF-10a. ЦТА, определенная по проценту жизнеспособных клеток в культуре, находилась в пределах от 0,82 до 0,48 в зависимости от дозы исследуемого соединения, что в целом расценено как низкий цитостатический эффект в отношении клеток линии MCF-10a.

По результатам тестирования имидазотриазин 5 отнесен к соединениям с умеренной ЦТА, близкой к высокой, с умеренной ЦСА в отношении опухолевых клеток, превышающей эффект препарата сравнения в 1,10–1,25 раза, и низкой ЦСА в отношении неопухолевых клеток линии MCF-10a.

Обсуждение

Современная парадигма разработки новых лекарственных средств требует, чтобы их химическая структура изначально предполагала определенную фармакологическую, например противоопухолевую активность, эти соединения имели четко обозначенные мишени действия, демонстрировали высокую специфическую активность *in vitro* и *in vivo*, оказывали минимальное воздействие на здоровые ткани и не вызывали быстрого развития резистентности [22].

Применительно к тематике настоящего исследования следует выделить то, что решение проблемы своевременной диагностики, лечения и реабилитации женщин, страдающих

РМЖ, отнесено к приоритетным задачам мирового и отечественного здравоохранения [1, 23, 24].

Настоящее исследование подтвердило, что препарат сравнения темозоломид обладает умеренной ЦТА и ЦСА. Фармакодинамические свойства препарата хорошо известны. Препарат наиболее активен в фазах клеточного цикла, сопровождающихся интенсивным синтезом ДНК, для него доказана цитотоксичность в отношении клеток РМЖ как *in vitro*, так и *in vivo*, а также ряда других опухолевых клеток человека [20]. Поэтому темозоломид можно считать классическим препаратом сравнения для доклинических испытаний новых химиотерапевтических средств.

Сравнение *in vitro* ЦТА и ЦСА 5 производных имидазотриазина на клеточных культурах показало, что, несмотря на сходную структуру и физико-химические свойства, эти соединения проявляют неодинаковую активность в отношении клеток РМЖ и нетрансформированных эпителиальных клеток МЖ человека. Известными причинами, вызывающими различия в противоопухолевых эффектах гомологичных молекул, являются, во-первых, особенности их распределения в организме и, во-вторых, способность проникать в клетки-мишени.

Часть различий в чувствительности исследованных клеточных линий к производным имидазотриазина можно объяснить разной экспрессией на их клетках трех ключевых маркеров: рецепторов эстрогена и прогестерона и HER2. Полученные нами экспериментальные значения ВК и ЖСК *in vitro* согласуются с результатами изучения других алкилирующих соединений [25, 26] и подтверждают важную роль второго механизма в реализации фармакологических эффектов этих соединений.

Важно, что ЦТА и ЦСА исследуемых препаратов на неопухолевые клетки во всех случаях оказывались ниже, чем аналогичное воздействие на культуры клеток РМЖ. В итоге мы посчитали, что тестируемые производные имидазотриазина обладают эффектами в отношении неопухолевых клеток, которые можно отнести к позитивным моментам в случае их использования в качестве противоопухолевых препаратов. В то же время цитотоксическое воздействие, хотя и не выраженное, имело, что является основанием для прогнозирования побочных эффектов химиотерапии в случае использования этих соединений *in vivo* и в будущем сделает необходимым разработку мероприятий по снижению этой токсичности.

Не стоит забывать и о том, что существует свыше 50 разных типов культур опухолевых клеток РМЖ, что позволяет нам предполагать, что производное 1, показавшее наибольшую эффективность в этом исследовании, может не продемонстрировать ее при использовании против клеток опухолей разных молекулярных подтипов и других локализаций.

Что касается значимости полученных данных, следует подчеркнуть: решение проблемы своевременной диагностики, лечения

и реабилитации женщин, страдающих РМЖ, является одним из приоритетов мирового здравоохранения. Выбранный класс соединений привлекателен с этих позиций благодаря достаточно хорошо зарекомендовавшим себя представителям, включая митозоламид и темозоломид, а также получению новых соединений с потенциально многообещающими свойствами.

Заключение

По результатам исследования *in vitro* на 3 культурах клеток РМЖ человека и культуре неопухолевых клеток MCF-10a 5 новых производных имидазотриазина выявлено, что все эти вещества обладают ЦТА и ЦСА и могут быть расположены в следующем порядке по возрастанию активности: имидазотриазин 2, имидазотриазин 3 < темозоломид < имидазотриазин 5 < имидазотриазин 1. Таким образом, диэтиловый эфир 4-аминоимидазо[5,1-с][1,2,4]триазин-3,8-дикарбоновой кислоты (имидазотриазин 1) является безусловным лидером в протестированной серии новых производных имидазотриазина, в связи с чем он рекомендуется для дальнейших доклинических исследований.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.Х. Хумаири – разработка основной концепции, гипотезы и дизайна исследования, проведение исследования, обработка данных исследования, написание и редактирование текста статьи; М.А. Булдаков – редактирование текста статьи; В.В. Новочадов – разработка концепции и дизайна исследования, статистический анализ, редактирование текста статьи; Н.В. Чердынцева – разработка концепции исследования, редактирование текста статьи; В.В. Удуд – разработка концепции исследования, редактирование текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.H. Al-Humairi – study concept, hypothesis, and design, conducting the study, processing study data, writing and editing the paper; M.A. Buldakov – editing the paper; V.V. Novochadov – study concept and design, statistical analysis, editing the paper; N.V. Cherdynseva – study concept, editing the paper; V.V. Udut – study concept, editing the paper.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022;95(1130):20211033. DOI:10.1259/bjr.20211033
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI:10.3322/caac.21660
- Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017;50(1):33. DOI:10.1186/s40659-017-0140-9
- Feiten S, Dünnebacke J, Friesenhahn V, et al. Follow-up reality for breast cancer patients – standardised survey of patients and physicians and analysis of treatment data. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(5):557–63. DOI:10.1055/s-0042-106210
- Asif HM, Sultana S, Ahmed S, et al. HER-2 Positive breast cancer – A mini-review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(4):1609–15. DOI:10.7314/apjcp.2016.17.4.1609
- Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global trend of breast cancer mortality rate: A 25-year study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(7):2015–20. DOI:10.31557/APJCP.2019.20.7.2015
- Rositch AF, Unger-Saldaña K, DeBoer RJ, et al. The role of dissemination and implementation science in global breast cancer control programs: Frameworks, methods, and examples. *Cancer.* 2020;126(Suppl. 10):2394–404. DOI:10.1002/cnrc.32877
- Cao J, Zhang M, Wang B, et al. Chemoresistance and metastasis in breast cancer molecular mechanisms and novel clinical strategies. *Front Oncol.* 2021;11:658552. DOI:10.3389/fonc.2021.658552
- Хумаири А.Х., Сперанский Д.Л., Садчикова Е.В. Синтез и цитотоксическая активность новых производных азолотриазина при изучении на клеточных культурах. *Химико-фармацевтический журнал.* 2022;56(6):17–22 [Al-Humairi AH, Speransky DL, Sadchikova EV. Synthesis and cytotoxic activity of new azolotriazines studied on cell cultures. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2022;56(6):17–22 (in Russian)]. DOI:10.30906/0023-1134-2022-56-6-17-22
- Хумаири А.Х., Сперанский Д.Л., Новочадов В.В., и др. Противоопухолевая активность трех новых производных азолоазинов на модели ортотопической трансплантации клеток рака молочной железы человека мышам. *Фармация и фармакология.* 2023;11(4):291–300 [Al-Humairi AH, Speransky DL, Novochadov VV, et al. Antitumor activity of three new azoloazine derivatives in orthotopic transplantation model of human breast cancer cells into mice. *Pharmacy & Pharmacology.* 2023;11(4):291–300 (in Russian)]. DOI:10.19163/2307-9266-2023-11-4-291-300

11. Newlands ES, Stevens MF, Wedge SR, et al. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev.* 1997;23(1):35–61. PMID:9189180
12. Stevens MFG. Temozolomide – birth of a blockbuster. *Drug Discovery.* 2009;(7):48–51.
13. Moody C, Wheelhouse R. The medicinal chemistry of imidazotetrazine prodrugs. *Pharmaceuticals (Basel).* 2014;7(7):797–838. DOI:10.3390/ph7070797
14. Dai X, Cheng H, Bai Z, Li J. Breast cancer cell line classification and its relevance with breast tumor subtyping. *J Cancer.* 2017;8(16):3131–41. DOI:10.7150/jca.18457
15. Гильдеева ГН. Актуальные проблемы доклинических исследований: переход к альтернативной in vitro-токсикологии. *Вестник Росздравнадзора.* 2015;(5):59–62 [Gildeeva GN. Topical issues of pre-clinical studies: transition to alternative in vitro toxicology. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2015;(5):59–62 (in Russian)].
16. Sadchikova EV, Mokrushin VS. Interaction of 3,8-disubstituted imidazo[5,1-c][1,2,4]triazines with nucleophiles. *Chem Heterocyclic Comp.* 2014;50(7):1014–20. DOI:10.1007/s10593-014-1557-5
17. Alexeeva DL, Sadchikova EV, Volkova NN, et al. Reactivity of 3-substituted pyrazole-5-diazonium salts towards 3-azolylenamines. Synthesis of novel 3-azolylenpyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines. *ARKIVOC.* 2016;IV:114–29. DOI:10.3998/ark.5550190.p009.571
18. Alexandrova R, Dinev D, Gavrilova-Valcheva I, Gavrilov I. Cell cultures as model systems in breast cancer research. *Merit Res J Med Med Sci.* 2019;7(2):73–9.
19. Stockert JC, Horobin RW, Colombo LL, Blázquez-Castro A. Tetrazolium salts and formazan products in cell biology: Viability assessment, fluorescence imaging, and labeling perspectives. *Acta Histochem.* 2018;120(3):159–67. DOI:10.1016/j.acthis.2018.02.005
20. Garza-Morales R, Gonzalez-Ramos R, Chiba A, et al. Temozolomide enhances triple-negative breast cancer virotherapy in vitro. *Cancers (Basel).* 2018;10(5):144. DOI:10.3390/cancers10050144
21. Zhu W, Zhang F, Wang M, et al. Temozolomide alleviates breast carcinoma via the inhibition of EGFR/ERK/ MMP-1 pathway with induction of apoptotic events. *Acta Cir Bras.* 2024;39:e391624. DOI:10.1590/acb391624
22. Arnedos M, Vicier C, Loi S, et al. Precision medicine for metastatic breast cancer – limitations and solutions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(12):693–704. DOI:10.1038/nrclinonc.2015.123
23. Жукова Л.Г., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., и др. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. *Современная Онкология.* 2021;23(1):5–40 [Zhukova LG, Andreeva Iulu, Zavalishina LE, et al. Breast cancer. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology.* 2021;23:5–40 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200823
24. Коломейцева А.А., Бокова С.Е. Качество и продолжительность жизни как основные приоритеты пациентов с распространенным раком молочной железы, получающих лекарственную терапию. Результаты социологического исследования. *Современная Онкология.* 2022;24(1):115–8 [Kolomeytseva AA, Bokova SE. Quality of life and overall survival are primary priorities of patients with advanced breast cancer: results of sociological research. *Journal of Modern Oncology.* 2022;24(1):115–8 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.1.201440
25. Delahousse J, Molina L, Paci A. Cyclophosphamide and analogues; a matter of dose and schedule for dual anticancer activities. *Cancer Lett.* 2024;598:217119. DOI:10.1016/j.canlet.2024.217119
26. Saito Y, Takekuma Y, Takahashi M, et al. Association of oral mucositis induced by anthracycline-cyclophosphamide and subsequent docetaxel treatment for perioperative breast cancer. *Support Care Cancer.* 2024;32(8):513. DOI:10.1007/s00520-024-08733-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.10.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

Новые возможности терапии метастатического HER2+ рака молочной железы с метастазами в центральной нервной системе: клинический случай

И.М. Радюкова, Н.М. Рац✉

БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия

Аннотация

Молекулярный подтип рака молочной железы (РМЖ), ассоциированный с гиперэкспрессией HER2/neu, характеризуется более частым и ранним метастазированием в центральную нервную систему, предопределяя неблагоприятный прогноз для больных данной категории. Пациенты со вторичным поражением головного мозга опухолями любой локализации и гистологической структуры являются наиболее сложной группой больных, демонстрирующей крайне низкий уровень качества жизни и требующей особого пристального наблюдения, выработки персонального алгоритма ведения. Появление в практике нового лекарственного препарата трастузумаба дерукстекана (T-DXd) [конъюгата гуманизированного антитела иммуноглобулина G1 к рецептору HER2 и ингибитора топоизомеразы I, производного экзатекана] в качестве новой терапевтической опции является надеждой для больных метастатическим РМЖ, в том числе с поражением центральной нервной системы. В статье приведены результаты рандомизированных клинических исследований, которые легли в основу данных показаний, и исследование IIIb/IV фазы DESTINY-Breast12, демонстрирующее высокую интракраниальную активность препарата. Клинический случай представлен с целью иллюстрации эффективности трастузумаба дерукстекана у пациентки, больной HER2-положительным (HER2+) метастатическим РМЖ с метастазами в головном мозге.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2/neu, метастазы в головном мозге, трастузумаб дерукстекана, трастузумаб эмтанзин

Для цитирования: Радюкова И.М., Рац Н.М. Новые возможности терапии метастатического HER2+ рака молочной железы с метастазами в центральной нервной системе: клинический случай. Современная Онкология. 2025;27(2):118–121. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203315

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

Novel therapies for the metastatic HER2-positive breast cancer with metastases in the central nervous system: A clinical case

Irina M. Radyukova, Natalia M. Rats✉

Clinical Oncologic Dispensary, Omsk, Russia

Abstract

The molecular subtype of breast cancer (BC) associated with overexpression of HER2/neu is characterized by more frequent and early metastasis to the central nervous system, predetermining poor prognosis for patients in this category. Patients with secondary brain lesions due to tumors of any localization and histological structure are the most complex group of patients, with an extremely low level of quality of life and requiring special close monitoring and the development of a personal management algorithm. The introduction of a new drug, trastuzumab deruxtecan (T-DXd) [conjugate of a humanized immunoglobulin G1 antibody to the HER2 receptor and a topoisomerase I inhibitor, an exatecan derivative], as a new therapeutic option is a hope for patients with metastatic BC, including those with central nervous system involvement. The article presents the results of randomized clinical trials that supported these indications and the DESTINY-Breast12 phase IIIb/IV study, demonstrating the high intracranial activity of the drug. A case is presented to illustrate the efficacy of trastuzumab deruxtecan in a patient with HER2-positive (HER2+) metastatic BC with brain metastases.

Keywords: breast cancer, HER2/neu, brain metastases, trastuzumab deruxtecan, trastuzumab emtansine

For citation: Radyukova IM, Rats NM. Novel therapies for the metastatic HER2-positive breast cancer with metastases in the central nervous system: A clinical case. Journal of Modern Oncology. 2025;27(2):118–121. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203315

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является существенной проблемой среди онкологических заболеваний в связи с высокими уровнями заболеваемости и смертности. РМЖ – наиболее частое злокачественное заболевание среди женщин во всем мире [1].

HER2-положительный статус выявляется примерно в 20% случаев РМЖ [2–4]. Для данного подтипа РМЖ характерны неблагоприятные течение и прогноз заболевания, склонность к метастазированию в головной мозг (ГМ) [4, 5].

Несмотря на агрессивный характер HER2-положительных опухолей (HER2+), внедрение и более широкое применение

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Рац Наталья Михайловна** – врач-онколог БУЗ ОО КОД.
E-mail: rac81@mail.ru

Радюкова Ирина Михайловна – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии) №3, врач-онколог БУЗ ОО КОД

✉ **Natalia M. Rats** – oncologist, Clinical Oncology Dispensary.
E-mail: rac81@mail.ru

Irina M. Radyukova – Cand. Sci. (Med.), Clinical Oncology Dispensary.
ORCID: 0009-0003-9015-255X

методов таргетной анти-HER2-терапии (анти-HER2-ТТ), наряду с другими достижениями в лечении, привели к существенному увеличению выживаемости больных HER2+ РМЖ. Однако HER2+ метастатический РМЖ (мРМЖ) остается неизлечимым заболеванием, а основными целями лечения являются продление жизни и сохранение ее качества [5].

Алгоритм лекарственной терапии HER2+ мРМЖ и место препарата трастузумаб дерукстека

Революция в лечении HER2+ подтипа произошла около 25 лет назад, когда первый таргетный препарат трастузумаб вошел в клиническую практику. После двух линий эффективной ТТ по поводу HER2+ мРМЖ выбор стандартных опций лечения крайне ограничен, а показатели эффективности остаются крайне низкими (частота ответа на терапию составляет 9–31%, а выживаемость без прогрессирования [ВБП] не превышает 3–6 мес). Выбор третьей и последующих линий терапии является сложной задачей для врача. Соответственно, существует огромная неудовлетворенная потребность во внедрении в рутинную практику новых высокоэффективных таргетных анти-HER2-препаратов для лечения предлеченных пациентов [6].

Трастузумаб дерукстека – препарат нового поколения, представляющий собой конъюгат антитела с лекарственным средством. Антитело является гуманизированным иммуноглобулином G1 к рецептору HER2, который с помощью расщепляемого линкера на основе тетрапептида связан с дерукстеканом – ингибитором топоизомеразы I. В плазме крови конъюгат остается стабильным. После связывания с рецепторами HER2 на опухолевых клетках трастузумаб дерукстека подвергается интернализации (проникновению внутрь клетки) и внутриклеточному расщеплению линкера лизосомальными ферментами, которые активируются в опухолевых клетках. После высвобождения проникающий через мембрану ингибитор топоизомеразы I вызывает повреждение ДНК и апоптоз клеток опухоли [1, 7–9].

Описание клинического случая

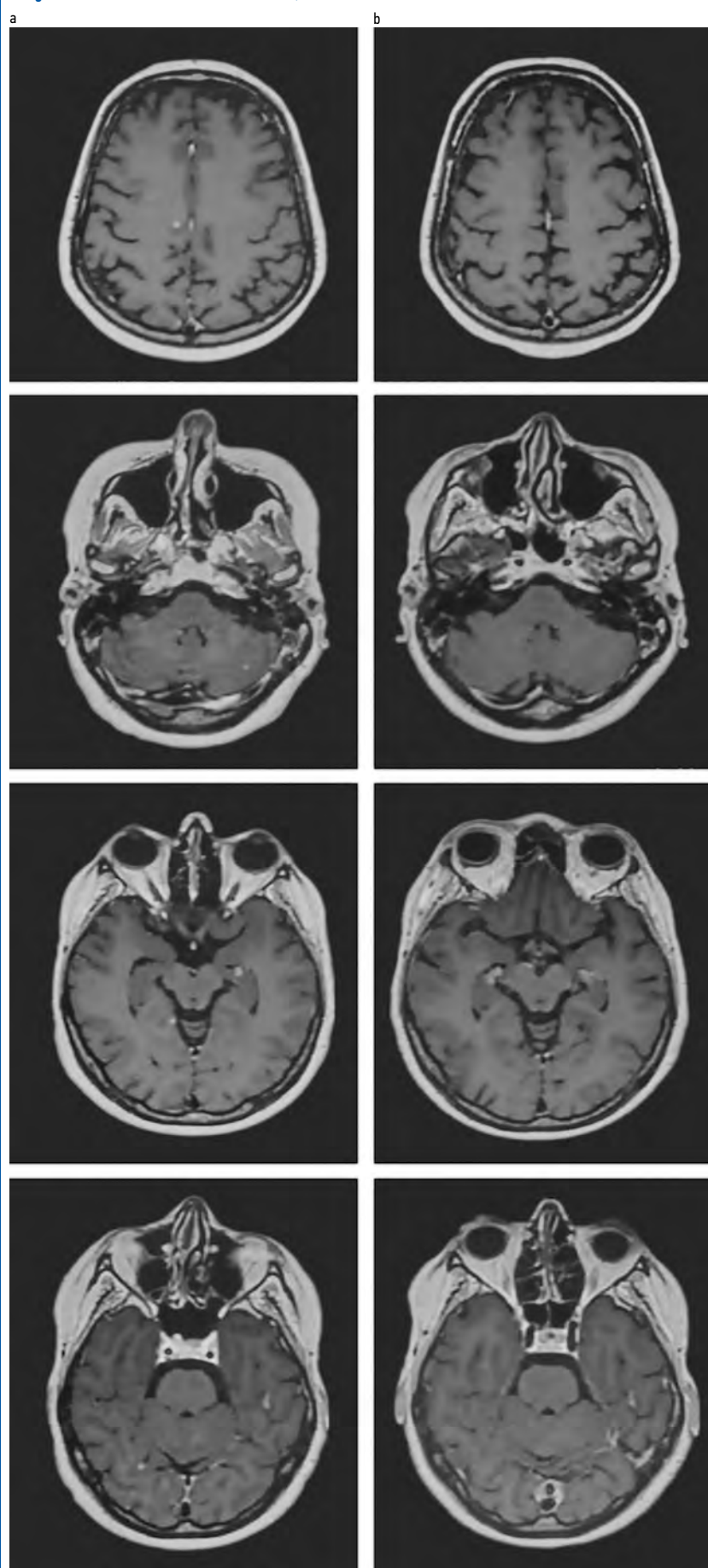
Пациентка, 40 лет, считает себя больной с декабря 2021 г., когда заметила образование в левой МЖ (ЛМЖ).

20 декабря 2021 г. выполнено ультразвуковое исследование МЖ, по результатам которого обнаружено очаговое образование ЛМЖ.

В августе 2022 г. пациентка обратилась повторно с жалобами на увеличение образования ЛМЖ. Направлена в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Омска.

26 сентября 2022 г. выполнена трепан-биопсия опухоли ЛМЖ. По данным гистологического исследования – морфологическая картина инфильтрирующей карциномы. Результаты

Рис. 1. МРТ ГМ в динамике: а – данные от 23.01.2024; б – данные от 19.02.2025.
Fig. 1. Serial brain MRI: a – dated 23.01.2024; b – dated 19.02.2025.



иммуногистохимического исследования от 6 октября 2022 г.: HER2/neu – полное мембранное окрашивание - (3+); ER – 3–5% опухолевых клеток (+) – 3 балла; PR – 55–65% опухолевых клеток (++) – 6 баллов; Ki-67 – 65–75%. Проведена пункционная биопсия подмышечного лимфоузла слева – цитогарма метастаза РМЖ.

3 октября 2022 г. проведена компьютерная томография. Обнаружены метастазы в печени.

С октября 2022 г. начата 1-я линия системной противоопухолевой терапии. Проведено 8 курсов паллиативной химио-ТТ по схеме трастузумаб + доцетаксел. С учетом частичного клинического ответа по основным и метастатическим очагам рекомендовано продолжить паллиативную ТТ трастузумабом в сочетании с гормонотерапией тамоксифеном 20 мг/сут и гозерелином 3,6 мг 1 раз в 28 дней до прогрессирования или непереносимой токсичности.

В июне 2023 г. проведена паллиативная дистанционная лучевая терапия (ЛТ) на ЛМЖ.

В июле 2023 г. по данным контрольного обследования выявлено прогрессирование опухолевого процесса – метастазы в ГМ (МГМ). Тогда же выполнена стереотаксическая ЛТ на ГМ, суммарная очаговая доза 44 Гр. Рекомендовано продолжить паллиативную ТТ по схеме трастузумаб + тамоксифен в связи со стабилизацией процесса.

7 сентября 2023 г. выполнена лапароскопическая экстирпация матки с придатками. Введение гозерелина отменено.

26 сентября 2023 г. выявлено прогрессирование заболевания: появление новых очагов в ГМ по данным контрольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ.

27 сентября 2023 г. обнаружены новые очаги в ЛМЖ по данным маммографии.

5 октября 2023 г. выполнена стереотаксическая радиохirurgия на ГМ.

25 октября 2023 г. проведена конформная дистанционная ЛТ на ГМ тотально, суммарная очаговая доза 30 Гр.

С ноября 2023 г. начата 2-я линия системной противоопухолевой терапии. Проведено 3 курса паллиативной ТТ препаратом трастузумаб эмтанзин.

По данным контрольной МРТ ГМ от 23 января 2024 г. выявлены новые МГМ (рис. 1, а).

Согласно решению консилиума с учетом разнонаправленной динамики (полного метаболического и частичного морфологического регресса узловых образований ЛМЖ, полного метаболического и частичного морфологического регресса солидных образований паренхимы печени вторичного генеза, уменьшения размеров ранее выявляемых объемных образований ГМ, появления новых метастатических очагов ГМ) показана смена линии лекарственной терапии. Рекомендовано проведение паллиативной ТТ по схеме трастузумаб дерукстекан 5,4 мг/кг 1 раз в 21 день до прогрессирования или непереносимой токсичности.

11 марта 2024 г. пациентке выполнен контроль МРТ ГМ после 3 курсов препаратом трастузумаб дерукстекан. Выявлены признаки регресса очагов метастатического характера в гемисферах ГМ и мозжечке. По сравнению с исследованием от 24 января 2024 г. динамика положительная.

С 30 января 2024 г. по настоящее время пациентке проводят паллиативную ТТ препаратом трастузумаб дерукстекан. Всего выполнено 20 курсов. Эффект терапии: полный ответ после 6 курсов лечения. Данные МРТ в динамике приведены на рис. 1.

В настоящее время период наблюдения за больной на фоне терапии 3-й линии по поводу HER2+ мРМЖ с поражением центральной нервной системы (ЦНС) составил 15 мес.

Нежелательные явления на фоне лечения: повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы 2-й степени тяжести, гипопротеинемия 1-й степени. Качество жизни удовлетворительное.

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 2-й степени контролируемая, риск 2; ишемическая болезнь сердца; синусовая тахикардия; хроническая сердечная недостаточность 0; аутоиммунный тиреоидит; манифестный гипотиреоз; левосторонний верхнечелюстной синусит; поверхностный гастрит; дуоденит.

Обсуждение

Результаты применения препарата трастузумаб дерукстекан у пациентов с HER2+ мРМЖ, прогрессирующим на фоне стандартных линий лечения, изучали в различных исследованиях.

В исследовании III фазы DESTINY-Breast03, где оценивали эффективность и безопасность применения трастузумаба дерукстекана по сравнению с трастузумабом эмтанзином, показано, что терапия трастузумабом дерукстеканом у больных HER2+ нерезектабельным или мРМЖ и прогрессированием заболевания во время или после лечения трастузумабом и таксаном позволяет достичь объективного ответа у 78,5% пациентов по сравнению с 35,0% в группе терапии трастузумабом эмтанзином, при этом у каждого пятого (21,1%) пациента, получавшего трастузумаб дерукстекан, зарегистрирован полный ответ на терапию. Медиана ВБП была в 4 раза выше у пациентов, получавших трастузумаб дерукстекан, по сравнению с пациентами, получавшими трастузумаб эмтанзин (28,8 и 6,8 мес соответственно). Терапия трастузумабом дерукстеканом позволяет снизить риск смерти на 27% по сравнению с трастузумабом эмтанзином. Медиана общей выживаемости составила 52,6 мес в группе трастузумаба дерукстекана и 42,7 мес в группе трастузумаба эмтанзина [6].

Частота встречаемости МГМ у больных HER2+ мРМЖ увеличивается с каждой последующей линией терапии. К началу 2-й линии терапии МГМ диагностируют у каждого пятого пациента, а к началу 3-й – у каждого третьего, что является фактором крайне неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости [10]. У пациентов с МГМ применяют локальные и системные методы лечения: хирургическое удаление и дистанционную ЛТ. Варианты комбинации локальных методов лечения определяются числом и объемом метастатического поражения ГМ [10].

В данной неблагоприятной подгруппе пациентов продемонстрировано значимое преимущество монотерапии препаратом трастузумаб дерукстекан. По результатам исследования DESTINY-Breast03 у пациентов с HER2+ мРМЖ и МГМ, получивших лечение трастузумабом и таксанами, терапия трастузумабом дерукстеканом позволяет в 5 раз увеличить медиану ВБП (15,0 мес в группе трастузумаба дерукстекана в сравнении с 3,0 мес в группе трастузумаба эмтанзина) [11].

Частота объективного ответа (ЧОО) была в 3 раза выше и составила 67,4% в группе трастузумаба дерукстекана и 20,5% в группе трастузумаба эмтанзина [11]. У 58,3% пациентов с МГМ, получивших ранее не менее 2 режимов лекарственной терапии, содержащих анти-HER2-таргетные препараты, удалось достичь объективного ответа, а ВБП составила 18,1 мес, что сопоставимо с выживаемостью в общей подгруппе пациентов [11].

В рамках программы клинических исследований трастузумаба дерукстекана есть данные, показывающие интракраниальную эффективность препарата. Так, предварительные доказательства интракраниальной эффективности трастузумаба дерукстекана представлены в ретроспективном, диагностическом объединенном анализе исследования DESTINY-Breast01, -02 и -03 [12]. Пациенты с HER2+ мРМЖ и стабильными (n=104) или активными (n=44) МГМ получали терапию трастузумабом дерукстеканом 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед. Интракраниальная ЧОО составила у пациентов со стабильными МГМ и активными МГМ 45,2 и 45,5% соответственно. Медиана ВБП-ЦНС составила 12,3 мес (95% доверительный интервал 11,1–13,8) у пациентов со стабильными МГМ и 18,5 мес (95% доверительный интервал 13,6–23,3) у пациентов с активными МГМ [12].

Для изучения эффективности и безопасности трастузумаба дерукстекана у пациентов с HER2+ мРМЖ, имеющих МГМ, и у пациентов без МГМ на исходном уровне инициировано исследование DESTINY-Breast12 [13]. Результаты исследования IIIb/IV фазы DESTINY-Breast12 показали, что трастузумаб дерукстекан проявляет клиническую интракраниальную эффективность в большой когорте пациентов с HER2+ мРМЖ при наличии МГМ после не более двух линий терапии по поводу метастатического заболевания. У пациентов с МГМ (на момент включения в исследование) ВБП через 12 мес достигла 61,6%

по независимой центральной оценке. Кроме того, у 58,9% этих пациентов через 12 мес не зафиксировано прогрессирование со стороны ЦНС. Результаты были сопоставимы в группе пациентов со стабильными и активными МГМ. У пациентов со стабильными МГМ 12-месячная ВБП составила 62,9%, 12-месячная ВБП со стороны ЦНС – 57,8%, а в группе пациентов с активными МГМ – 59,6 и 60,1% соответственно. У пациентов без МГМ (на момент включения в исследование) ЧОО составила 62,7%, наблюдали 9,5% полных ответов (n=23 из 241) и 53,1% частичных (n=128 из 241) [13]. Ретроспективный анализ ЧОО у пациентов с активными МГМ показал, что этот показатель со стороны ЦНС у пациентов, не получавших ранее локальной терапии на область ЦНС, составил 82,6% (n=19 из 23), а у пациентов с прогрессированием после локальной терапии на область ЦНС – 50,0% (n=19 из 38) [13].

Профиль безопасности trastuzумаба дерукстекана в исследовании DESTINY-Breast12 соответствовал профилю безопасности препарата в предыдущих клинических исследованиях РМЖ. Новых сигналов безопасности не выявлено. Профиль безопасности trastuzумаба дерукстекана в целом был сопоставим у пациентов с наличием и отсутствием МГМ [13].

Высокая эффективность trastuzумаба дерукстекана в сочетании с управляемым профилем токсичности позволяет значительно улучшить результаты лечения у предлеченных пациентов с HER2+ мРМЖ даже при наличии метастатических очагов в ГМ [6, 11–15].

Заключение

В приведенном клиническом случае продемонстрирована высокая экстра- и интракраниальная эффективность нового препарата trastuzумаб дерукстекана. Данная высокоэффективная лекарственная опция для сложнейшей группы больных с поражением ЦНС может стать новой надеждой для пациентов. Особое значение рассматриваемый клинический

случай приобретает в контексте осознания того, что современная практическая онкология идет в ногу с результатами клинических исследований.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- International Agency for Research on Cancer. *Cancer Today*. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed: 22.10.2024.
- National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: female breastcancer. 2021. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed: 22.10.2024.
- Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res*. 2009;7(1-2):4-13. DOI:10.3121/cmr.2009.825
- Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int*. 2014;2014:852748. DOI:10.1155/2014/852748
- Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):66. DOI:10.1038/s41572-019-0111-2
- Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-21. DOI:10.1056/NEJMoa1914510
- Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, et al. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. *Chem Pharm Bull*. 2019;67(3):173-85. DOI:10.1248/cpb.c18-00744
- Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5097-108. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-2822
- Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci*. 2016;107(7):1039-46. DOI:10.1111/cas.12966
- Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2020. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/534>. Ссылка активна на 22.10.2024 [Vtorichnoe zlokachestvennoe novoobrazovanie golovnogo mozga i mozgovykh obolochek. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. 2020. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/534>. Accessed: 22.10.2024 (in Russian)].
- Hurvitz SA, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases from the randomized DESTINY-Breast03 trial. *ESMO Open*. 2024;9(5):102924. DOI:10.1016/j.esmoop.2024.102924
- Hurvitz S, Modi S, Li W, et al. 3770 A pooled analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC) with brain metastases (BMs) from DESTINY-Breast (DB) -01, -02, and -03. *Annals of Oncology*. 2023;34. DOI:10.1016/j.annonc.2023.09.554
- Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nat Med*. 2024;30(12):3717-77. DOI:10.1038/s41591-024-03261-7
- Saura C, Modi S, Krop I, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Ann Oncol*. 2024;35(3):302-10. DOI:10.1016/j.annonc.2023.12.001
- Collins J, Varghese D, Miranda M, et al. 186P A real-world study on prevalence of and outcomes related to brain metastases among patients with HER2-positive metastatic breast cancer (mBC). *Ann Oncol*. 2022;33:S213. DOI:10.1016/j.annonc.2022.03.205

Статья поступила в редакцию /

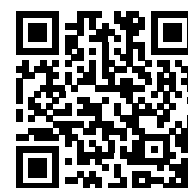
The article received:

23.05.2025

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

Рак почки, ассоциированный с синдромом фон Гиппеля–Линдау

М.И. Волкова^{1,2}, К.А. Турупаев³, М.Г. Филиппова³, Д.Д. Ладыко³, О.Р. Сеницына¹, Я.В. Гриднева^{1,4}, В.Б. Матвеев³

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

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

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Почечно-клеточный рак (ПКР), ассоциированный с синдромом фон Гиппеля–Линдау (VHL), характеризуется мультифокальным двусторонним поражением почечной паренхимы и является основной причиной летальных исходов данной категории больных вследствие прогрессирования заболевания или развития терминальной стадии хронической болезни почек.

Цель. Проанализировать результаты лечения больных раком почки (РП), ассоциированным с синдромом VHL.

Материалы и методы. В амбиспективное исследование включены данные 30 больных VHL-ассоциированным РП, проходивших лечение с 2016 по 2024 г. В 23 (76,7%) случаях VHL-синдром отнесен к 1-му типу, в 7 (23,3%) – ко 2В-типу. Неметастатический РП на этапе первичного диагноза выявлен в 28 (93,3%), диссеминированный – в 2 (6,7%) случаях. Экстраренальные проявления синдрома VHL имели место у всех пациентов. Динамическое наблюдение проводилось в 6 (20,0%), хирургическое лечение опухолей почечной паренхимы – в 21 (70,0%), удаление солитарных метастазов – в 2 (6,7%), системная противоопухолевая терапия – в 3 (10,0%) случаях. Лечение экстраренальных проявлений синдрома VHL включало 20 (66,7%) оперативных вмешательств, лучевую – 8 (26,7%) и лазерную – 9 (30,0%) терапию. Медиана наблюдения за всеми пациентами от момента выявления РП – 46,6 [1–249,5] мес.

Результаты. Четырехлетняя общая (ОВ) и специфическая (СВ) выживаемость всех 30 больных составила 93,3% и 93,3%. У 28 пациентов с первичным неметастатическим ПКР 4-летняя безметастатическая выживаемость (БМВ) равнялась 74,2%. У 21 радикально оперированного пациента с первичным неметастатическим ПКР 4-летняя ОВ составила 88,9%, СВ – 88,9%, безрецидивная (БРВ) – 62,9%, выживаемость без местного рецидива – 53,9%, БМВ – 63,6%. У пациентов с отдаленными метастазами 4-летняя ОВ составила 66,7%. Терминальная хроническая болезнь почек, требующая программного гемодиализа, развилась у 2 (6,7%) пациентов.

Заключение. VHL-ассоциированный РП – хроническое заболевание с торпидным течением, что позволяет рекомендовать использование органосохраняющего лечения первичных опухолей и метастаз-направленную терапию олигометастазов. Эффективность терапии, направленной на блокирование сосудистого фактора роста эндотелия, при диссеминации опухолевого процесса удовлетворительная.

Ключевые слова: болезнь фон Гиппеля–Линдау, рак почки, VHL-ассоциированный рак почки, светлоклеточный почечно-клеточный рак, органосохраняющее хирургическое лечение, анти-VEGF-терапия

Для цитирования: Волкова М.И., Турупаев К.А., Филиппова М.Г., Ладыко Д.Д., Сеницына О.Р., Гриднева Я.В., Матвеев В.Б. Рак почки, ассоциированный с синдромом фон Гиппеля–Линдау. Современная Онкология. 2025;27(2):122–128. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203226

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Волкова Мария Игоревна** – д-р мед. наук, врач-онколог онкологического отд-ния №8 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mivolkova@rambler.ru; SPIN-код: 8942-0678

Турупаев Кирилл Андреевич – врач-онколог онкоурологического отд-ния Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-код: 1409-3102

Филиппова Маргарита Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-код: 1927-6110

Ладыко Дарья Дмитриевна – врач-онколог, аспирант отд-ния онкоурологии Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-код: 9653-4860

Сеницына Огульшат Ремезановна – врач-онколог, зав. онкологическим отд-нием Центра амбулаторной онкологической помощи №1 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

Гриднева Яна Владимировна – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. онкологическим отд-нием №8 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», доц. каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). SPIN-код: 4189-6387

Матвеев Всеволод Борисович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по инновационной деятельности, зав. отд-нием онкоурологии Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-код: 1741-9963

✉ **Maria I. Volkova** – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: mivolkova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Kirill A. Turupaev – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-8887-5108

Margarita G. Filippova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-1883-2214

Daria D. Ladyko – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0009-0009-5878-6951

Ogulshat R. Sinitsyna – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0003-7184-0410

Yana V. Gridneva – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-9015-2002

Vsevolod B. Matveev – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7748-9527

Renal cell carcinoma associated with von Hippel–Lindau syndrome: An ambispective study

Maria I. Volkova^{1,2}, Kirill A. Turupaev³, Margarita G. Filippova³, Daria D. Ladyko³, Ogulshat R. Sinitsyna¹, Yana V. Gridneva^{1,4}, Vsevolod B. Matveev³

¹Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Renal cell carcinoma (RCC) associated with von Hippel–Lindau syndrome (VHL) is characterized by multifocal bilateral involvement of the renal parenchyma and is the leading cause of death in this category of patients due to disease progression or the development of end-stage chronic kidney disease.

Aim. To analyze the treatment outcomes of patients with RCC associated with VHL syndrome.

Materials and methods. The ambispective study included data of 30 patients treated with VHL-associated RCC from 2016 to 2024. In 23 (76.7%) cases, VHL syndrome was classified as type 1, and in 7 (23.3%) as type 2B. Non-metastatic RCC at the initial diagnosis was detected in 28 (93.3%) patients and metastatic RCC in 2 (6.7%). Extrarenal manifestations of VHL syndrome occurred in all patients. Watchful waiting was used in 6 (20.0%) patients, surgical treatment of renal parenchyma tumors in 21 (70.0%), metastasectomy – in 2 (6.7%), and systemic antitumor therapy in 3 (10.0%). Treatment of extrarenal manifestations of VHL syndrome included surgical interventions in 20 (66.7%) patients, radiation therapy in 8 (26.7%), and laser therapy in 9 (30.0%). The median follow-up for all patients from the RCC detection was 46.6 [1–249.5] months.

Results. The four-year overall (OS) and disease-specific (DSS) survival rates for all 30 patients were 93.3% and 93.3%, respectively. In 28 patients with primary non-metastatic RCC, the 4-year metastasis-free survival (MFS) was 74.2%. In 21 patients after radical surgery for the primary non-metastatic renal cell carcinoma, the 4-year OS was 88.9%, DSS was 88.9%, relapse-free survival (RFS) was 62.9%, local recurrence-free survival was 53.9%, and MFS was 63.6%. In patients with distant metastases, the 4-year OS was 66.7%. Two (6.7%) patients developed terminal chronic kidney disease requiring permanent hemodialysis.

Conclusion. VHL-associated RCC is a chronic disease with a torpid course, allowing to recommend organ-sparing treatment of primary tumors and metastasis-directed therapy of oligometastases. Antiangiogenic therapy is effective in metastatic RCC.

Keywords: von Hippel–Lindau disease, kidney cancer, VHL-associated kidney cancer, clear cell renal cell carcinoma, organ-sparing surgical treatment, anti-VEGF therapy

For citation: Volkova MI, Turupaev KA, Filippova MG, Ladyko DD, Sinitsyna OR, Gridneva YaV, Matveev VB. Renal cell carcinoma associated with von Hippel–Lindau syndrome: An ambispective study. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(2):122–128. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203226

Введение

Болезнь фон Гиппеля–Линдау (VHL) является наследственным аутосомно-доминантным заболеванием с частотой выявления 1 случай на 36 тыс. человек. Синдром обусловлен инактивирующей мутацией в гене опухолевой супрессии VHL хромосомы 3 и ассоциирован с предрасположенностью к развитию множественных кистозных и опухолевых новообразований в ряде органов, включая гемангиобластомы (ГАБ) центральной нервной системы (ЦНС), ретинальные ГАБ, кисты и светлоклеточные карциномы почки, феохромоцитомы (ФХЦ) надпочечников, кисты, цистаденомы и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (ПЖ), опухоли эндолимфатического мешка, цистаденомы придатка яичка (у мужчин) и широкой связки (у женщин); рис. 1 [1–4]. Выделяют VHL-синдром 1-го типа (без ФХЦ) и 2-го типа (с ФХЦ); 2-й тип синдрома подразделяют на следующие подтипы: 2А (ФХЦ без рака почки – РП), 2В (ФХЦ с РП) и 2С (ФХЦ без РП и ГАБ) [5, 6].

РП развивается у 25–60% больных синдромом VHL в среднем в возрасте 37 (16–67) лет. VHL-ассоциированный РП имеет строение светлоклеточной карциномы, характеризуется склонностью к формированию билатеральных мультифокальных первичных очагов, реализующихся в течение жизни на фоне множественных почечных кист. В целом РП у пациентов с VHL-синдромом характеризуется торпидным течением и низким риском метастазирования. Тем не менее именно почечно-клеточный рак (ПКР) является основной причиной смерти, которая регистрируется в среднем в возрасте 50 лет [1–4]. Данная публикация представляет собой анализ результатов лечения 30 больных VHL-ассоциированным РП.

Цель исследования – проанализировать результаты лечения больных РП, ассоциированным с синдромом VHL.

Материалы и методы

Критериями включения в амбиспективное исследование являлся диагноз РП и подтвержденный VHL-синдром

у пациентов с доступной медицинской информацией о тактике лечения и его результатах. Таким критериям соответствовали данные 30 больных: мужчин – 15 (50,0%), женщин – 15 (50,0%). Медиана возраста на момент манифестации синдрома – 28 [14–54] лет, медиана возраста на момент выявления РП – 32 [14–54] года. Две пациентки являются сибсами, 3 пациентки – кровными родственницами (бабушка, мать и дочь). У всех больных диагностирован синдром VHL. Диагноз установлен на основании клинических критериев 11 (36,7%) больным [7], на основании результатов генетического тестирования – 19 (63,3%) пациентам. Доступные анализу полные результаты генетического тестирования 15 больных приведены в табл. 1. В 23 (76,7%) случаях VHL-синдром отнесен к 1-му типу, в 7 (23,3%) – к 2В-типу.

У всех 30 (100,0%) пациентов зарегистрирован ПКР, у 28 (93,3%) – кисты почек, у 7 (23,3%) – ФХЦ надпочечников, у 14 (46,7%) – ГАБ сетчатки, у 22 (73,3%) – ГАБ головного и/или спинного мозга, у 23 (76,7%) – кисты ПЖ и у 7 (23,3%) – аденомы ПЖ (табл. 2). У 16 (53,3%) пациентов РП был диагностирован синхронно с другими признаками VHL-синдрома, в 14 (46,7%) случаях первыми манифестировали проявления ГАБ сетчатки или ЦНС – в 13 (43,3%) случаях, а также ФХЦ надпочечников (1, или 3,3%), после чего в процессе наблюдения выявлен ПКР (медиана времени от диагноза VHL-синдрома до появления РП – 5 [1–20] лет).

Неметастатический РП на этапе первичного диагноза выявлен в 28 (93,3%), диссеминированный – в 2 (6,7%) случаях. Опухоли почечной паренхимы были двусторонними в 18 (60,0%) наблюдениях, при этом у 10 (33,3%) больных опухоли обеих почек реализовались синхронно, у 8 (26,7%) пациентов – метастазно, с интервалом от 11 до 60 мес (медиана – 36 мес). Солитарные опухоли почечной паренхимы имелись у 2 (6,7%) больных, в остальных случаях выявлено 2 очага поражения и более. У обоих пациентов с первичным диссеминированным РП диагностированы метастазы в легких и внутригрудных лимфатических узлах.

Рис. 1. Компьютерно-томографическая картина VHL-ассоциированных опухолей пациента Г. 28 лет: а – мультифокальные светлоклеточные почечно-клеточные карциномы правой почки (компьютерная томография, артериальная фаза); б – ГАБ мозжечка и продолговатого мозга (компьютерная томография); в – ФХЦ левого надпочечника (компьютерная томография, венозная фаза).

Fig. 1. Computed tomographic images of VHL-associated tumors of patient G., 28 years: а – multifocal clear cell renal cell carcinomas of the right kidney (computed tomography, arterial phase); б – cerebellar haemangioblastoma of the cerebellum and medulla oblongata (computed tomography); в – pheochromocytoma of the left adrenal gland (computed tomography, venous phase).



Таблица 1. Результаты молекулярно-генетического обследования (методом секвенирования по Сэнгеру и секвенирования нового поколения) у пациентов с VHL-ассоциированным РП (n=15)
Table 1. Results of molecular genetic examination (by Sanger sequencing and next-generation sequencing) in patients with VHL-associated RCC (n=15)

№	Локализация	Кодирующая последовательность	Аминокислотная последовательность	Референсный сиквенс	Класс патогенности по ACMG
1	Экзон 3	c.642A>G	p.X214Trp	rs1559430011	4
2	Экзон 2	c.407T>C	p.Phe136Ser	rs5030833	5
3	Инtron 1	c.340+1G>C	–	rs730882032	5
4	Экзон 1	c.217C>T	p.Gln73Ter	rs869025619	5
5	Экзон 3	c.608_609del	p.Gln203Argfs*52	–	4
6	Экзон 3	c.499C>T	p.Arg167Trp	rs5030820	4-5
7	Экзон 2	c.392A>G	p.Asn131Ser	rs1553619963	4-5
8	Экзон 1	c.262T>A	p.Trp88Arg	rs1553619431	5
9	Экзон 2	c.353T>C	p.Leu118Pro	rs5030830	5
10	Инtron 1	c.340+2T>G	–	–	5
11	Экзон 1	c.227_229delTCT	p.Phe76del	rs5030648	5
12 [#]	Экзон 2	c.353T>C	p.Leu118Pro	rs5030830	5
13 [#]	Экзон 2	c.353T>C	p.Leu118Pro	rs5030830	5
14 [#]	Экзон 2	c.353T>C	p.Leu118Pro	rs5030830	5
15	–	wt	–	–	–

[#]Кровные родственники.

Примечание. ACMG (American College of Medical Genetics) – Американская коллегия медицинской генетики и геномики.

Хирургическое лечение опухолей почечной паренхимы проводилось 21 (70,0%) больному с нематастатическим ПКР, 6 (20,0%) пациентов без отдаленных метастазов находятся под динамическим наблюдением. Трех (10,0%) больным (1 пациенту с нематастатическим и 2 – с первичным диссеминированным РП) проводили системную противоопухолевую терапию.

В 20 (66,7%) случаях потребовалось хирургическое лечение экстракраниальных проявлений синдрома VHL: 7 (23,3%) пациентов подвергнуты оперативному лечению ФХЦ надпочечника, 14 (46,7%) больным удалены ГАБ ЦНС, 9 (30,0%) пациентам проводили лазерную фотокоагуляцию ГАБ сетчатки, в том числе в сочетании с энуклеацией глаза с контралатеральной стороны в 2 (6,7%) случаях. В 8 (26,7%) наблюдениях использовалась стереотаксическая лучевая терапия ГАБ головного и спинного мозга: последовательная терапия нескольких очагов – в 3 (10,0%) случаях (табл. 3).

Таблица 2. Характеристика пациентов с VHL-ассоциированным РП (n=30)
Table 2. Characteristics of patients with VHL-associated RCC (n=30)

Характеристика	Число пациентов*	
	абс.	%
Пол мужской	15	50,0
Возраст на момент выявления синдрома VHL, медиана [min–max], лет	28	[14–54]
Возраст на момент выявления РП, медиана [min–max], лет	32	[14–54]
РП	30	100
двусторонний	18	60,0
диссеминированный	2	6,7
Кисты почек	28	93,3
ФХЦ	7	23,3
двусторонняя	5	16,7
ГАБ сетчатки	14	46,7
двусторонняя	7	23,3
ГАБ ЦНС	22	73,3
Кисты ПЖ	23	76,7
Аденомы ПЖ	7	23,3
Тип синдрома		
VHL 1	23	76,7
VHL 2В	7	23,3

*Кроме строк 2 и 3.

Медиана наблюдения за всеми пациентами от даты установки диагноза VHL-синдрома составила 88,3 [1–261,9] мес, VHL-ассоциированного РП – 46,6 [1–249,5] мес.

Все данные о пациентах консолидированы в электронных таблицах Excel с помощью специально созданного кодификатора. Анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ SPSS 13.0 for Windows. Время жизни рассчитывали от даты выявления РП до даты регистрации неблагоприятного события или последнего наблюдения.

Результаты

Нематастатический РП расценивался в качестве показателя к органосохраняющему хирургическому и аблативному лечению. У больных с известным диагнозом VHL-ассоциированного ПКР операцию выполняли при диаметре очагов не менее 3 см; меньшие размеры наибольшего опухолевого узла при отсутствии признаков распространения опухоли за пределы собственной капсулы почки расценивали как показание к динамическому наблюдению с последующим локальным лечением при достижении опухолью размеров ≥ 3 см.

В 4 (13,3%) случаях при неизвестном диагнозе VHL-синдрома и манифестации заболевания с ПКР на I этапе лечения выполнена радикальная нефрэктомия.

Медиана наблюдения за 6 пациентами с нематастатическим РП и размерами опухолей <3 см составила 12 [4–27] мес. Медиана темпа увеличения опухолевых узлов – 1 [0–2] мм в год. За больными продолжается динамическое наблюдение.

Из 21 (70,0%) оперированного пациента 1 вмешательство на почках выполнено 12 (40,0%) пациентам, 2 – 6 (20,0%) исследуемым лицам, 3 – 3 (10,0%) больным. На момент выявления РП радикальная нефрэктомия произведена 4 (13,3%) пациентам, резекция почки – 11 (36,7%), последовательная резекция почки и радикальная нефрэктомия с контралатеральной стороны – 4 (13,3%) больным, последовательные резекции обеих почек – 2 (6,7%). Медиана времени между последовательными операциями при синхронных двусторонних опухолях почек составила 3,2 [2–4] мес.

При реализации мультифокального роста РП следующее хирургическое вмешательство выполнено 6 (20,0%) пациентам в среднем через 27,2 [4–72] мес после первичного оперативного лечения. Резекция ранее интактной почки произведена 2 (6,7%) больным, резекция ранее оперированной почки – 3 (10,0%); в 1 (3,3%) наблюдении органосохраняющее лечение оказалось технически невыполнимо, пациент подвергнут радикальной нефрэктомии со стороны ранее выполненной резекции.

Трем (10,0%) пациентам с повторным рецидивом ПКР в ранее резецированной почке потребовалась 2-я резекция почечной паренхимы, 1 (3,3%) больному – дополненная радиочастотной аблацией мультифокальных очагов. Временной интервал от предыдущего вмешательства у данных пациентов составил 49, 59 и 61 мес соответственно.

Осложнения первичного хирургического лечения опухолей почечной паренхимы, достигшие 3–4-й степени тяжести по классификации Clavien–Dindo, зарегистрированы у 3 (14,2%) из 21 оперированного пациента, включая 2 (9,5%) больных, подвергнутых экстракорпоральной резекции почки (рис. 2), и 1 (4,7%) пациента, которому выполнено simultанное вмешательство в объеме резекции почки, адреналэктомии с одной стороны и резекции надпочечника – с контралатеральной стороны. Осложнения во всех случаях включали тяжелое острое почечное повреждение, в том числе в составе полиорганной недостаточности у пациента, перенесшего simultанную операцию на почке и надпочечниках. Оба пациента, подвергнутые экстракорпоральной резекции почки, после проведения интенсивной терапии выписаны из стационара. Больной с полиорганной недостаточностью умер от осложнений хирургического лечения на 11-е сутки после операции. Тяжелых осложнений у пациентов, подвергнутых 2 и 3-му хирургическим вмешательствам, не зарегистрировано.

Во всех наблюдениях в операционном материале гистологически верифицирован светлоклеточный вариант ПКР. Категория Т оценена как pT1-2 у 18 (85,7%), pT3a – у 3 (14,3%) из 21 исследуемых лиц; регионарных метастазов не выявлено ни в одном случае. Во всех препаратах отсутствовали клетки опухоли по краю хирургического разреза.

Рецидивы РП зарегистрированы у 6 (28,6%) из 21 оперированного пациента. Во всех случаях наблюдался метастатический рост опухолей почечной паренхимы. Диссеминация опухолевого процесса в сочетании с метастатическими мультифокальными опухолями почек развилась у 5 (16,7%) больных в среднем через 24,4 (2–48) мес после операции.

Из 7 пациентов с метастазами РП (2 – с синхронными, 5 – с метастатическими) 2 больным проводили локальное лечение по поводу солитарных или симптомных очагов: одному больному последовательно, по мере появления метастазов, произвели резекцию легкого, а также на фоне противоопухолевой терапии при диссеминации ПКР – удаление метастаза из головного мозга и стереотаксическое облучение метастазов в головном мозге, второму пациенту выполнили дистальную резекцию ПЖ. Время без лечения после удаления солитарных метастазов составило 24 и 12 мес соответственно.

Таблица 3. Лечение пациентов с VHL-ассоциированным РП (n=30)
Table 3. Treatment of patients with VHL-associated RCC (n=30)

Лечение	Пациенты	
	абс.	%
Лечение опухолей почечной паренхимы		
I этап	27	100,0
Хирургическое лечение	21	70,0
радикальная нефрэктомия	4	13,3
резекция почки	11	36,7
резекция почки, радикальная нефрэктомия с контралатеральной стороны последовательно	4	13,3
резекция обеих почек последовательно	2	6,7
Динамическое наблюдение	6	20,0
II этап	6	20,0
Резекция единственной почки	2	6,7
Резекция единственной почки	3	10,0
Радикальная нефрэктомия со стороны ранее выполненной резекции	1	3,3
III этап	3	10,0
Резекция почки, радиочастотная аблация опухолевых очагов	1	3,3
Резекция единственной почки	2	6,7
Лечение метастазов РП	4	13,3
Локальное лечение метастазов РП	2	6,7
дистальная резекция ПЖ	1	3,3
атипичная резекция легкого	1*	3,3
удаление метастаза из головного мозга	1*	3,3
стереотаксическая лучевая терапия метастазов в головном мозге	1*	3,3
Системная противоопухолевая терапия	6	20,0
1 линия	6	20,0
2 линии	3	10,0
5 линий	1	3,3
Лечение внепочечных проявлений синдрома VHL	20	66,7
Адреналэктомия односторонняя	4	13,3
Адреналэктомия и резекция контралатерального надпочечника последовательно	1	3,3
Адреналэктомия и резекция контралатерального надпочечника simultанная	2	6,7
Удаление ГАБ ЦНС	14	46,7
Стереотаксическая дистанционная лучевая терапия ГАБ ЦНС	8	26,7
Лазерная фотокоагуляция ГАБ сетчатки	9	30,0
Энуклеация глаза, лазерная фотокоагуляция ГАБ сетчатки с контралатеральной стороны	2	6,7

*Данные виды лечения проводили 1 пациенту.

Шесть пациентов, включая 1 больного с мультифокальным двусторонним нематастатическим РП и 5 пациентов с диссеминацией опухолевого процесса, получали противоопухолевую терапию. Применяли от 1 до 5 линий лечения. В 1-й линии терапии использовали интерферон-α в монорежиме (у 1 пациента) или в комбинации с бевацизумабом (у 1 больного), сунитиниб (у 3 пациентов) и ниволумаб с ипилиумабом (у 1 пациента). Максимальный ответ на лечение расценен как стабилизация у 5 из 6 исследуемых лиц; у пациента, получавшего комбинированную иммунотерапию, зарегистрировано прогрессирование заболевания. Тяжелые нежелательные явления, потребовавшие отмены лечения, наблюдались в 2 случаях: на фоне комбинированной иммунотерапии и терапии сунитинибом соответственно. Медиана времени до прогрессирования на 1-й линии противоопухолевой терапии у 6 пациентов составила 18,0 (95% доверительный интервал 0,1–39,6) мес.

Рис. 2. Хирургическое лечение мультифокального двустороннего VHL-ассоциированного светлоклеточного ПКР у пациента И. 32 лет: *a* – мультифокальные двусторонние светлоклеточные почечно-клеточные карциномы (компьютерная томография, венозная фаза); *b* – вид правой почки после завершения резекционного этапа экстракорпоральной резекции правой почки; *c* – макропрепараты удаленных опухолей правой почки; *d* – макропрепарат удаленной левой почки, субтотально замещенной опухолью.

Fig. 2. Surgical treatment of multifocal bilateral VHL-associated clear cell RCC in patient I., 32 years: *a* – multifocal bilateral clear cell renal cell carcinomas (computed tomography, venous phase); *b* – view of the right kidney after the stage of extracorporeal resection of the right kidney; *c* – gross specimens of removed right kidney tumors; *d* – gross specimen of the removed left kidney, subtotally replaced by a tumor.

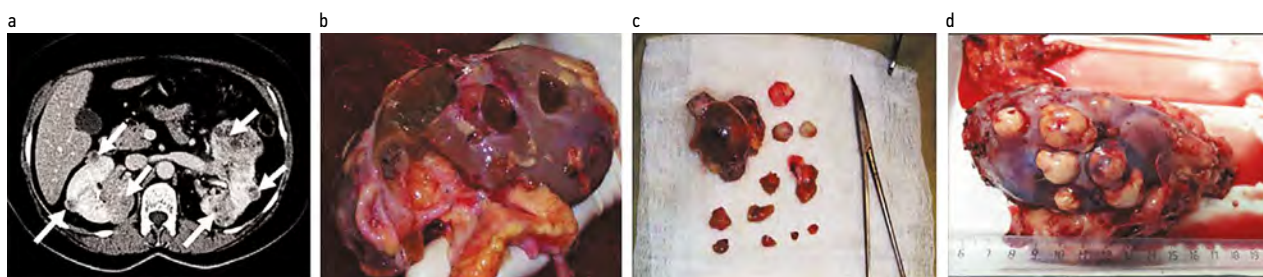


Таблица 4. Результаты противоопухолевого лечения РП Table 4. RCC antitumor treatment outcomes			
Результат	4 года, %	Медиана, мес	95% доверительный интервал (нижняя граница – верхняя граница)
Выживаемость всех пациентов (n=30)			
ОВ	93,3	138,1	14,1–262,2
СВ	93,3	138,1	12,1–108,6
Выживаемость пациентов с первичным нематастатическим РП (n=28)			
без отдаленных метастазов	74,2	Нет данных	–
Выживаемость оперированных пациентов с первичным нематастатическим РП (n=21)			
ОВ	88,9	138,1	14,7–261,6
СВ	88,9	138,1	14,7–261,6
без местного рецидива	53,9	72,0	43,9–100,1
без отдаленных метастазов	63,6	Нет данных	–
БРВ	62,9	60,0	25,7–94,3
Выживаемость пациентов с отдаленными метастазами (n=7)			
без прогрессирования на фоне 1-й линии терапии	50,0	18,0	0,1–39,6
ОВ*	66,7	91,0	11,6–121,7
*От даты выявления метастазов.			

Вторую линию терапии получали 3 пациента (акситиниб – 1 больной, кабозантиниб – 1, эверолимус – 1 пациент). У 2 больных, получающих тирозинкиназные ингибиторы, сохраняется стабилизация опухолевого процесса в течение 18 и 22 мес соответственно. У пациента, получавшего эверолимус, максимальным ответом на лечение являлось прогрессирование через 3 мес, после чего проводили последовательную терапию сунитинибом (12 мес), пазопанибom (11 мес) и акситинибом (2 мес). Показанием к смене терапии являлось прогрессирование ПКР. Больной умер от ПКР через 11 лет после установки диагноза VHL-ассоциированного РП, не получая лечения в связи с отсутствием препаратов.

Одному пациенту с метастазами в легких, надпочечниках и головном мозге, выявленными через 24 мес после радикальной нефрэктомии, противоопухолевую терапию не проводили, назначено симптоматическое лечение.

Медиана времени жизни 7 пациентов с метастазами от даты диссеминации РП составила 91,0 [11,6–121,7] мес.

Тяжелых и фатальных осложнений хирургического лечения других проявлений синдрома VHL не отмечено. Лекарственное лечение ГАБ ЦНС ни одному пациенту не проводили. Метастазирования ФХЦ за время наблюдения не зарегистрировано ни в одном случае. Два пациента получают постоянную гормонозаместительную терапию.

При медиане наблюдения от момента выявления РП 46,6 мес 27 (90,0%) из 30 пациентов живы: 17 (56,7%) – без признаков ПКР, 10 (33,3%) – с проявлениями болезни [6 (20,0%) – с малыми опухолями почек, 4 (13,3%) – с метастазами]. Три (10,0%) пациента умерли: 2 (6,7%) – от прогрессирования РП, 1 (3,3%) – от осложнений хирургического лечения. Двое (6,7%) наблюдаемых находятся на постоянном гемодиализе: пациент с почечной дисфункцией, обусловленной замещением почечной ткани опухолью, и больной, подвергнутый 3 последовательным вмешательствам на обеих почках. В остальных случаях почечная функция сохранена.

Четырехлетняя общая (ОВ) и специфическая (СВ) выживаемость всех 30 больных составила 93,3 и 93,3% соответственно. У 28 пациентов с первичным нематастатическим РП 4-летняя безметастатическая выживаемость (БМВ) равнялась 74,2%. У 21 радикально оперированного пациента с первичным нематастатическим ПКР 4-летняя ОВ составила 88,9%, СВ – 88,9%, безрецидивная (БРВ) – 62,9%, выживаемость без местного рецидива – 53,9%, БМВ – 63,6% (табл. 4). Анализ факторов риска выживаемости не проводился в связи с малой выборкой.

Обсуждение

Мы провели анализ данных 30 пациентов с VHL-ассоциированным РП. Подтвержденный семейный анамнез синдрома VHL имелся только у 16,7% наших больных, что намного ниже, чем 77% пациентов, упоминаемых другими авторами [8]. Мы связываем этот факт с низкой распространенностью онкологов в отношении наследственных форм ПКР. Диагноз установлен на основании генетического тестирования у 63,3% пациентов, при этом выявлены ранее описанные миссенс- и нонсенс-мутации, сдвиги рамки считывания, вставки, делеции и варианты сплайсинга, приводящие к инактивации гена *VHL* [9]. В 1 случае не выявлено патогенных мутаций в гене *VHL* методом секвенирования по Сэнгеру, что не противоречит клиническому диагнозу у пациента без семейного анамнеза заболевания и позволяет предположить возникновение *de novo* инактивирующей мутации в постзиготическую стадию развития и мозаицизм соматических клеточных линий или наличие редких протяженных дефектов (делеций и транслокаций), выявление которых требует использования метода мультиплексной амплификации лигированных зондов [10]. В 36,7% случаев VHL-синдром диагностирован в соответствии с клиническими критериями (более 1 опухоли в ЦНС или в глазу или 1 опухоль и более в ЦНС или глазу и 1 опухоль и более – в других частях тела) [3].

Из всех описанных проявлений синдрома VHL у наших больных выявлены ГАБ ЦНС и сетчатки, светлоклеточный ПКР, ФХЦ, кисты почек и ПЖ; в нашей серии наблюдений отсутствовали пациенты с более редкими VHL-ассоциированными опухолями (нейроэндокринные опухоли ПЖ, цистаденомы придатков яичка/круглой связки матки и опухоли эндолимфатического мешка). По определению светлоклеточный ПКР является проявлением VHL-синдрома 1 и 2В-типов [5, 6]. В нашей

серии доминировали пациенты с 1-м типом синдрома, подразумевающего отсутствие ФХЦ (76,7%); 2В-тип синдрома (ФХЦ и ГАБ в сочетании с РП) имелся в 23,3% наблюдений. Следует отметить, что в 43,3% случаев РП манифестировал в среднем через 5 лет после возникновения других проявлений заболевания. Это соответствует данным литературы: медиана возраста появления ГАБ сетчатки при синдроме VHL составляет 25 лет, ФХЦ – 30 лет, ГАБ ЦНС – 33 года, ПКР – 39 лет [1–6]. Данный факт свидетельствует о необходимости скрининга РП и генетического консультирования пациентов с ГАБ и ФХЦ, выявленными в молодом возрасте.

Подходы при VHL-ассоциированном ПКР несколько отличаются от стандартов лечения sporadического РП. Основной принцип ведения больных с неметастатическими опухолями почечной паренхимы при синдроме VHL заключается в соблюдении баланса между рисками метастазирования и утраты почечной функции. Основываясь на данных двух ретроспективных исследований, свидетельствующих о нулевой частоте диссеминации опухолевого процесса при первичных опухолях <3–4 см [11, 12], мы предпочитаем тактику динамического наблюдения за опухолями почечной паренхимы <3 см, откладывая локальное лечение до момента пограничного увеличения новообразований и продлевая время жизни с максимально сохраненной функционирующей почечной паренхимой. В нашей серии у 6 неоперированных пациентов в течение 4–27 мес отмечен рост опухолевых очагов со скоростью 1 мм в год; при медиане наблюдения 12 мес появления метастазов не отмечено ни в одном случае. В серии из 181 наблюдения В. Duffey и соавт. (2004 г.) ни у одного из 108 пациентов с VHL-ассоциированным ПКР <3 см диссеминации не выявлено, в то время как у 20,4% из 73 больных с новообразованиями большего диаметра развились метастазы [11]. В меньшей популяции из 54 больных синдромом VHL С. Jilg и соавт. (2012 г.) не зарегистрировали появления метастазов ни у одного пациента с опухолями почки <4 см. При этом авторы отметили, что при смещении пограничного размера новообразования в качестве показателя к операции до 4 см сроки хирургического лечения откладываются на 27,8 мес [12].

Целью локального лечения неметастатического РП ≥3–4 см при болезни VHL является предотвращение диссеминации ПКР при сохранении почечной функции. В связи с этим при наличии технической возможности предпочтение должно отдаваться органосохраняющим методикам – резекции почки и различным вариантам абляции. Учитывая метакронную реализацию множества медленно растущих почечно-клеточных карцином в почечной паренхиме в течение жизни, целесообразно удаление очагов ≥3–4 см и легко доступных мелких отсеков без эрадикации глубоко расположенных очагов малого диаметра, требующих дополнительных нефротомических разрезов. В нашей серии наблюдений 21 (70%) больному на этапе первичного диагноза выполнено 27 операций, при этом 48,1% (19/27) вмешательств было органосохраняющим, а 19% пациентов подвергнуты нефрэктомии до выявления синдрома VHL. Повторные операции при реализации мультифокального роста ПКР потребовались 20% больных в среднем через 27,2 (4–72) мес после 1-й операции; резекция почки выполнена в 83,3% (5 из 6) случаев. Через 49–61 мес 10% пациентов подвергнуты 3-й операции; всем больным выполнены органосохраняющие вмешательства. В исследовании С. Jilg и соавт., использовавших протокол динамического наблюдения за пациентами с опухолями ≤4 см, 54 больных синдромом VHL с ПКР >4 см подвергнуты 97 органосохраняющим вмешательствам (96% – 1 хирургической операции, 67% – 2), при этом медиана интервала между операциями достигла 149,6 мес при медиане наблюдения 67 мес [12]. Необходимо отметить, что размеры выборок и характеристики опухолевого процесса в нашей серии и исследовании С. Jilg и соавт. [12] существенно различались, что не позволяет сравнивать их результаты.

Частота тяжелых осложнений 1-го хирургического вмешательства у наших пациентов составила 14,2%, 2 и 3-х операций – 0%. Все тяжелые осложнения обусловлены функционально

тяжелопереносимым объемом операции (экстракорпоральная резекция почки, резекция почки с одномоментным удалением двусторонних ФХЦ). В серии исследований С. Jilg и соавт. частота тяжелых осложнений 1, 2 и 3-й резекции почки составила 11, 10 и 34% соответственно [12].

По данным разных авторов, онкологические результаты хирургического лечения РП у больных синдромом VHL удовлетворительные: 5-летняя ОВ и СВ достигают 96,5 и 100%, 10-летняя – 82,5 и 90,5%, 15-летняя – 88,0 и 97,0% соответственно [12–14]; 15-летняя выживаемость без метастазов составляет 88% [15]. В нашей серии наблюдений за радикально оперированными больными показатели выживаемости оказались ниже: 4-летняя ОВ, СВ и БМВ составила 88,9, 88,9 и 63,6% соответственно, что согласуется с данными регистра VHL Дании, созданного в 1960–70-х годах [16]. Можно предположить, что низкие показатели выживаемости наших больных связаны с поздним выявлением VHL-синдрома и ассоциированного с ним ПКР.

В нашей серии наблюдений программный гемодиализ получает 1 (4,8%) из 21 оперированного пациента. В других хирургических исследованиях показатели сходные: частота потребности в поддерживающем или перманентном диализе составляет 3,0–7,4% [12, 14, 15].

Несмотря на торпидное течение светлоклеточного ПКР у пациентов с синдромом VHL, особенно при опухолях >3–4 см, развиваются метастазы. В нашем исследовании частота диссеминации составила 23,4% (синхронной – 6,7%, метакронной – 16,7%). С учетом торпидного течения VHL-ассоциированного ПКР, на наш взгляд, пациенты с потенциально удалимыми/подходящими для аблативных методов воздействия солитарными и единичными метастазами являются идеальными кандидатами для локального лечения метастатического РП. Так, двое наших больных, подвергнутых удалению метакронных солитарных метастазов, жили без лечения в течение 12 и 24 мес соответственно.

Тем не менее диссеминация светлоклеточного ПКР в большинстве случаев является показанием к применению противоопухолевой терапии. Абсолютное большинство препаратов с доказанной эффективностью при метастатическом РП разработано и изучено при sporadической светлоклеточной почечно-клеточной карциноме, характеризующейся высокой частотой инактивации гена *VHL*, накоплением гипоксия-индуцированной субстанции-2α (*HIF-2α*) и высокой экспрессией *HIF*-зависимых ростовых факторов. Это позволяет рассчитывать на эффективность стандартной терапии при VHL-ассоциированном ПКР, а также с учетом патогенеза – и со стороны других VHL-ассоциированных опухолей. В нашей серии наблюдений от 1 до 5 линий противоопухолевой терапии получили 6 пациентов, при этом в 2 случаях в 1-й линии лечения использовали иммунотерапию, не позволяющую добиться контроля над опухолью у 1 больного и в 4 случаях – антиангиогенные препараты. Несмотря на использование исторических режимов, уступающих современным стандартам по эффективности, медиана времени до прогрессирования при 1-й линии терапии оказалась высокой (18 мес). В последующих линиях лечения, применявшихся у 3 больных, единственным препаратом, оказавшимся неэффективным, являлся ингибитор mTOR (mammalian target of rapamycin) эверолимус. Длительность контроля над прогрессирующим ПКР при использовании тирозинкиназных ингибиторов оказалась высокой (11–22 мес). Четырехлетняя ОВ больных VHL с диссеминированным ПКР составила 66,7%. Эти результаты подтверждают гипотезу о патогенетической направленности антиангиогенного лечения при VHL-ассоциированном РП.

В настоящее время при синдроме VHL в клинических исследованиях (КИ) изучены тирозинкиназный ингибитор пазопаниб [17] и блокатор *HIF-2α* белзутифан [18, 19]. У 31 пациента, получавшего пазопаниб в КИ II фазы, частота объективного ответа (ЧОО) со стороны очагов ПКР составила 49% при частоте полных ответов 3%; ЧОО со стороны ГАБ оказалась низкой (4%) в отличие от ЧОО при опухолях ПЖ (53%) [17]. Белзутифан в КИ II фазы (n=61, медиана наблюдения – 29 мес):

ЧОО со стороны ПКР равнялась 59%, со стороны очагов поражения ПЖ – 77%; частота улучшения у пациентов с ГАБ сетчатки достигла 100% [18]; при медиане наблюдения 38 мес ЧОО со стороны ГАБ ЦНС равнялась 44% при частоте контроля над опухолью 100% [19].

Помимо ПКР у больных VHL в течение жизни реализуются другие проявления синдрома, требующие локального, системного и симптоматического лечения. Так, среди наших 30 пациентов хирургическое лечение экстраренальных опухолей потребовалось в 66,7% случаев, стереотаксическая лучевая терапия ГАБ – в 26,7% наблюдений, что соответствует данным научной литературы [19, 20]. В связи с отсутствием регистрации в Российской Федерации препаратов с доказанной эффективностью при синдроме VHL лекарственная терапия других опухолей нашим пациентам не проводилась.

Во всем мире отмечается тенденция к увеличению ОВ пациентов с VHL-синдромом, что обусловлено активным выявлением семей – носителей мутации, своевременной диагностикой клинических проявлений синдрома и ранним лечением таких больных [16]. Выживаемость пациентов из нашей серии наблюдений существенно уступает мировым данным, что подчеркивает важность проблемы повышения доступности генетического консультирования, организации мультидисциплинарного диспансерного наблюдения, маршрутизации больных для лечения мультиорганных VHL-ассоциированных поражений в специализированные центры, а также обеспечения доступа к лекарственной терапии с доказанной эффективностью на территории России.

Заключение

ПЖ, ассоциированный с VHL-синдромом, – хроническое заболевание с торпидным течением, что позволяет рекомендовать использование органосохраняющего лечения первичных опухолей и метастазнаправленную терапию олигометастазов. Эффективность анти-VEGF-терапии (т.е. направленной

на блокирование сосудистого фактора роста эндотелия) при диссеминации опухолевого процесса удовлетворительная.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (протокол №1 от 30.01.2025). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Minutes No. 1 of 30.01.2025). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, et al. von Hippel–Lindau disease: Genetic, clinical, and imaging features. *Radiology*. 1995;194(3):629–42. PMID:7862955. Correction appears in: *Radiology*. 1995;196(2):582.
- Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel–Lindau disease. *Lancet*. 2003;361(9374):2059–67. DOI:10.1016/S0140-6736(03)13643-4
- Pithukakorn M, Glenn G. von Hippel–Lindau syndrome. *Commun Oncol*. 2004;1(4):232–43.
- Glenn GM, Daniel LN, Choyke P, et al. Von Hippel–Lindau (VHL) disease: Distinct phenotypes suggest more than one mutant allele at the VHL locus. *Hum Genet*. 1991;87(2):207–10. PMID:2066108
- Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel–Lindau syndrome: Evidence for a complex genetic locus. *Lancet*. 1991;337(8749):1052–4. PMID:1673491
- Hoffman MA, Ohh M, Yang H, et al. von Hippel–Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF. *Hum Mol Genet*. 2001;10(10):1019–27. DOI:10.1093/hmg/10.10.1019
- Carrión DM, Linares-Espínós E, Ríos González E, et al. Invasive management of renal cell carcinoma in von Hippel–Lindau disease. *Cent European J Urol*. 2020;73(2):167–72. DOI:10.5173/cej.2020.0004
- Sgambati MT, Stolle C, Choyke PL, et al. Mosaicism in von Hippel–Lindau disease: Lessons from kindreds with germline mutations identified in offspring with mosaic parents. *Am J Hum Genet*. 2000;66(1):84–91. DOI:10.1086/302726
- Reich M, Jaegle S, Neumann-Haefelin E, et al. Genotype-phenotype correlation in von Hippel–Lindau disease. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(8):e1492–500. DOI:10.1111/aos.14843
- Austin KD, Hall JG. Nontraditional inheritance. *Pediatr Clin North Am*. 1992;39(2):335–48. PMID:1553247
- Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel–Lindau disease. *J Urol*. 2004;172(1):63–5. DOI:10.1097/01.ju.0000132127.79974.3f
- Jilg CA, Neumann HP, Gläsker S, et al. Nephron sparing surgery in von Hippel–Lindau associated renal cell carcinoma: clinicopathological long-term follow-up. *Fam Cancer*. 2012;11(3):387–94. DOI:10.1007/s10689-012-9525-7
- Singer EA, Vourganti S, Lin KY, et al. Outcomes of patients with surgically treated bilateral renal masses and a minimum of 10 years of followup. *J Urol*. 2012;188(6):2084–8. DOI:10.1016/j.juro.2012.08.038
- Bratslavsky G, Liu JJ, Johnson AD, et al. Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: Feasibility and outcomes. *J Urol*. 2008;179(1):67–70. DOI:10.1016/j.juro.2007.08.150
- Johnson A, Sudarshan S, Liu J, et al. Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy. *J Urol*. 2008;180(1):89–93; discussion 93. DOI:10.1016/j.juro.2008.03.030
- Binderup MLM. von Hippel–Lindau disease: Diagnosis and factors influencing disease outcome. *Dan Med J*. 2018;65(3):B5461. PMID:29510814
- Jonasch E, McCutcheon IE, Gombos DS, et al. Pazopanib in patients with von Hippel–Lindau disease: A single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1351–9. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30487-X
- Jonasch E, Iliopoulos O, Rathmell WK, et al. LITESPARK-004 (MK-6482-004) phase 2 study of belzutifan, an oral hypoxia-inducible factor 2α inhibitor (HIF-2α), for von Hippel–Lindau (VHL) disease: Update with more than two years of follow-up data. *J Clin Oncol*. 2022;40:4546. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4546
- Iliopoulos O, Iversen A, Beckermann K, et al. Belzutifan treatment for von Hippel–Lindau (VHL) disease-associated central nervous system (CNS) hemangioblastomas (HBs) in the phase 2 LITESPARK-004 study. *J Clin Oncol*. 2023;41:2008. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2008
- Louise M, Binderup M, Smerdel M, et al. von Hippel–Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet*. 2022;65(8):104538. DOI:10.1016/j.ejmg.2022.104538



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received:
09.01.2025
Статья принята к печати /
The article accepted for publication:
06.06.2025

Диагностика почечно-клеточного рака у больных раком предстательной железы: возможности ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007

Н.А. Огнерубов^{✉1}, О.О. Мирсалимова², Т.С. Антипова²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²Федеральная сеть центров ядерной медицины «ПЭТ-технологии», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Рак предстательной железы (РПЖ) в структуре заболеваемости и смертности в мире занимает 4 и 8-е место. Среди методов медицинской визуализации комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с лигандом простат-специфического мембранного антигена является весьма обнадеживающей при РПЖ, почечно-клеточном раке (ПКР), раке легких, молочной железы при стадировании первичной опухоли, оценке эффективности терапии и наблюдении.

Цель. Оценить возможности ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 для диагностики первичных опухолей почек у больных РПЖ.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 492 пациента с гистологически подтвержденным РПЖ I–IV стадий. Всем больным проводилось обследование с помощью ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 на этапе стадирования, в процессе терапии, диспансерном наблюдении и рестадировании при прогрессировании. Исследование выполнялось на аппарате GE Discovery PET/CT 710.

Результаты. У 24 (4,9%) пациентов выявлены первично-множественные злокачественные опухоли различных локализаций. Среди них светлоклеточный ПКР диагностирован в 8 (1,6%) наблюдениях. Медиана возраста составила 73,3 года. В большинстве случаев – у 6 (75%) пациентов – опухоль являлась синхронной и у 2 (25%) имела метакронный характер. Чаще всего опухолевый процесс локализовался в левой почке – 6 (62,5%), а в правой – у 3 (37,5%) больных. В верхнем сегменте опухоль диагностирована в 5 случаях, в переднем – у 2 пациентов и в нижнем сегменте – у 1. Величина первичной опухоли в среднем составляла 33,8 мм, что соответствует категории T1a. Медиана SUV_{max} в опухоли – 17,92. При гистологическом исследовании биоптатов из новообразования у всех выявлен светлоклеточный ПКР. На I этапе хирургическое лечение выполнено 7 больным: лапароскопическая нефрэктомия – 2 пациентам и органосохраняющие вмешательства эндоскопическим доступом – 5. Системная терапия назначена 1 больному.

Заключение. ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 является альтернативным методом оценки распространенности опухолевого процесса у больных РПЖ на этапах лечебно-диагностического процесса. Он позволяет в 1,6% случаев выявить первично-множественные опухоли почек. Их величина в среднем составила 33,8 мм, что соответствует стадии T1a. В таких случаях лечение необходимо начинать с хирургического вмешательства, что позволяет персонализировать лечебные опции.

Ключевые слова: рак предстательной железы, светлоклеточный почечно-клеточный рак, диагностика, комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография с 18F-PSMA-1007

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Мирсалимова О.О., Антипова Т.С. Диагностика почечно-клеточного рака у больных раком предстательной железы: возможности ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007. Современная Онкология. 2025;27(2):130–135. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203318

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) в структуре заболеваемости и смертности в мире, по данным Globocan, в 2022 г. занимал 4 и 8-е место, составляя 1 467 854 новых случая и 397 430 смертей соответственно. В России аналогичные показатели имели 7 и 9-е место, а в абсолютных показателях – 29 109 и 9 148 случаев соответственно [1].

Среди различных гистологических вариантов почечно-клеточного рака (ПКР) на долю светлоклеточного приходится 90% [2].

На сегодняшний день для диагностики рака почки традиционно применяют ультразвуковое исследование, рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), основным недостатком которых является отсутствие надежных критериев при проведении дифференциальной диагностики доброкачественных новообразований от злокачественных. Поэтому большинство опухолей выявляются случайно, как находка [3]. Кроме того, в 20–30% случаев уже на догоспитальном этапе диагностируют метастатический

опухолевый процесс, а при радикальном лечении в процессе диспансерного наблюдения у 40% больных происходит прогрессирование [2, 4, 5].

ПКР является наиболее летальным раком среди опухолей мочеполовой системы, поскольку его выявление на ранних стадиях затруднительно из-за отсутствия специфических симптомов [2].

В связи с этим ранняя диагностика опухолевого процесса в почке является залогом успешного лечения и увеличения продолжительности жизни больных. При локализованном раке почки хирургическое лечение на I этапе является методом выбора, включая малоинвазивные технологии.

На сегодняшний день позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с РКТ (ПЭТ/КТ), с лигандом простат-специфического мембранного антигена (ПСМА) становится все более важной диагностической опцией среди всех методов медицинской визуализации не только при РПЖ, но и при некоторых других локализациях злокачественных опухолей [6, 7].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, д-р юрид. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Мирсалимова Ольга Олеговна – врач-радиолог Федеральной сети центров ядерной медицины «ПЭТ-технологии»

Антипова Татьяна Сергеевна – врач-радиолог Федеральной сети центров ядерной медицины «ПЭТ-технологии»

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), D. Sci. (Law), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Olga O. Mirsalimova – radiologist, PET-Technology. ORCID: 0009-0007-8600-7586

Tatiana S. Antipova – radiologist, PET-Technology. ORCID: 0000-0003-4165-8397

Diagnosis of renal cell carcinoma in patients with prostate cancer: Capabilities of PET/CT with 18F-PSMA-1007

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Olga O. Mirsalimova², Tatiana S. Antipova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²PET-Technology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Prostate cancer (PCa) ranks 4th and 8th in the structure of morbidity and mortality worldwide. Combined positron emission and X-ray computed tomography (PET/CT) with a ligand of a prostate-specific membrane antigen is very encouraging in prostate cancer, renal cell carcinoma (RCC), lung cancer, and breast cancer in the staging work-up of the primary tumor, evaluation of the therapy effectiveness, and observation.

Aim. To evaluate the capabilities of PET/CT with 18F-PSMA-1007 for the diagnosis of primary renal tumors in patients with PCa.

Materials and methods. The study included 492 patients with histologically confirmed stage I–IV PCa. All patients were examined with PET/CT with 18F-PSMA-1007 during staging work-up, therapy, follow-up, and restaging in case of progression. The imaging was performed on a GE Discovery PET/CT 710 scanner.

Results. Twenty-four (4.9%) patients had multiple primary malignancies of various localizations. In 8 (1.6%) of them, clear-cell RCC was diagnosed. The median age was 73.3 years. In most cases, the tumor was synchronous (6 [75%] patients) and metachronous (2 [25%] patients). The tumor was localized in the left kidney in 6 (62.5%) patients and the right kidney in 3 (37.5%) patients. The tumor was diagnosed in the upper segment in 5 cases, in the anterior segment, in 2 patients, and 1 patient had the tumor in the lower segment. The size of the primary tumor averaged 33.8 mm, corresponding to the T1a category. The median SUV_{max} in the tumor was 17.92. Histological examination of tumor biopsy specimens showed clear-cell RCC. In the first stage, surgical treatment was performed on 7 patients: 2 had laparoscopic nephrectomy, and 5 had organ-sparing interventions with an endoscopic approach. Systemic therapy was administered to 1 patient.

Conclusion. PET/CT with 18F-PSMA-1007 is an alternative method for assessing the extension of the tumor process in patients with PCa during therapy and diagnosis. It detected primary multiple renal tumors in 1.6% of patients. The tumor size averaged 33.8 mm, corresponding to the T1a stage. In such cases, treatment should begin with surgery, allowing for the tailoring of treatment options.

Keywords: prostate cancer, clear cell renal cell carcinoma, diagnosis, combined positron emission and X-ray computed tomography with 18F-PSMA-1007

For citation: Ognerubov NA, Mirsalimova OO, Antipova TS. Diagnosis of renal cell carcinoma in patients with prostate cancer: Capabilities of PET/CT with 18F-PSMA-1007. Journal of Modern Oncology. 2025;27(2):130–135. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203318

ПСМА – это трансмембранный гликопротеин, который с большой частотой экспрессируется на клетках опухоли и эндотелии вновь образованных в ней сосудов при заболеваниях предстательной железы, ПКР, раке легких и молочной железы (МЖ) [8].

В 2014 г. E. Demirci и соавт. впервые описали случай диагностики метастатического светлоклеточного ПКР при одновременном применении ПЭТ/КТ с трейсерами 18F-фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) и 68Ga-ПСМА. При этом лиганд ПСМА позволил выявить значительно больше метастатических проявлений [9].

Согласно имеющимся данным применение ПСМА с целью визуализации при ПКР имеет определенные перспективы в будущем. Так, его использование позволяет выявить раннюю стадию pT, а также неблагоприятные патоморфологические изменения при локализованном светлоклеточном ПКР [10].

Ряд исследований указывает, что различные гистологические варианты и степень распространенности опухолевого процесса имеют неодинаковое сродство, включая низкое поглощение опухолью лиганда ПСМА [11, 12]. В связи с этим данная особенность обуславливает низкое соотношение SUV опухоль/фон, что затрудняет локальное стадирование. В настоящее время применяют новые трейсеры ПСМА, которые лишены или имеют меньшую почечную экскрецию, одним из представителей которых является PSMA-1007. Они обеспечивают лучшее соотношение опухоль/фон и больше подходят для визуализации первичных опухолей [13].

Среди различных гистологических вариантов рака почки светлоклеточный относительно других имеет самый высокий уровень экспрессии ПСМА [14].

Применение ПЭТ/КТ с лигандом ПСМА обеспечивает раннюю оценку эффективности проводимой терапии, что позволяет воздержаться от ненужного и дорогостоящего лечения [15].

Цель исследования – оценить возможности ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 для диагностики первичных опухолей почки у больных РПЖ.

Материалы и методы

По наблюдением находились 492 пациента с гистологически подтвержденным РПЖ I–IV стадий в возрастном диапазоне от 68 до 83 лет, медиана – 73,3 года. Всем больным на различных этапах лечебно-диагностического процесса, включая первичное стадирование, оценку эффекта проводимой терапии и последующее рестадирование при прогрессировании и динамическое наблюдение, выполнена ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007. Этому предшествовали стандартные методы медицинской визуализации, включая ультразвуковое исследование, РКТ и МРТ органов малого таза с контрастированием. Гистологическая верификация диагноза РПЖ проводилась по результатам морфологического исследования материала, полученного при трансректальной биопсии, а опухоли почек – при биопсии под ультразвуковой навигацией. Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев (91%) диагностирована ацинарная аденокарцинома, градация которой проводилась по шкале Глисона. Во всех случаях ПКР представлен светлоклеточным вариантом. Оценка ПЭТ/КТ изображений проводилась качественным и полуколичественным методом с определением стандартизированного коэффициента максимального накопления опухолью радиофармпрепарата (РФП) SUV_{max} .

Результаты

При ретроспективном анализе у 24 (4,9%) пациентов выявлены первичные злокачественные опухоли различных локализаций – почек, желудка, легких, прямой кишки, поджелудочной железы. Среди них первичный ПКР диагностирован у 8 (1,6%) пациентов, занимая 1-е место.

Во всех случаях при гистологическом исследовании биоптатов из опухолей почек выявлен светлоклеточный ПКР. В подавляющем большинстве наблюдений – 6 (75%) – они расценены как синхронные, поскольку диагностированы одновременно с первичным РПЖ или на протяжении 6 мес после постановки диагноза. Только у 2 пациентов опухоли почки расценены как метакронные. У одного из них она выявлена через 8 мес после

Таблица 1. Характеристика больных первичным ПКР при РПЖ (n=8)
Table 1. Characteristics of patients with primary renal cell carcinoma (RCC) in prostate cancer (PCa) (n=8)

РПЖ			ПКР						
возраст, лет	стадия	шкала Глисона, баллы	стадия	синхронный	метахронный	сторона	локализация, сегмент	размер, мм	SUV _{max}
70	T3aN1M1b	4+5=9	T1aN0M0	-	+	Слева	Передний	48	18,24
68	T2cN0M1b	3+4=7	T1aN0M0	+	-	Слева	Верхний	24	13,51
74	T2cN0M0	3+3=6	T1aN0M0	+	-	Слева	Верхний	26	12,8
70	T2aN0M0	4+3=7	T1aN0M0	+	-	Слева	Передний	29	18,93
72	T3bN0M0	3+4=7	T1aN0M0	-	+	Слева	Верхний	22	7,78
71	T2cN1M1c	3+4=7	T1aN0M0	+	-	Справа	Нижний	70	26,66
78	T1cN0M0	3+4=7	T1aN0M0	+	-	Справа	Верхний	32	27,03
83	T3bN0M1b	4+4=8	T1aN0M0	+	-	Справа	Верхний	19	18,43

начала применения андрогендепривационной терапии в комбинации с ингибиторами андрогеновых рецепторов. У второго 83-летнего пациента первичная опухоль почки диагностирована через 26 мес после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией в процессе динамического наблюдения. Латентный период составил 8 и 26 мес соответственно.

Опухоли локализовались, как правило, в левой почке – 5 (62,5%) и в правой – у 3 больных. В верхнем сегменте почки опухоли диагностированы в 5 случаях, реже в среднем – 2 наблюдения, а в нижнем сегменте – только у 1 пациента. Величина опухоли находилась в диапазоне от 19 до 70 мм при медиане 33,8 мм. Только у 1 больного ее размер составил 70 мм. По классификации TNM это соответствует локализованной опухоли T1a, а клиническая стадия – cT1aN0M0 (табл. 1).

При качественном анализе изображений ПЭТ/КТ опухоли почки имели кистозно-солидный характер в 5 случаях и только у 3 больных носили солидный характер. Полуколичественный анализ оценивался по величине стандартизированного коэффициента максимального накопления опухолью РФП SUV_{max}, величина которого колебалась в диапазоне от 7,78 до 26,66, а медиана составила 17,92. На рис. 1–6 представлены возможности ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 для диагностики первичного синхронного и метахронного ПКР у больных РПЖ.

Клинические проявления, характерные для первичного ПКР, отсутствовали. Только 1 пациент предъявлял жалобы на периодические тянущие боли в поясничной области справа, где локализовалась опухоль, а размер ее составил 70 мм. Все больные с первичными опухолями почек обращались за медицинской помощью с жалобами на нарушение мочеиспускания, характерными для инфравезикальной обструкции при РПЖ. После установления диагноза первичной опухоли почки 7 пациентам на I этапе выполнено хирургическое лечение в различном объеме. Практически всегда (6 больных) применяли эндоскопический доступ. Нефрэктомия произведена 2 пациентам, а в остальных случаях – органосохраняющие вмешательства. Консервативное системное лечение назначено 1 больному при метастатическом опухолевом процессе по поводу первичного РПЖ.

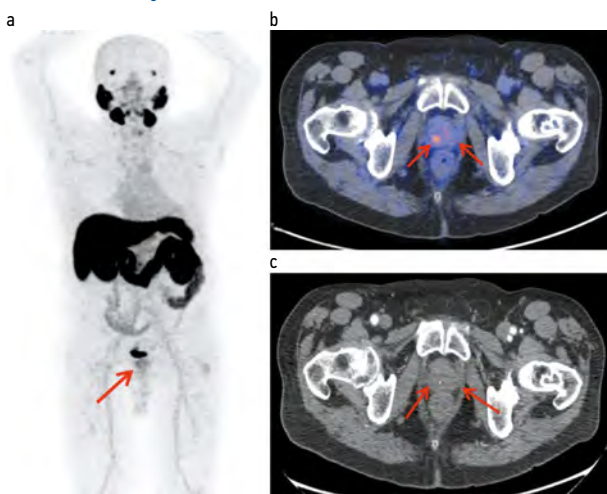
В нескольких исследованиях показано, что РПЖ чаще развивается у больных ПКР [16, 17]. Так, D. Vargos и соавт. (2006 г.) выявили, что данная закономерность значительно выше только при раке почки. Авторы предположили, что эти 2 заболевания могут иметь общие этиологические факторы [16].

Полученные нами результаты показали, что применение ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 позволяет выявить другие первично-множественные злокачественные опухоли, особенно ПКР, за пределами предстательной железы.

Обсуждение

ПСМА – это гликопротеин II типа, впервые выявлен при злокачественных и доброкачественных новообразованиях предстательной железы с высоким уровнем экспрессии [18, 19]. Однако вопреки названию ПСМА экспрессируют и некоторые другие образования, такие как злокачественные опухоли слюнных желез, ПКР, опухоли желудочно-кишечного

Рис. 1. Пациент С., 74 года. ПЭТ/КТ с 18F-PSMA. РПЖ, стадия cT2cN0M0. 3+3=6 по Глисона. Первичный синхронный светлоклеточный ПКР. На МIP (a) и аксиальной проекции ПЭТ/КТ (b) и КТ-исследовании (c) предстательная железа размерами 37×26 мм, умеренно-неоднородной структуры за счет периуретральных кальцинатов, с диффузно-повышенной фиксацией РФП, SUV_{max} 5,55, без четкого субстрата на КТ.
Fig. 1. Patient S., 74 years old. PET/CT with 18F-PSMA PCa, cT2cN0M0 stage. Gleason score 3+3=6. Primary synchronous clear cell RCC. On MIP and axial view of PET/CT and CT images, the prostate gland was 37×26 mm, with a moderately heterogeneous structure due to periurethral calcifications, with diffusely increased uptake of the radiopharmaceutical agent (RPA), SUV_{max} 5.55, with no distinct substrate on CT images.



тракта, саркома мягких тканей, поджелудочной железы, МЖ и рак легких, хотя, как правило, в более низких уровнях [20].

Показано, что ПСМА способствует ангиогенезу в опухоли опосредованно через ламинин за счет активации эндотелиальных клеток [21].

ПКР является гипervasкулярной опухолью с большим количеством сосудов. Он продуцирует в избыточном количестве некоторые онкогенные факторы роста, такие как эпителиальный и тромбоцитарный, что сопровождается неоангиогенезом и гипervasкуляризацией опухоли [22]. В связи с этим в его ткани наблюдается высокая экспрессия ПСМА, частота которого зависит от варианта гистологического строения. Так, уровень экспрессии ПСМА при светлоклеточном ПКР наблюдается с большей частотой, составляя 76–88%, в то время как при хромофобном подтипе он встречается в 31–61% случаев, а при папиллярном варианте – только в 14% [14, 23, 24].

При первичных опухолях головного мозга, раке легких, МЖ, опухолях желудочно-кишечного тракта и ПКР доля неоваскулярного эндотелия в опухоли с экспрессией ПСМА превышает долю самих опухолевых клеток [25]. Однако при раке поджелудочной железы и опухолях слюнных желез, наоборот, доля экспрессии ПСМА в опухоли превалирует, составляя 67 и 90% соответственно [25, 26].

Повышенная экспрессия ПСМА является маркером худшей общей выживаемости пациентов [10, 27].

Из-за отсутствия специфических проявлений диагноз рака почки на ранних стадиях затруднителен. Практически у 1/3 пациентов на момент постановки диагноза выявляются отдаленные метастазы, а в 25% случаев после хирургического лечения развиваются признаки возврата заболевания [28].

Точное определение стадии, включая локализацию метастазов и рецидива, имеет важное значение для выработки рациональной тактики лечения.

На сегодняшний день КТ и МРТ с контрастированием, а в последние годы – и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ являются основными методами стадирования, оценки эффекта проводимой терапии и прогрессирования в процессе динамического наблюдения [29]. Однако эти методы недостаточно чувствительны, особенно при ранних метастатических поражениях, размерах опухоли <1 см и низкой степени злокачественности [30].

Экспрессия простатического специфического мембранного антигена является биологическим маркером РПЖ, но он также может быть полезным онкогенным маркером визуализации и для некоторых гиперваскуляризованных солидных опухолей, таких как ПКР [31].

В последнее время в литературе появились исследования по применению более эффективного трейсера при ПЭТ/КТ – простатического специфического мембранного антигена как на ранних стадиях, так и при распространенном опухолевом процессе [32].

Проведенный метаанализ данных литературы показал, что ПСМА, меченный 68Ga и 18F-ФДГ, обладает высоким уровнем его идентификации для оценки как первичной опухоли, так и метастатического процесса [2, 33].

Кроме того, анализ эффективности экономических затрат показал преимущества ПЭТ/КТ с лигандом ПСМА на этапе первичной диагностики РПЖ, поскольку затраты на точную диагностику с использованием ПЭТ/КТ с этим трейсером кажутся достаточно низкими по сравнению с потенциально высокими затратами на неточную диагностику [34].

В связи с этим в настоящее время проводятся исследования по определению роли ПЭТ/КТ с лигандами ПСМА, меченными РФП, в диагностике как на ранних стадиях, так и повторном стадировании при прогрессировании [35].

Так, М. Sadaghiani и соавт. (2024 г.) опубликовали результаты систематического и метаанализа о возможности применения ПЭТ/КТ с ПСМА для первичного стадирования и рестадирирования при прогрессировании ПКР. Поиск проводился в базе данных PubMed, Embase и научных статьях по август 2023 г. В метаанализ авторы включили 9 исследований, объединяющих 152 пациента, из них 133 – со светлоклеточным вариантом и 19 больных – с другими типами гистологического строения. Общая частота выявления экспрессии ПСМА с помощью ПЭТ/КТ при первичном стадировании и рестадирировании оценена как 0,83. В то же время при анализе по подгруппам частота выявления ПСМА при оценке первичной опухоли при ПКР составила 0,74, а при повторном стадировании рецидивирующего или метастатического ПКР – 0,87. В зависимости от РФП частота экспрессии ПСМА, выявленная с помощью 68Ga-PSMA-11, равнялась 0,85 и для ПЭТ/КТ с 18F-DCFPyL – 0,92. Авторы приходят к выводу, что ПЭТ/КТ с лигандом ПСМА может стать перспективным альтернативным методом медицинской визуализации для ПКР, особенно при наличии признаков местного или общего возврата болезни [2].

Р. Aggarwal и соавт. (2024 г.) опубликовали результаты проспективного исследования о роли ПЭТ/КТ с 68Ga-PSMA-11 для первичного и повторного стадирования у больных с гистологически подтвержденным диагнозом рака почки. С целью проведения сравнительного анализа двух трейсеров в эту группу включены пациенты, которым выполнена ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. В исследование вошли 37 больных. Светлоклеточный рак диагностирован в 27 случаях, а папиллярный вариант – в 6. При этом ПЭТ/КТ с 68Ga-PSMA-11 показала лучшие результаты при обнаружении поражения костного мозга, сомнительные – при костном поражении и худшие – при метастазах в печень.

Рис. 2. Пациент С., 74 года. ПЭТ/КТ с 18F-PSMA. В аксиальной проекции КТ (а) и ПЭТ/КТ-исследовании (б) левая почка уменьшена в размерах. В ее верхнем сегменте визуализируется кистозно-солидное образование с гиперфиксацией РФП, SUV_{max} 12,8, размерами 26×23 мм. Чашечно-лоханочные системы и мочеточники не расширены. Конкрементов не выявлено.

Fig. 2. Patient S., 74 years old. PET/CT with 18F-PSMA. In the axial view of CT and PET/CT imaging, the left kidney was reduced in size. In its upper segment, a cystic-solid mass was visualized with RPA hyper uptake, SUV_{max} 12.8, 26×23 mm. The renal collecting systems and ureters were not dilated. No concretions were detected.

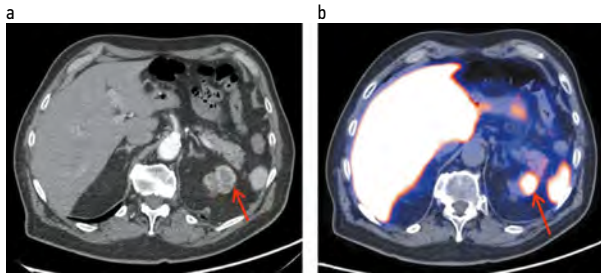


Рис. 3. Пациент С., 74 года. ПЭТ/КТ с 18F-PSMA. В коронарной проекции КТ (а) и ПЭТ/КТ-исследовании (б) левая почка уменьшена в размерах, с наличием в верхнем сегменте кистозно-солидного образования с гиперфиксацией РФП, SUV_{max} 12,8, размерами 26×23 мм.

Fig. 3. Patient S., 74 years old. PET/CT with 18F-PSMA. In the coronary view of CT and PET/CT imaging, the left kidney was reduced in size, with the presence of a cystic-solid mass in the upper segment with RPA hyper fixation, SUV_{max} 12.8, 26×23 mm.

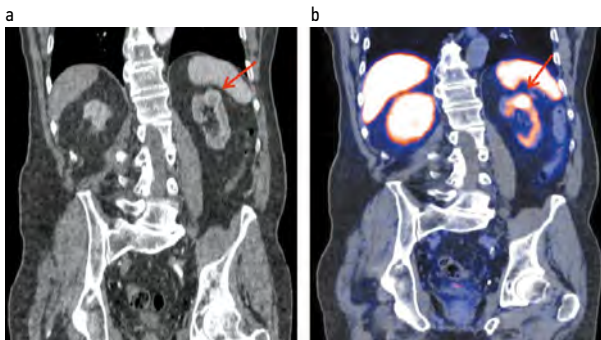


Рис. 4. Пациент А., 72 года. ПЭТ/КТ с 18F-PSMA. РПЖ, стадия pT3bN1M0G2. 3+4=7 по Глиссону. Состояние после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией. Первично-множественный метакхронный светлоклеточный ПКР. Латентный период – 26 мес. На МПР (а), аксиальной проекции КТ (б) и ПЭТ/КТ-исследовании (с) – состояние после радикальной простатэктомии. В области цистуретрального анастомоза справа визуализируется узловое образование с гиперфиксацией РФП, SUV_{max} 12,36 – рецидив.

Fig. 4. Patient A., 72 years old. PET/CT with 18F-PSMA. PCA, pT3bN1M0G2 stage. Gleason score 3+4=7. State after radical prostatectomy with pelvic lymphadenectomy. Primary multiple metachronous clear cell RCC. The latency period was 26 months. On MIP, the axial view of CT, and pet/CT imaging, the state after radical prostatectomy was visualized. In the area of bladder-urethral anastomosis, a nodule with RPA hyper uptake was visualized on the right, SUV_{max} 12.36. Findings consistent with relapse.

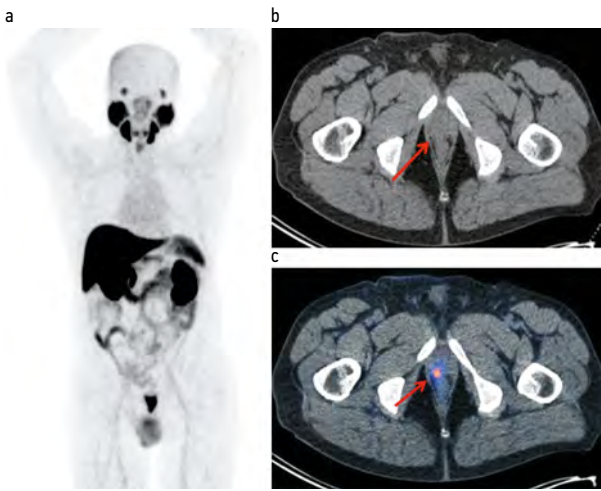


Рис. 5. Пациент А., 72 года. ПЭТ/КТ с 18F-PSMA. В аксиальной проекции КТ (а) и ПЭТ/КТ-исследовании (б) в верхнем сегменте левой почки определяется опухолевое образование с гиперфиксацией РФП, SUV_{max} 7,78, размерами 25×17 мм.

Fig. 5. Patient A., 72 years old. PET/CT with 18F-PSMA. In the axial view of CT and PET/CT images, a tumor mass was detected in the upper segment of the left kidney with RPA hyper uptake, SUV_{max} 7.78, 25×17 mm.

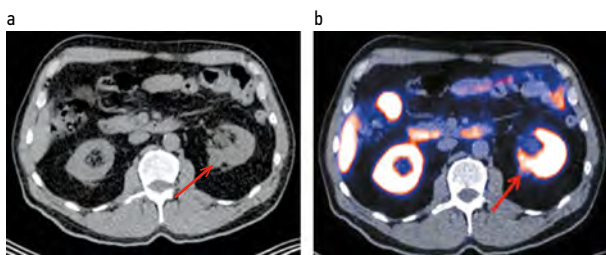
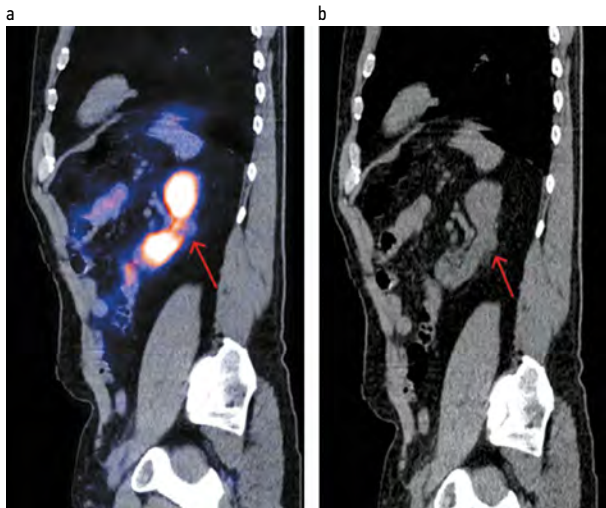


Рис. 6. Пациент А., 72 года. ПЭТ/КТ с 18F-PSMA. В сагиттальной проекции ПЭТ/КТ (а) и КТ-исследовании (б) в верхнем сегменте левой почки имеется опухолевое образование с гиперфиксацией РФП, SUV_{max} 7,78, размерами 25×17мм.

Fig. 6. Patient A., 72 years old. PET/CT with 18F-PSMA. In the sagittal view of PET/CT imaging and CT, a tumor mass was detected in the upper segment of the left kidney with RPA hyper uptake, SUV_{max} 7.78, 25×17 mm.



Метод с радиоактивным маркером 68Ga позволил выявить больше метастатических поражений с более высоким уровнем SUV_{max} , чем ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. По мнению авторов, диагностическая ценность при ПКР ПЭТ/КТ с 68Ga-PSMA более эффективна по сравнению с ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ [31].

Нами выявлен первичный светлоклеточный ПКР у 8 (1,6%) пациентов из 492 больных РПЖ на этапе стадирования опухолевого процесса и оценки эффективности проводимой терапии по результатам ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007.

Недавние исследования по оценке эффективности ПЭТ/КТ с лигандом ПСМА при раке почки показали обнадеживающие возможности этого метода для диагностики доклинических метастатических очагов при рестадировании по сравнению с традиционными методами медицинской визуализации, тем самым повышая стадию опухолевого процесса, с последующим изменением лечебной тактики более чем у 20% больных [36].

Известно, что коэффициент стандартизированного максимального накопления РФП при непростатических злокачественных опухолях заметно ниже по сравнению с РПЖ [37, 38]. Для метастатических поражений светлоклеточного ПКР величина SUV_{max} находится в диапазоне от 1,2 до 48 [17].

В то же время, по данным А. Rizzo и соавт. (2023 г.), диапазон средних значений SUV_{max} для первичных поражений почек варьировал от 6,9 до 25,9, а для метастазов – от 2,7 до 19,5 [39].

Согласно нашим результатам величина SUV_{max} при первичном светлоклеточном ПКР колебалась от 7,78 до 26,66, составляя в среднем 17,92.

Закключение

Применение ПЭТ/КТ с лигандом 18F-PSMA-1007 при РПЖ позволяет выявить другие первичные злокачественные новообразования за ее пределами, в частности ПКР, и, как правило, на ранней стадии Т1а. Такая диагностическая возможность реализуется как на этапе оценки распространенности опухолевого процесса, так и во время лечения и динамического наблюдения.

Точное определение стадии опухолевого процесса у больных РПЖ, особенно при наличии первичной множественности, имеет решающее значение для выбора рациональной лечебной стратегии. В структуре первично-множественных опухолей при РПЖ ПКР занимает 1-е место, составляя 1,6%. При выявлении первичного ПКР у больных РПЖ лечение необходимо начинать с хирургического этапа, используя современные технологии – эндоскопический доступ и органосохраняющие вмешательства. Это обусловлено агрессивным течением рака почки.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Cancer Observatory (GCO). 2022. Available at: <https://gco.iarc.fr/en>. Accessed: 12.11.2024.
- Sadaghiani MS, Baskaran S, Gorin MA, et al. Utility of PSMA PET/CT in staging and restaging of renal cell carcinoma: a systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med*. 2024;jnumed.124.267417. DOI:10.2967/jnumed.124.267417
- Muselaers S, Erdem S, Bertolo R, et al. On Behalf Of The European Association Of Urology Eau Young Academic Urologists Yau Renal Cancer Working Group. PSMA PET/CT in Renal Cell Carcinoma: An Overview of Current Literature. *J Clin Med*. 2022;11(7):1829. DOI:10.3390/jcm11071829
- Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldgrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am*. 2003;30(4):843–52. DOI:10.1016/s0094-0143(03)00056-9
- Marchioni M, Sountoulides P, Furlan M, et al. Management of local recurrence after radical nephrectomy: Surgical removal with or without systemic treatment is

- still the gold standard. Results from a multicenter international cohort. *Int Urol Nephrol*. 2021;53:2273–80. DOI:10.1007/s11255-021-02966-9
6. Crocero F, Marchioni M, Novara G, et al. Detection Rate of Prostate Specific Membrane Antigen Tracers for Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Prostate Cancer Biochemical Recurrence: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Urol*. 2021;205:356–69. DOI:10.1097/JU.0000000000001369
 7. Spatz S, Tolkach Y, Jung K, et al. Comprehensive Evaluation of Prostate Specific Membrane Antigen Expression in the Vasculature of Renal Tumors: Implications for Imaging Studies and Prognostic Role. *J Urol*. 2018;199:370–7. DOI:10.1016/j.juro.2017.08.079
 8. Van de Wiele C, Sathekge M, de Spiegeleer B, et al. PSMA expression on neovasculature of solid tumors. *Histol Histopathol*. 2020;35:919–27.
 9. Demirci E, Ocak M, Kabasakal L, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT imaging of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1461–2. DOI:10.1007/s00259-014-2766-y
 10. Gao J, Xu Q, Fu Y, et al. Comprehensive evaluation of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT parameters for discriminating pathological characteristics in primary clear-cell renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:561–9. DOI:10.1007/s00259-020-04916-6
 11. Rhee H, Blazak J, Tham CM, et al. Pilot study: Use of gallium-68 PSMA PET for detection of metastatic lesions in patients with renal tumour. *EJNMMI Res*. 2016;6:76. DOI:10.1186/s13550-016-0231-6
 12. Sawicki LM, Buchbender C, Boos J, et al. Diagnostic potential of PET/CT using a (68)Ga-labelled prostate-specific membrane antigen ligand in whole-body staging of renal cell carcinoma: Initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:102–7. DOI:10.1007/s00259-016-3360-2
 13. Yin Y, Campbell SP, Markowski MC, et al. Inconsistent Detection of Sites of Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma with PSMA-Targeted [(18)F]DCFPyL PET/CT. *Mol Imaging Biol*. 2019;21:567–73. DOI:10.1007/s11307-018-1271-2
 14. Spatz S, Tolkach Y, Jung K, et al. Comprehensive Evaluation of Prostate Specific Membrane Antigen Expression in the Vasculature of Renal Tumors: Implications for Imaging Studies and Prognostic Role. *J Urol*. 2018;199:370–7. DOI:10.1016/j.juro.2017.08.079
 15. Tariq A, Kwok M, Pearce A, et al. The role of dual tracer PSMA and FDG PET/CT in renal cell carcinoma (RCC) compared to conventional imaging: A multi-institutional case series with intra-individual comparison. *Urol Oncol*. 2022;40. DOI:10.1016/j.urolonc.2021.11.006
 16. Barocas DA, Rabbani F, Scherr DS, Vaughan ED. A population-based study of renal cell carcinoma and prostate cancer in the same patients. *BJU Int*. 2006;97(1):33–6. DOI:10.1111/j.1464-410X.2005.05880.x
 17. Gühne F, Seifert P, Theis B, et al. PSMA-PET/CT in patients with recurrent clear cell renal cell carcinoma: Histopathological correlations of imaging findings. *Diagnostics*. 2021;11(7):1142. DOI:10.3390/diagnostics11071142
 18. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res*. 1987;7(5B):927–35.
 19. Pinto JT, Suffoletto BP, Berzin TM, et al. Prostate-specific membrane antigen: a novel folate hydrolase in human prostatic carcinoma cells. *Clin Cancer Res*. 1996;2(9):1445–51.
 20. Mhawech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology*. 2007;50(4):472–83. DOI:10.1111/j.1365-2559.2007.02635.x
 21. Conway RE, Petrovic N, Li Z, et al. Prostate-specific membrane antigen regulates angiogenesis by modulating integrin signal transduction. *Mol Cell Biol*. 2006;26(14):5310–24. DOI:10.1128/MCB.00084-06
 22. Cohen B, Zhou M. Molecular Genetics of Familial Renal Cell Carcinoma Syndromes. *Clin. Lab Med*. 2025;25:259–77. DOI:10.1016/J.CLL.2005.01.003
 23. Ahn T, Roberts MJ, Abduljabar A, et al. A review of prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) in renal cell carcinoma (RCC). *Mol Imaging Biol*. 2019;21(5):799–807. DOI:10.1007/s11307-018-01307-0
 24. Baraban EG, Ged Y, Singla N, et al. Vascular expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) in MiTF family translocation renal cell carcinoma and related neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2023;31:544–9.
 25. Salas Fragomeni RA, Amir T, Sheikhbaheei S, et al. Imaging of nonprostate cancers using PSMA-targeted radiotracers: Rationale, current state of the field, and a call to arms. *J Nucl Med*. 2018;59(6):871–7. DOI:10.2967/jnumed.117.203570
 26. Wang G, Zhou M, Zang J, et al. A pilot study of 68 ga-PSMA-617 PET/CT imaging and 177Lu-EB-PSMA-617 radioligand therapy in patients with adenoid cystic carcinoma. *EJNMMI Res*. 2022;12(1):52. DOI:10.1186/s13550-022-00922-x
 27. Jiao D, Li Y, Yang F, et al. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in Tumor-Associated Vasculature Predicts Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10:e00041–7. DOI:10.14309/ctg.0000000000000041
 28. Psutka SP, Master VA. Role of metastasis-directed treatment in kidney cancer. *Cancer*. 2018;124:3641–55.
 29. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology JNCCN. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2022;20(1):71–90.
 30. Brufau BP, Cerqueda CS, Villalba LB, et al. Metastatic renal cell carcinoma: radiologic findings and assessment of response to targeted antiangiogenic therapy by using multidetector CT. *Radiographics*. 2013;33:1691–716.
 31. Aggarwal P, Singh H, Das CK, et al. Potential role of 68Ga-PSMA PET/CT in metastatic renal cell cancer: A prospective study. *Eur J Radiol*. 2024;170:111218. DOI:10.1016/j.ejrad.2023.111218
 32. Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, et al. Diagnostic performance of 18F-DCFPyL-PET/CT in men with biochemically recurrent prostate cancer: results from the CONDOR phase III, multicenter study. *Clin Cancer Res*. 2021;27:3674–82.
 33. Wang G, Li L, Wang J, et al. Head-to-head comparison of [68Ga]Ga-P16-093 and 2-[18F]FDG PET/CT in patients with clear cell renal cell carcinoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:1499–509.
 34. Holzgreve A, Unterrainer M, Calais J, et al. Is PSMA PET/CT cost-effective for the primary staging in prostate cancer? First results for European countries and the USA based on the proPSMA trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:3750–4. DOI:10.1007/s00259-023-06332-y
 35. Urso L, Castello A, Rocca GC, et al. Role of PSMA-ligands imaging in renal cell carcinoma management: current status and future perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148(6):1299–311. DOI:10.1007/s00432-022-03958-7
 36. Li Y, Zheng R, Zhang Y, et al. Special issue “The advance of solid tumor research in China”: 68Ga-PSMA-11 PET/CT for evaluating primary and metastatic lesions in different histological subtypes of renal cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2023;152(1):42–50.
 37. Klein Nulent TJW, van Es RJJ, Willems SM, et al. First experiences with 177Lu-PSMA-617 therapy for recurrent or metastatic salivary gland cancer. *EJNMMI Res*. 2021;11(1):126. DOI:10.1186/s13550-021-00866-8
 38. Siva S, Callahan J, Pryor D, et al. Utility of (68)Ga prostate specific membrane antigen – positron emission tomography in diagnosis and response assessment of recurrent renal cell carcinoma. *J Med Imaging Radiat. Oncol*. 2017;61:372–8. DOI:10.1111/1754-9485.12590
 39. Rizzo A, Racca M, Dall'Armellina S, et al. The Emerging Role of PET/CT with PSMA-Targeting Radiopharmaceuticals in Clear Cell Renal Cancer: An Updated Systematic Review. *Cancers*. 2023;15:355. DOI:10.3390/cancers15020355

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.01.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 06.06.2025

Солидные злокачественные новообразования, протекающие на фоне ВИЧ-инфекции: диагностика, лечение, исходы – опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба

О.В. Левковский¹, И.С. Пимонова², М.Г. Сядрин², Н.А. Фалалеева^{2,3}, А.Б. Галицына³, Л.Ю. Гривцова², А.С. Белохвостова^{2,3}, С.А. Иванов², А.Д. Каприн^{4,5}

¹Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Москва, Россия;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

³Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Более 630 тыс. человек погибают ежегодно в мире вследствие ВИЧ-инфекции, при этом среди причин смерти злокачественные новообразования (ЗНО) неуклонно выходят на первый план. В настоящий момент тактика ведения онкологических пациентов с ВИЧ-инфекцией остается недостаточно разработанной.

Цель. Анализ опыта лечения ВИЧ-инфицированных больных различными солидными ЗНО, находящихся под наблюдением и прошедших противоопухолевую терапию в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» в период с 2018 по 2024 г.

Материалы и методы. В исследование вошли 154 пациента, медиана наблюдения – 35 мес. Средний возраст больных составил 45,4 (30–78 лет) года; преобладали женщины – 86 (55,8%). Наиболее часто устанавливали следующие диагнозы: рак шейки матки (n=30, 19,5%), рак щитовидной железы (n=22, 14,3%), рак молочной железы (n=16, 10,4%). У 1/2 пациентов подтверждены ранние стадии (I–II) ЗНО – 78 (50,6%), генерализованный опухолевый процесс в дебюте ЗНО наблюдали только у 34 (22%) больных. У большинства [136 (88,3%)] пациентов ВИЧ-инфекция подтверждена в различные сроки до развития ЗНО – от 6 до 279 мес, в среднем через 114 мес. У подавляющего [124 (80,6%)] числа больных установлена IV стадия ВИЧ-инфекции. Подавленная вирусная нагрузка – менее 50 копий РНК вируса в 1 мл крови – установлена у 96 (62,3%) пациентов. На момент начала специфического противоопухолевого лечения (ПОЛ) большинство [132 (85,7%)] пациентов получали антиретровирусную терапию (АРТ), еще 22 (14,3%) больных начали прием АРТ после постановки онкологического диагноза. Уровень CD4+-клеток в дебюте ЗНО определяли у всех пациентов, он варьировал от 54 до 1036 кл/мкл, при среднем значении 454 и медиане 401 кл/мкл. Вирусный гепатит (В или С) был ранее установлен у 24 (15,6%) больных, туберкулез – у 6 (3,8%).

Результаты. Хирургическое лечение (ХЛ) выполнено 82 (53,3%) пациентам, из которых 74 (90,3%) получили оперативное вмешательство как этап программной терапии, а для 8 (9,7%) пациентов ХЛ было самостоятельным видом терапии. Лучевая/химиолучевая терапия (ЛТ/ХЛТ) проведена 50 (32,5%) пациентам, из которых 31 получил ее в качестве этапа программного лечения (62%), а для оставшихся 19 (38%) пациентов ЛТ была самостоятельным видом лечения. Противоопухолевую ЛТ проводили 66 (42,8%) больным: неoadъювантную – 12 (18,1%), адъювантную – 22 (33,3%), паллиативную химиотерапию – 32 (48,6%) пациентам. Осложнения ПОЛ наблюдали у 18 (27,3%) пациентов, осложнения ХЛ наблюдали у 1 (1,2%) пациента, осложнения ЛТ установлены у 14 (36,8%) больных из группы дистанционной ЛТ, осложнения ХЛТ наблюдали у 6 (50%) пациентов. За время наблюдения зарегистрировано 4 (2,6%) смерти пациентов с сочетанной патологией: в 2 случаях летальный исход наступил по причине прогрессирования злокачественной опухоли, в 2 других – по причине развившихся тяжелых инфекционных осложнений на фоне проведения ПОЛ.

Заключение. Онкологическим больным ВИЧ-инфекцией возможно проведение всего объема ПОЛ, равно такого же, что пациентам без ВИЧ-инфекции, что позволяет достичь тех же результатов со стороны онкологического заболевания. Соответствующая терапия становится возможной при проведении адекватной профилактики инфекционных осложнений, контроле получения АРТ, а также отслеживании межлекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: ВИЧ, инфекция ВИЧ, онкология, солидное злокачественное новообразование

Для цитирования: Левковский О.В., Пимонова И.С., Сядрин М.Г., Фалалеева Н.А., Галицына А.Б., Гривцова Л.Ю., Белохвостова А.С., Иванов С.А., Каприн А.Д. Солидные злокачественные новообразования, протекающие на фоне ВИЧ-инфекции: диагностика, лечение, исходы – опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Современная Онкология. 2025;27(2):136–142. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203256

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Левковский Олег Васильевич – исполнительный дир. Общероссийского национального союза «Ассоциация онкологов России». E-mail: o.levkovskiy@oncology-association.ru

Пимонова Ирина Сергеевна – врач-онколог отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Сядрин Максим Геннадьевич – врач-онколог отд. лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд. лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. внутренних болезней Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ

[✉]Oleg V. Levkovskiy – Executive Director, All-Russian National Union “Association of Oncologists of Russia”.

E-mail: o.levkovskiy@oncology-association.ru; ORCID: 0009-0003-7172-7813

Irina S. Pimonova – oncologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0009-0002-3355-6980

Maksim G. Syadrin – oncologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-5409-9382

Natalia A. Falaleeva – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI” (Moscow Engineering Physics Institute). ORCID: 0000-0002-0023-4216

Solid malignant neoplasms occurring against the background of HIV infection: diagnosis, treatment, outcomes – the experience of the Tsyb Medical Radiological Research Centre. Observational study

Oleg V. Levkovskiy^{✉1}, Irina S. Pimonova², Maksim G. Syadrin², Natalia A. Falaleeva^{2,3}, Anastasia B. Galitsyna³, Lyudmila Yu. Grivtsova², Anna S. Belokhvostova^{2,3}, Sergei A. Ivanov², Andrey D. Kaprin^{4,5}

¹All-Russian National Union "Association of Oncologists of Russia", Moscow, Russia;

²Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

³Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University "MEPhI"

(Moscow Engineering Physics Institute), Obninsk, Russia;

⁴Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;

⁵Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

Background. More than 630,000 people die annually worldwide as a result of HIV, while malignant neoplasms (MN) are steadily coming to the fore among the causes of death. At the moment, there is not enough data on the treatment of HIV-infected cancer patients.

Aim. To analyze the experience of treating HIV-infected patients with solid MN who underwent therapy at the Tsyb Medical Radiological Research Centre from 2018 to 2024.

Materials and methods. The study included 154 patients, median follow-up – 35 months. The average age of the patients was 45.4 (30–78) years; 86 (55.8%) women prevailed. The following diagnoses were most often made: cervical cancer (n=30, 19.5%), thyroid cancer (n=22, 14.3%), breast cancer (n=16, 10.4%), head and neck tumors (n=24, 15.6%). In half of the patients, early stages (I–II) of MN were confirmed – 78 (50.6%), generalized tumor process in the onset of MN was observed only in 34 (22%) patients. The majority of patients – 136 (88.3%) had AIDS. HIV infection was confirmed at various times before the development of MN – from 6 to 279 months, on average after 114 months. The majority of patients have stage 4 HIV – 124 (80.6%). Suppressed viral load – less than 50 copies of viral RNA in 1 ml of blood, was detected in 96 (62.3%) patients. At the time of the start of specific antitumor treatment, the vast majority of patients – 132 (85.7%) have received antiretroviral therapy (ART), another 22 (14.3%) patients started taking ART after an oncological diagnosis. The level of CD4+ cells at the onset of MN was determined in all patients, ranged from 54 to 1036 cells/ml, with an average value of 454 and a median of 401 cells/ml. There were 12 (7.8%) patients with CD4+ cell count less than 200 per μ l. Viral hepatitis (B or C) was previously detected in 24 (15.6%) patients, tuberculosis – in 6 (3.8%).

Results. Surgical treatment was performed in 82 (53.3%) patients, of which 74 (90.3%) patients received surgery as a stage of program therapy, and for 8 (9.7%) patients surgical treatment was an independent type of therapy. Radiation/chemoradiotherapy was performed in 50 (32.5%) patients, of which 31 patients received it as a stage of program treatment (62%), and for the remaining 19 (38%) patients, radiation treatment was an independent type of therapy. Antitumor drug therapy was performed in 66 (42.8%) patients: neoadjuvant therapy in 12 (18.1%) patients, adjuvant therapy in 22 (33.3%) patients, palliative chemotherapy therapy in 32 (48.6%) patients. Complications of antitumor therapy were observed in 18 (27.3%) patients, complications of surgical treatment were observed in 1 (1.2%) patient, complications of radiation therapy were identified in 14 (36.8%) patients from the EBRT group, complications of chemoradiotherapy were observed in 6 (50%) patients. During the follow-up, 4 (2.6%) deaths of patients with combined pathology were registered: in two cases, death occurred due to the progression of a malignant tumor, in the other two – due to severe infectious complications during antitumor therapy.

Conclusion. Thus, it is possible for oncological patients with HIV to undergo the entire volume of antitumor treatment, equal to that of patients without HIV, which allows achieving the same oncological results. Appropriate therapy becomes possible with adequate prevention of infectious complications, monitoring of ART, and monitoring drug interactions.

Keywords: HIV, HIV infection, oncology, solid malignant neoplasm

For citation: Levkovskiy OV, Pimonova IS, Syadrin MG, Falaleeva NA, Galitsyna AB, Grivtsova LY, Belokhvostova AS, Ivanov SA, Kaprin AD. Solid malignant neoplasms occurring against the background of HIV infection: diagnosis, treatment, outcomes – the experience of the Tsyb Medical Radiological Research Centre. Observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(2):136–142. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203256

Информация об авторах / Information about the authors

Галицына Анастасия Борисовна – студентка Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАУ ВО НИЯУ МИФИ

Гривцова Людмила Юрьевна – д-р биол. наук, канд. мед. наук, зав. отд. лабораторной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». SPIN-код: 4423-6844

Белохвостова Анна Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», доц. каф. радионуклидной медицины Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАУ ВО НИЯУ МИФИ

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». SPIN-код: 4264-5167

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко ФГАУ ВО РУДН

Anastasia B. Galitsyna – Student, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute). ORCID: 0009-0009-0188-8420

Lyudmila Yu. Grivtsova – D. Sci. (Biol.), D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-9103-9688

Anna S. Belokhvostova – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University "MEPhI" (Moscow Engineering Physics Institute). ORCID: 0000-0002-4709-1726

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-7689-6032

Andrey D. Kaprin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Введение

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) остается масштабной проблемой мирового здравоохранения: более 630 тыс. человек погибают ежегодно в мире вследствие заболеваемости ВИЧ-инфекцией [1]. Среди причин смерти, помимо заболеваний, связанных с иммуносупрессией и различными осложнениями ВИЧ-инфекции, злокачественные новообразования (ЗНО) неуклонно выходят на первый план [2]. Дефицит значимого систематизированного мирового опыта лечения больных с сочетанной патологией ЗНО и ВИЧ-инфекцией обуславливает отсутствие алгоритмов и протоколов лечения, а неоднозначность данных, характеризующих эффективность противоопухолевого лечения (ПОЛ), создает предпосылки для формирования чрезмерной осторожности и необоснованного страха у врачей-онкологов перед подобным пациентом [3].

В 1983 г. впервые выделен Т-лимфотропный вирус, позже названный ВИЧ [4]. По мере изучения стало известно о глобальных изменениях в иммунной системе заразившегося человека, обусловленных тем, что ВИЧ способен вызвать нарушения практически в каждом звене данной системы [5]. При этом даже при своевременном назначении эффективной антиретровирусной терапии (АРТ) иммунная система человека уже никогда не вернется к своему первоначальному состоянию. Хроническое воспаление приведет к перечисленным далее последствиям:

- дисбалансу цитокинов – избыточной продукции факторов, усиливающих клеточную пролиферацию, и факторов, подавляющих апоптоз;
- угнетению активности иммунных клеток, обеспечивающих врожденный иммунитет, что вызовет снижение клеточного противоопухолевого иммунитета, с одной стороны, и поддержит коинфицирование различными онкогенными вирусами – с другой;
- неполноценности гуморального звена иммунитета, что спровоцирует дефицит антител к онкогенным вирусам и к опухолевым клеткам [6].

Кроме того, широкий охват эффективной АРТ влечет за собой увеличение сроков жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, а естественное старение дополнительно повышает вероятность развития ЗНО. Все сказанное подтверждает то, что риск развития онкологического заболевания в течение жизни человека с ВИЧ-инфекцией составляет 30–40%, и, как уже было отмечено, риск возникновения ЗНО остается высоким даже в тех ситуациях, когда на фоне АРТ достигается полный контроль над вирусом [7].

Традиционным считается деление всех ЗНО при ВИЧ-инфекции на вирусассоциированные (ВАО) и вируснеассоциированные опухоли. К первым относят некоторые виды агрессивных неходжкинских лимфом, саркому Капоши, рак шейки матки (РШМ), ко вторым – абсолютно все прочие виды ЗНО [8]. Длительное время считалось, что установление диагноза ВАО обозначает последнюю стадию течения ВИЧ-инфекции – СПИДа, иными словами, для развития ВАО требуется состояние глубокого иммунодефицита. В настоящее время эта точка зрения подвергается сомнению, ВАО возникают в том числе и у лиц с контролируемой инфекцией, вместе с тем вируснеассоциированные опухоли могут наблюдаться у людей со СПИДом [7, 8].

В эпоху до широкого охвата АРТ течение ЗНО при ВИЧ характеризовалось агрессивностью – быстрым прогрессированием и генерализацией опухолевого процесса уже в дебюте опухоли. Результаты лечения были драматически неудовлетворительными, пациенты погибали на фоне ПОЛ в короткие сроки, а во многих случаях ПОЛ не назначали вовсе из-за тяжелого соматического статуса пациента и присутствия осложнений, характерных для ВИЧ [9].

Ситуация несколько улучшилась после появления доступной и эффективной АРТ. Однако и в настоящий момент результаты лечения онкологических больных с ВИЧ хуже, чем у пациентов, не имеющих данный статус. Среди причин этого, по данным опросов зарубежных онкологов, – невыполнение всей программы ПОЛ: редукции дозы противоопухолевых препаратов, уменьшение дозы облучения – вследствие опасения развития

осложнений, в том числе связанных с возможными межлекарственными взаимодействиями, отсутствие специальных рекомендаций по ведению этой когорты пациентов, регуляторные моменты [3, 9].

Успех АРТ и значительно возросшие сроки жизни пациентов с ВИЧ привели к кумулятивному увеличению популяции лиц, живущих с ВИЧ, с одной стороны, а высокий риск развития ЗНО и закономерно ожидаемый рост числа пациентов с сочетанной патологией – с другой. Это определяет обозначенную нами тему как крайне актуальную и для организации здравоохранения, и для практической медицины в целом.

Цель исследования – анализ опыта лечения ВИЧ-инфицированных больных различными солидными ЗНО, находящихся под наблюдением и прошедших противоопухолевую терапию в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» (далее – МРНЦ) в период с 2018 по 2024 г. в условиях современной эффективной АРТ.

Материалы и методы

В период с 2018 по 2024 г. в МРНЦ проходили лечение 154 больных солидными ЗНО и ВИЧ-инфекцией. Все пациенты были случайно отобраны, обращались в МРНЦ самостоятельно 120 (77,9%) больных или были направлены онкологом/терапевтом/инфекционистом по месту проживания пациента. При этом 28 (18,2%) больных направлены в МРНЦ врачом первичного звена (терапевтом), минуя онкологическую службу региона, и только у 6 (3,9%) исследуемых лиц ЗНО заподозрено специалистом по ВИЧ-инфекции.

Медиана времени наблюдения за пациентами с момента постановки онкологического диагноза составила 35 (2–72) мес.

Средний возраст больных составил 45,4 (30–78) года; преобладали женщины – 86 (55,8%). Распределение по видам ЗНО представлено в табл. 1. Наиболее часто устанавливали следующие диагнозы: РШМ – 30 (19,5%) пациенток, рак молочной железы – 16 (10,4%), опухоли головы и шеи (ОГШ) – 24 (15,6%) больных. Рак щитовидной железы наблюдали у 22 (14,3%) исследуемых лиц, такая высокая частота обусловлена тем, что МРНЦ профилируется на лечении больных с этой формой ЗНО.

Заболевание у 10 (6,5%) больных характеризовалось первичной множественностью. При этом в 2 (20%) случаях наблюдали метакронные опухоли, в 8 (80%) случаях – синхронные.

На момент определения онкологического диагноза установлены стадии распространения опухоли: I стадия зарегистрирована у 30 (19,5%) больных, II – у 48 (31,2%), III – у 42 (27,3%), IV стадия – у 34 (22%) пациентов. Таким образом, ранние стадии (I–II) ЗНО подтверждены у 1/2 пациентов, или у 78 (50,6%) человек, генерализованный опухолевый процесс в дебюте ЗНО наблюдали только у 34 (22%) больных.

У подавляющего большинства – 118 (76,6%) – больных статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status Scale) соответствовал 0–1 баллу, только у 8 (5,3%) пациентов статус расценен как 3 балла, тяжесть состояния во всех случаях обусловлена опухолевым процессом и не была связана с ВИЧ и его осложнениями.

У большинства больных (136, или 88,3%) ВИЧ-инфекция подтверждена в различные сроки до развития ЗНО – от 6 до 279 мес, в среднем через 114 мес, а у 18 (11,7%) оба заболевания выявлены одновременно.

В соответствии со сведениями, полученными от специалистов по ВИЧ-инфекции, осуществляющих наблюдение за пациентами по месту их проживания, у большинства пациентов – 124 (80,6%) – установлена IV стадия ВИЧ с формулировкой в диагнозе: «стадия вторичных заболеваний». Подавленная вирусная нагрузка (ВН) – менее 50 копий РНК вируса в 1 мл крови – установлена у 96 (62,3%) пациентов, у оставшихся 58 (37,7%) больных была определяемой. При этом уровень ВН варьировал от 150 до 113 543 копий/мл, в среднем – 17 473, медиана составляет 408 копий/мл.

На момент начала специфического ПОЛ подавляющее большинство пациентов – 132 (85,7%) человека – получали АРТ, при этом ВН оставалась определяемой у 36 больных. Еще 22 (14,3%) пациента начали прием АРТ после постановки

Таблица 1. Характеристика пациентов Table 1. Patient characteristics		
Параметр	Число пациентов*	
	абс.	%
Средний возраст, лет	45,4 (30–78)	
Пол:		
мужской	68	44,2
женский	86	55,8
Вид ЗНО:		
РШМ	30	19,5
рак анального канала	8	5,2
рак легкого	8	5,2
рак предстательной железы	4	2,6
саркома Капоши	2	1,3
рак молочной железы	16	10,4
ОГШ	24	15,6
колоректальный рак	4	2,6
рак щитовидной железы	22	14,3
рак поджелудочной железы	2	1,3
рак мочевого пузыря	4	2,6
герминогенные опухоли	4	2,6
рак желудка	6	3,9
рак кожи	2	1,3
рак головки полового члена	4	2,6
ЗНО из оболочек периферических нервов	2	1,3
ЗНО без первично выявленного очага	2	1,3
первично-множественное ЗНО	10	6,5
Стадия ЗНО:		
I	30	19,5
II	48	31,2
III	42	27,3
IV	34	22,0
Соматическое состояние (ECOG), балл:		
0	44	28,6
1	74	48,0
2	28	18,1
3	8	5,3
Стадия ВИЧ-инфекции:		
2	2	1,3
3	28	18,1
4	124	80,6
Время диагностики ВИЧ-инфекции:		
до ЗНО	136	88,3
одновременно с ЗНО	18	11,7
АРТ назначена до лечения ЗНО:	132	85,7
начали получать после постановки онкологического диагноза	22	14,3
ВН:		
определяемая	58	37,7
подавленная	96	62,3
Число копий ВИЧ в 1 мл крови:		
минимальное	150	
максимальное	113 543	
среднее	17 473	
медиана	408	

Таблица 1 (Окончание). Характеристика пациентов Table 1 (End). Patient characteristics		
Параметр	Число пациентов*	
	абс.	%
Уровень CD4+-клеток, кл/мкл:		
минимальный	54	
максимальный	1036	
среднее	454	
медиана	401	
Вирусный гепатит в анамнезе:		
есть	24	15,6
нет	130	84,4
Туберкулез в анамнезе:		
есть	6	3,8
нет	148	96,2
*Данные представлены в виде абсолютных и относительных величин, кроме строк «Средний возраст», «Число копий ВИЧ», «Уровень CD4+-клеток».		

онкологического диагноза, в том числе 4 с уже ранее подтвержденной ВИЧ-инфекцией, на основании запроса, отправленного из МРНЦ, о необходимости назначения АРТ в связи с назначенным ПОЛ.

Уровень положительных лимфоцитов кластера дифференцировки (cluster of differentiation) 4 (CD4+) в дебюте ЗНО определяли у всех пациентов, он варьировал от 54 до 1036 кл/мкл, при среднем значении 454 и медиане 401 кл/мкл. Пациентов с уровнем CD4+-клеток менее 200/мкл было 12 (7,8%). При планировании противоопухолевой лекарственной терапии (ПОЛТ) у всех больных запрашивали сведения о перенесенных/существующих вирусных гепатитах и туберкулезе. Вирусный гепатит (В или С) ранее установлен у 24 (15,6%) больных, туберкулез – у 6 (3,8%).

Результаты Противоопухолевое лечение

ПОЛ всем пациентам проводили в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России. Ее объем зависел от варианта ЗНО, стадии опухолевого процесса, ни в одном случае на выбор лечения не влияло присутствие сопутствующей ВИЧ-инфекции (табл. 2). Так, программное лечение получили 82 (53,3%) пациента.

Хирургическое лечение (ХЛ) выполнено 82 (53,3%) пациентам, из которых 74 (90,3%) получили оперативное вмешательство как этап программной терапии, а для 8 (9,7%) больных ХЛ было самостоятельным видом терапии.

Лучевая/химиолучевая терапия (ЛТ/ХЛТ) проведена 50 (32,5%) пациентам, из которых 31 получил ее в качестве этапа программного лечения (62,0%), а для оставшихся 19 (38,0%) больных ЛТ была самостоятельным видом лечения.

ПОЛТ проводили 66 (42,8%) больным: неоадъювантную – 12 (18,1%), адъювантную – 22 (33,3%), паллиативную химиотерапию – 32 (48,6%) пациентам.

Во время проведения ПОЛТ всем пациентам продолжена АРТ с учетом возможных межлекарственных взаимодействий.

С учетом сопутствующей ВИЧ-инфекции всем пациентам проводили профилактику инфекционных осложнений, объемом которой зависел от количества CD4+-клеток. Профилактика включала назначение стимуляторов гранулоцитопоза (ГКС-Ф) при применении режимов химиотерапии с высоким и промежуточным риском развития фебрильной нейтропении, а в случаях с запредельно низким количеством Т-хелперов – и при использовании режимов ПОЛТ с низким риском развития фебрильной нейтропении. Предпочтение отдавалось пролонгированным формам ГКС-Ф, что позволяло осуществлять наблюдение за пациентами в межкурсовой период вне стационара и не требовало многократного контроля уровня нейтрофилов в межкурсовой период терапии.

Помимо назначения ГКС-Ф, профилактика инфекционных осложнений предполагала назначение противомикробных, противовирусных и противогрибковых препаратов в зависимости от количества CD4+-клеток. Так, при развитии нейтропении назначался ципрофлоксацин в дозе 500–750 мг каждые 12 ч или левофлоксацин в дозе 500–750 мг, ежедневно до восстановления уровня нейтрофилов более 500 кл/мкл; профилактику реактивации вирусов семейства герпеса проводили всем пациентам, вне зависимости от уровня CD4+-клеток и ВН, вплоть до завершения ПОЛ. Применяли ацикловир в дозе 400–800 мг 2 раза в день или валацикловир в дозе 500 мг 2 раза в день. Профилактика развития пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза включала назначение Бисептола 480 мг 1 раз в сутки при низком уровне CD4+-Т-клеток (<200 кл/мкл) и продолжалась до восстановления их количества 200 кл/мкл и более и далее – в течение 2–3 мес после завершения ПОЛ. Профилактику инфекции МАС (*Mycobacterium avium complex*) проводили пациентам с низким уровнем CD4+-клеток (<50 кл/мкл), использовали азитромицин в дозе 1200 мг 1 раз в неделю. Противогрибковую профилактику начинали, если ожидаемая длительность нейтропении превышала 7 дней. Применяли флуконазол по 400 мг в день, или позаконазол (таблетки с замедленным высвобождением вещества) по 300 мг 2 раза в день в 1-й день, затем по 300 мг в день, или вориконазол по 200 мг 2 раза в день.

Осложнения ПОЛТ наблюдали у 18 (27,3%) больных – 14 (77,8%) случаев гематологической токсичности: так, 2-я степень была характерна для 8 (57,2%) пациентов, 3-я степень – для 2 (14,3%), 4-я степень – для 4 (28,5%). Зарегистрировано 2 (11,1%) случая полинейропатии 3-й степени, 2 (11,1%) случая инфекционных осложнений: двусторонней пневмонии, сепсиса, рефрактерного септического шока у обоих больных из группы ОГШ, приведших к летальному исходу.

Осложнения ХЛ наблюдали у 1 (1,2%) пациента. Объем ХЛ включал в себя лапароскопическую брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки с резекцией правого семенного пузырька и плоскостной резекцией предстательной железы. Диагностировано образование свищей между малым тазом и уретрой.

ХЛТ проведена 12 (7,8%) пациентам, в большинстве случаев – больных РШМ (8 человек, или 66,7%), при этом в качестве радиомодификатора применяли цисплатин; у 2 больных ОГШ ЛТ проводили на фоне введений цетуксимаба, у 2 больных раком легкого – на фоне химиотерапии паклитакселем и цисплатином. Шести больным РШМ II этапом выполняли брахитерапию (БТ). На этапе дистанционной ЛТ (ДЛТ) суммарная очаговая доза (СОД) варьировала в диапазоне 46–66 Гр, на этапе БТ – 28–40 Гр. При этом у тех пациентов, которым осуществлена сочетанная ХЛТ, за 2 этапа СОД варьировала в диапазоне 74–86 Гр.

ДЛТ проведена 38 (24,7%) больным, СОД варьировала в диапазоне 30–70 Гр. Вторым этапом у 4 пациенток проводили БТ (СОД 23,5–25 Гр), в этих случаях СОД по окончании обоих этапов лечения составила 67–73 Гр.

Осложнения ЛТ установлены у 14 (36,8%) больных из группы ДЛТ, при этом в подавляющем большинстве это были острые лучевые реакции, развившиеся в процессе лечения (10 больных), в 2 случаях осложнения развивались в течение года после окончания лечения, а также еще в 2 случаях – через год после его проведения.

Осложнения ХЛТ наблюдали у 6 пациентов, при этом все они были ранними и возникали непосредственно во время лечения. Острые лучевые реакции при проведении ЛТ развивались при СОД 27,0–67,0 Гр (9–28 фракций) и представляли собой лучевой эпителиит: 1-й степени у 2 больных при достижении СОД 48,6 Гр, 2-й степени – у 4 пациентов при достижении СОД 31,8–60,0 Гр, 3-й степени у 2 больных при достижении СОД 27–31,8 Гр, а также эпидермит: 1-й степени у 4 пациентов при достижении СОД 27,0–48,6 Гр, 2-й степени – у 6 пациентов при достижении 31,8–60 Гр.

У 2 больных ОГШ с установленными лучевым эпителиитом 2-й степени и эпидермитом 2-й степени лечение было прервано при достижении СОД 60 Гр, оба пациента получили дозу на 10 Гр меньше запланированной, коррекция лучевых осложнений осуществлена с помощью консервативной терапии. В остальных

Таблица 2. Характеристики ПОЛ
Table 2. Characteristics of antitumor treatment

Параметр	Число пациентов	
	абс.	%
Вид лечения		
программное лечение	82	53,3
монотерапия	72	46,7
ХЛ, в том числе:	82	53,3
эмболизация сосудов	6	3,9
конизация шейки матки	6	3,9
ампутация головки полового члена	2	1,3
лобэктомия с систематической медиастинальной лимфаденэктомией	4	2,6
гемиглосэктомия	2	1,3
гемиколэктомия с лимфаденэктомией	4	2,6
тиреоидэктомия с шейной лимфаденэктомией	22	14,3
экстирпация матки с придатками	4	2,6
орхифуникулэктомия	4	2,6
субтотальная резекция желудка	2	1,3
резекция прямой кишки	4	2,6
удаление опухоли мягких тканей головы и шеи	4	2,6
гастрэктомия	2	1,3
радикальная мастэктомия	12	7,8
резекция мочевого пузыря (ТУР)	2	1,3
резекция предстательной железы	2	1,3
Лекарственная терапия, в том числе схемы:	66	42,8
БЕР	4	2,6
FL0T	4	2,6
FOLFIRINOX	2	1,3
FOLFOX	6	9,0
GemCis	2	1,3
GP	2	1,3
PF	2	1,3
PPem	2	1,3
TIP	2	1,3
TPF	8	5,2
XELOX	2	1,3
AC	18	27,3
ТС	6	3,9
паклитаксел	4	2,6
пеметрексед + карбоплатин	2	1,3
ЛТ	38	24,7
ХЛТ, в том числе радиомодификаторы:	12	7,8
цетуксимаб	2	14,3
цисплатин	8	57,1
паклитаксел + цисплатин	2	14,3
Радиойодтерапия	22	14,3

случаях ЛТ не прерывалась и была продолжена при назначении сопутствующей терапии.

При проведении ХЛТ у 2 больных РШМ установлен лучевой эпидермит 1-й степени, его развитие наблюдалось при достижении СОД 13,5 Гр (на 5–6 фракциях), назначали местную терапию, лечение не прерывалось.

У 2 больных ОГШ были установлены эпителиит 2-й степени и эпидермит 1-й степени, их развитие наблюдалось при дозировании СОД 52 Гр (на 26 фракциях), при этом лечение также не прерывалось.

У 2 пациенток с установленным диагнозом РШМ наблюдали эпидермит 3-й степени, который манифестировал сразу по окончании II этапа ЛТ – БТ. Суммарно пациентки получили СОД в размере 74 Гр, после чего обеим проведена терапия острых лучевых реакций.

У 2 больных при проведении ЛТ установлены лучевой ректит 4-й степени в течение года после окончания лечения. Пациенты получали консервативную терапию по месту жительства без эффекта, и в итоге через год обратились в МРНЦ для получения лечения на базе отделения лучевых повреждений. Еще у 2 больных осложнения наблюдали через год от окончания лечения – цистит 3-й степени в одном случае и сочетание цистита 3-й степени и ректита 3-й степени – в другом. Пациентам проведено 2 этапа ЛТ, СОД по результатам ее окончания составила 73 Гр. Оба пациента успешно прошли лечение в отделении лучевых повреждений МРНЦ.

Летальные исходы. За время наблюдения зарегистрировано 4 (2,6%) смерти пациентов с сочетанной патологией: в 2 случаях летальный исход наступил по причине прогрессирования злокачественной опухоли, в 2 других – по причине развившихся тяжелых инфекционных осложнений на фоне ПОЛ.

Обсуждение

Россия является уникальной моделью для проведения популяционного анализа когорты пациентов с ВИЧ–ЗНО в самых разных аспектах этой проблематики. С одной стороны, АРТ охвачены большинство людей с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, с другой – обязательное тестирование на ВИЧ-инфекцию при подозрении/установленном диагнозе рака делает возможным учет таких пациентов с целью последующего изучения как структуры ЗНО при ВИЧ-инфекции, клинико-морфологических особенностей, эффективности/переносимости ПОЛ, так и социальных и фармакоэкономических вопросов [2, 10].

По данным исследования МРНЦ оказалось, что большинство (77,9%) пациентов обратились в МРНЦ самостоятельно в связи с подозрением на ЗНО или уже с установленными в различных медицинских учреждениях диагнозами. При этом только у 4% из них ЗНО заподозрено врачом-инфекционистом, что свидетельствует как о неполной осведомленности, так и недостаточной онкологической настороженности специалистов по диагностике, профилактике и лечению ВИЧ-инфекции.

Средний возраст пациентов в дебюте злокачественного процесса составлял 45 лет, что значительно ниже, чем в популяции пациентов без ВИЧ-инфекции, – 64 года. Похожие данные приводят большинство других авторов, объяснением этому служат как особенности патогенеза развития опухоли на фоне ВИЧ-инфекции, так и то, что процессы биологического старения при ВИЧ-инфекции наблюдаются также значительно раньше [11].

Структура установленных нами ЗНО, по всей вероятности, не отражает истинное положение. Тем не менее обращает внимание относительная редкость саркомы Капоши, рака легкого, что может быть обусловлено низким соматическим статусом пациентов и отсутствием физической возможности приехать в МРНЦ у больных этими видами опухолей. Однако этот факт требует уточнения.

Обращает на себя внимание высокая частота первичной множественности ЗНО – у 6,5% пациентов 2-й и даже 3-й рак устанавливали в сроки до 1 года/немногим более года, в то время как в популяции онкологических больных без ВИЧ-инфекции частота первично-множественных злокачественных опухолей составляет всего 2% [12]. Объяснением этому, наряду с уже известными звеньями патогенеза опухолей при ВИЧ-инфекции, может быть гипотеза геномной нестабильности, связанной также с присутствием в организме человека ВИЧ [11].

Большая часть пациентов на момент диагностики ЗНО уже получали АРТ, и у значительного числа из них ВН была подавленной, тем не менее у некоторых больных детектировалась.

Необходимо выделить также и то, что в 4 случаях АРТ не была назначена, хотя ранее установлен диагноз ВИЧ-инфекции, и пациенты наблюдались у инфекциониста по месту жительства.

Следует подчеркнуть то, что в связи с установленным диагнозом ЗНО стадия ВИЧ-инфекции в большинстве случаев (более 80%) трактовалась инфекционистами как IV с формулировкой «стадия вторичных изменений», причем даже в тех случаях, когда наблюдали подавленную ВН и нормальный уровень иммунных клеток.

В большинстве случаев запланированную программу ПОЛ удалось реализовать в полном объеме, что оказалось возможным благодаря четкому следованию всем мерам профилактики развития осложнений, в первую очередь инфекционных. Между тем следует отметить отказ от продолжения ЛТ/ХЛТ 2 пациентами при развитии осложнений, а также 2 случая развития инфекционных осложнений, приведших к летальному исходу.

Согласно нашим данным, а также исследованиям Ассоциации онкологов России, в современных условиях оказания онкологической помощи при корректно подобранной АРТ ВИЧ-инфицированные онкологические пациенты более не представляют группу неблагоприятного прогноза [10, 13].

Заключение

Таким образом, онкологическим больным ВИЧ-инфекцией возможно проведение всего объема ПОЛ, равно такого же, что и пациентам без ВИЧ-инфекции, это позволяет достичь тех же результатов со стороны онкологического заболевания. Резюмируя полученные результаты, можно сделать вывод о необходимости глобальной смены взгляда на проблему ЗНО при ВИЧ-инфекции, признать крайнюю актуальность темы, насущность большого числа нерешенных вопросов: лечебно-диагностических, организационных, фармакоэкономических, социальных, юридических и т.д.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.В. Левковский, И.С. Пимонова, Н.А. Фалалеева, Л.Ю. Гривцова, А.С. Белохвостова – разработка концепции и анализ научной работы, написание и критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания; М.Г. Сядрин, А.Б. Галицына – разработка концепции и анализ научной работы, написание статьи; С.А. Иванов, А.Д. Каприн – критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.V. Levkovskiy, I.S. Pimonova, N.A. Falaleeva, L.Yu. Grivtsova, A.S. Belokhvostova – development of the concept and analysis of scientific work, writing and critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content; M.G. Syadrin, A.B. Galitsyna – development of the concept and analysis of scientific work, writing an article; S.A. Ivanov, A.D. Kaprin – critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

Compliance with the principles of ethics. All included patients received therapy in routine clinical practice after obtaining of informed consent for the therapy. Personal patient's data were not used in the study.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. HIV statistics, globally and by WHO region, 2024. Epidemiological fact sheet – 22 July 2024. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0482-who-ias-hiv-statistics_aw-1_final_ys.pdf?sfvrsn=61d39578_3. Accessed: 30.01.2025.
2. Каприн А.Д., Воронин Е.Е., Рассохин В.В., и др. Злокачественные новообразования, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией. Проблемы и пути решения (проблемный очерк). *Современная Онкология*. 2021;23(3):502-7 [Kaprin AD, Voronin EE, Rassokhin VV, et al. Malignant neoplasms associated with HIV infection. Problems and solutions (problem outline). *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(3):502-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.3.201041
3. Suneja G, Lin CC, Simard EP, et al. Disparities in cancer treatment among patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer*. 2016;122:2399-407. DOI:10.1002/cncr.30052
4. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868-71. PMID:6189183
5. Richman DD, Wrin T, Little SJ, Petropoulos CJ. Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(7):4144-9. DOI:10.1073/pnas.0630530100
6. Liao HX, Lynch R, Zhou T, et al.; NISC Comparative Sequencing Program. Co-evolution of a broadly neutralizing HIV-1 antibody and founder virus. *Nature*. 2013;496(7446):469-76. DOI:10.1038/nature12053
7. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: A population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV*. 2017;4(11):e495-504. DOI:10.1016/S2352-3018(17)30125-X
8. Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(1):6-11. DOI:10.1097/COH.0000000000000327
9. Luo Q, Horner MJ, Haas CB, et al. Differences in trends in cancer incidence rates among people with HIV during 2001–2019 by race and ethnicity and by risk group in the United States. *Clin Infect Dis*. 2024;2024:ciae555. DOI:10.1093/cid/ciae555
10. Онкологические заболевания при ВИЧ. Вопросы противоопухолевого лекарственного лечения. Руководство для врачей онкологов и гематологов. Обнинск: ФГБУ «ВНИИГМИ-МЦД», 2024 [Onkologicheskie zabolevaniia pri VICH. Voprosy protivoopukhlevogo lekarstvennogo lecheniia. Rukovodstvo dlia vrachei onkologov i gematologov. Obninsk: FGBU «VNIIGMI-MTsD», 2024 (in Russian)].
11. Omar A, Marques N, Crawford N. Cancer and HIV: The molecular mechanisms of the deadly duo. *Cancers (Basel)*. 2024;16(3):546. DOI:10.3390/cancers16030546
12. Copur MS, Manapuram S. Multiple primary tumors over a lifetime. *Oncology (Williston Park)*. 2019;33(7):629384. PMID:31365752
13. Левковский О.В., Иванов С.А., Фалалеева Н.А., и др. Состояние оказания помощи онкологическим пациентам с ВИЧ в России: данные опроса онкологов. *Современная Онкология*. 2024;26(3):303-8 [Levkovskiy OV, Ivanov SA, Falaleeva NA, et al. Current state of care for cancer patients with HIV in Russia: Data from an oncologist survey. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):303-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2024.3.202946

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

Результаты применения таргетной терапии ленватинибом в качестве первой линии терапии при распространенном гепатоцеллюлярном раке

Е.Ю. Антонова^{✉1}, И.А. Джанян¹, К.К. Лактионов^{1,2}, И.В. Погребняков¹, И.В. Савченко¹, В.В. Бредер¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является одним из наиболее агрессивных опухолевых заболеваний с ежегодным приростом заболеваемости и смертности. Соответственно, оправданы поиски эффективных опций лечения. Эволюция лечения ГЦР и приоритет в применении иммунотерапии распространенного ГЦР в 1-й линии оставляют вопросы о возможностях и эффективности применения ингибиторов тирозинкиназ в 1-й линии противоопухолевой терапии.

Цель. Оценка эффективности и переносимости ленватиниба в 1-й линии терапии у пациентов с распространенным ГЦР в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен 41 пациент, получавший таргетную терапию ленватинибом в качестве 1-й линии при нерезектабельном ГЦР в медицинских учреждениях Российской Федерации и наблюдавшийся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Результаты. Медиана выживаемости без прогрессирования на фоне терапии ленватинибом у пациентов составила 13,9 мес. Медиана общей выживаемости (ОВ) – 27,3 мес. Одногодичная ОВ – 80%. Двухгодичная ОВ – 56%. Наилучшим ответом на лечение в нашем исследовании являлась стабилизация, наступившая в 67% случаев, прогрессирование заболевания на фоне терапии наблюдали в 23% случаев; оценку проводили по mRECIST.

Заключение. У отобранной когорты пациентов с распространенным ГЦР, применяющих ингибиторы тирозинкиназ (в частности, ленватиниб), изучена и продемонстрирована эффективность лечения ленватинибом по ключевым показателям выживаемости в терапии 1-й линии ГЦР в реальной клинической практике. Наблюдали невысокую частоту развития нежелательных явлений, приводивших к отмене лечения и редукции доз.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, ленватиниб, реальная клиническая практика

Для цитирования: Антонова Е.Ю., Джанян И.А., Лактионов К.К., Погребняков И.В., Савченко И.В., Бредер В.В. Результаты применения таргетной терапии ленватинибом в качестве первой линии терапии при распространенном гепатоцеллюлярном раке. Современная Онкология. 2025;27(2):144–148. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203293

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является агрессивной опухолью печени, которую выявляют у пациентов в большинстве случаев на фоне цирроза, заболеваемость и смертность от которого с каждым годом неуклонно растут. Возможно, это связано с тем, что нередко ГЦР диагностируют на поздних стадиях

заболевания, когда пациенты уже не подлежат специфическому лечению. Несмотря на достижения в лекарственной противоопухолевой терапии ГЦР, показатели летальности на первом году по-прежнему остаются высокими [1]. На протяжении более десяти лет ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) являлись основным методом лечения нерезектабельного ГЦР. Появление

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Антонова Елена Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: elenaantonova5@mail.ru; SPIN-код: 6335-7053

Джанян Ирина Анатольевна – врач-хирург отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, проф., первый зам. дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). SPIN-код: 7404-5133, Author ID: 160970

Погребняков Игорь Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд. рентгенохирургических методов диагностики и лечения отд. интервенционной радиологии Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-код: 2533-4861; Author ID: 965034

Савченко Илья Вячеславович – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Бредер Валерий Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд. лекарственных методов лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-код: 9846-4360; Author ID: 280121

✉ **Elena Yu. Antonova** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: elenaantonova5@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9740-3839

Irina A. Dzhanian – surgeon, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-6323-511X

Konstantin K. Laktionov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0003-4469-502X

Igor V. Pogrebnyakov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4587-4153

Ilya V. Savchenko – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-2142-661X

Valeriy V. Breder – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-6244-4294

Results of lenvatinib as first-line targeted therapy for advanced hepatocellular cancer: A retrospective study

Elena Yu. Antonova^{✉1}, Irina A. Dzhanian¹, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Igor V. Pogrebnyakov¹, Ilya V. Savchenko¹, Valeriy V. Breder¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most aggressive tumor diseases, with an annual increase in morbidity and mortality. Therefore, the studies for effective treatment options is crucial. The evolution of HCC treatment and the priority of immunotherapy in the first line of advanced HCC leave questions about the place and effectiveness of tyrosine kinase inhibitors in the first line of antitumor therapy.

Aim. This study evaluated the efficacy and tolerability of lenvatinib in patients in the first line treatment advanced HCC in real clinical practice.

Materials and methods. The retrospective study included 41 patients who received targeted therapy with lenvatinib as the first line for unresectable HCC in medical institutions of the Russian Federation and were observed at Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

Results. The median progression-free survival in patients treated with lenvatinib was 13.9 months. The median overall survival (OS) was 27.3 months. One-year OS was 80%. Two-year OS was 56%. The best response to treatment in our study was stabilization in 67% of cases, and disease progression during therapy was observed in 23% of cases, assessed using mRECIST.

Conclusion. In a selected cohort of patients with advanced HCC, tyrosine kinase inhibitors (in particular lenvatinib) was studied and the efficacy of lenvatinib treatment was demonstrated in key survival indicators in the first line of HCC therapy in real clinical practice. There was also a low incidence of adverse events leading to discontinuation of therapy and dose reduction.

Keywords: hepatocellular cancer, hepatocellular carcinoma, lenvatinib, real clinical practice

For citation: Antonova EYu, Dzhanian IA, Laktionov KK, Pogrebnyakov IV, Savchenko IV, Breder VV. Results of lenvatinib as first-line targeted therapy for advanced hepatocellular cancer: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(2):144–148. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203293

иммунотерапии расширило возможности лечения ГЦР, а результаты исследований позволили внести комбинации противоопухолевых препаратов с иммунотерапией в клинические рекомендации в качестве предпочтительных опций [2]. В исследовании IMBRAVE-150 впервые продемонстрировано преимущество комбинации атезолизумаба с бевацизумабом в отношении общей выживаемости (ОВ) по сравнению с таргетной терапией сорафенибом в монорежиме, в котором медиана ОВ в группе атезолизумаба с бевацизумабом составила 19,2 мес против 13,4 мес в группе сорафениба (относительный риск – ОР 0,66 [95% доверительный интервал – ДИ 0,52–0,85]; $p=0,0009$), а частота объективного ответа (ЧОО) составила 35% по данным независимой оценки с помощью модифицированного критерия оценки ответа при солидных опухолях (mRECIST) [3]. Другой комбинацией, доказавшей преимущество над монотерапией сорафенибом, стало сочетание тремелимумаба с дурвалумабом в исследовании HIMALAYA. Медиана ОВ для тремелимумаба и дурвалумаба составила 16,4 мес, а для сорафениба – 13,8 мес (ОР 0,78 [95% ДИ 0,67–0,92]; $p=0,0037$), ЧОО для комбинации тремелимумаба с дурвалумабом составила 20,1% по оценке ответа при солидных опухолях (RECIST1.1) [4]. В первых регистрационных исследованиях группа ИТК ограничивалась только сорафенибом, однако в последнее время мы наблюдаем включение в эту группу сравнения и леватиниба. Например, в исследовании CheckMate 9DW комбинация ниволумаба с ипилимумабом оказалась эффективнее, чем монотерапия сорафенибом или леватинибом. Медиана ОВ составила 23,7 и 20,6 мес для ипилимумаба с ниволумабом или для сорафениба/ленватиниба соответственно (ОР 0,79 [95% ДИ 0,65–0,96]; $p<0,018$). Выбор исследователей в 85% случаев пал на леватиниб, который применяли 275 человек из 333. ЧОО доказала превосходство комбинированной иммунотерапии – 36,1 и 13,2% в группе монотерапии ИТК по оценке RECIST 1.1 [5]. Обращает на себя внимание увеличение продолжительности медианы ОВ в группе монотерапии ИТК с 13 до 20 мес. В этом контексте следует упомянуть исследование LEAP-002, в котором не доказана первичная гипотеза, сравнивающее леватиниб в комбинации с пембролизумабом с леватинибом в монотерапии. Медиана ОВ в группе монотерапии леватинибом составила 19,0 мес (95% ДИ 17,2–21,7),

а ЧОО – 34,1%, что значительно превосходило ранее полученные результаты в рандомизированных проспективных и ретроспективных исследованиях [6]. Комбинированная терапия леватинибом и ингибиторами контрольных точек иммунитета показала обнадеживающие результаты у пациентов с распространенным ГЦР в ранних исследованиях [7]. Кроме регистрационного исследования REFLECT с медианой ОВ 13,6 мес [8] схожая медиана ОВ продемонстрирована и в ретроспективных исследованиях, в которых изучали леватиниб у пациентов с ГЦР в 1-й линии терапии. Например, в исследовании реальной клинической практики ELEVATOR у пациентов с ГЦР в Германии и Австрии зафиксирована медиана ОВ 12,8 мес (95% ДИ 10,9–14,7) [9]. В российском наблюдательном исследовании с участием 58 пациентов, опубликованном в 2022 г., медиана ОВ составила 14,3 мес [10]. Показатель медианы ОВ в исследовании LEAP-002 мог бы остаться единичным инцидентом, но последующие исследования в европейских, а затем и в азиатских странах показали медиану ОВ, близкую и даже превышающую 19 мес. Так, в исследовании с участием 36 центров из 4 стран (Италии, Японии, Республики Кореи, Великобритании) медиана ОВ в группе леватиниба у пациентов, получавших последующую терапию, составила 20,6 мес (16,1–22,8), а в группе пациентов, прошедших только терапию 1-й линии – 10,7 мес (9,0–12,0) [11]. В исследовании, опубликованном в 2025 г. с участием 703 пациентов из Японии, медиана ОВ составила в общей популяции 16,6 мес (95% ДИ 15,4–18,5), а в группе, соответствующей критериям включения в регистрационное исследование REFLECT, – 18,0 мес (15,8–21,3) [12]. Следовательно, основываясь на результатах клинических исследований и данных мировой литературы, стоит отметить немаловажную роль леватиниба в лечении распространенного ГЦР, которая требует дальнейшего изучения.

Цель исследования – оценка эффективности леватиниба в реальной клинической практике у пациентов с нерезектабельным ГЦР в 1-й линии терапии.

Материалы и методы

Нами ретроспективно проанализированы данные пациентов с неоперабельным ГЦР, получивших терапию леватинибом в качестве лекарственной противоопухолевой терапии

1-й линии с 1 января 2018 по 1 ноября 2024 г. в онкологических клиниках Российской Федерации и наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Основным критериями оценки эффективности терапии леноватинибом стали ОВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП), а также ЧОО и нежелательные явления (НЯ).

В исследование включен 41 пациент. Условиями включения в исследование стали подтвержденный диагноз ГЦР (морфологически верифицированный или с типичной для ГЦР васкуляризацией при проведении контрастной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в цирротически измененной печени), предшествующая системная терапия с наличием хотя бы одного измеряемого очага по mRECIST, возраст 18 лет и старше. Использованные режимы дозирования согласно инструкции леноватиниба составили 8 мг 1 раз в сутки для пациентов с массой тела <60 кг и 12 мг 1 раз в сутки для пациентов с массой тела ≥60 кг.

Для оценки характеристики пациентов использовали методы описательной статистики. Для формирования выборок, соответствующих отсутствию влияния препарата, использованы данные от пациентов до начала применения леноватиниба либо гипотетические значения, основанные на неблагоприятном исходе заболевания, что соответствовало отсутствию терапии. Ввиду равных рассматриваемых гипотез и получаемых значений индекса p в Z -тесте и тесте хи-квадрат данные тесты являются равнозначными и взаимозаменяемыми. Соответственно, расчеты показателей с заданными значениями проведены с использованием хи-квадрата. ВБП, медиану ВБП, ОВ и медиану ОВ оценивали путем построения графика Каплана–Мейера. ВБП определяли как время от начала терапии до прогрессирования заболевания по критериям mRECIST или смерти пациента по любым причинам. ОВ определяли временем от начала терапии до наступления смерти по любым причинам. Пациенты без подтвержденного прогрессирования, а также те, кто оставались живы на момент последнего наблюдения, были цензурированы. Все данные по безопасности зафиксированы ретроспективно на основании медицинской документации в виде электронных таблиц. НЯ считался любой неблагоприятный симптом или заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, которые возникли после начала лечения. Фиксация и стадирование токсичности осуществлялись докторами по системе классификации, разработанной Национальным институтом рака США для классификации НЯ при онкологических заболеваниях – Common Terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 5.0. Коррекция дозы препарата или его отмена производилась на усмотрение лечащего врача при достижении у пациента 2–3-й степени НЯ, не поддающейся снижению после назначения соответствующей симптоматической терапии.

Результаты

Медиана продолжительности наблюдения в исследовании составила 19,4 мес. Средний возраст пациентов – 54,5 года (19–85 лет); 73,2% пациентов были мужчинами. Более подробная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Медиана ВБП на фоне терапии леноватинибом составила 13,9 мес, одногодичная ВБП – 56%, двухгодичная ВБП – 32% (рис. 1).

Медиана ОВ у исследуемых пациентов составила 27,3 мес, одногодичная ОВ – 80%, двухгодичная ОВ – 56% (рис. 2).

Стабилизация опухолевого процесса на фоне терапии леноватинибом достигнута в 67% случаев. Прогрессирование наблюдали в 23% случаев.

Нами проанализированы данные пациентов в зависимости от распространенности опухолевого процесса по Барселонской системе стадирования рака печени (BCLC), с наличием цирроза печени и без него, в зависимости от наличия тромбоза Vp4. Проведена межгрупповая сравнительная оценка на ОВ и ВБП. Результаты представлены в табл. 2. Доказано, что клинически значимая разница получена только в группе сравнения ВБП между «BCLC В» и «BCLC С» ($p=0,028$). В некоторых

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Оцениваемая характеристика	Значение показателя
Пол, абс. (%)	
Мужской	30 (73,2)
Женский	11 (26,8)
Возраст, лет	
Минимальный	19
Максимальный	85
Средний	54,5
Стадия рака по UICC, абс. (%)	
III	
IIIA	7 (17)
IIIB	8 (20)
IV	
IVA	11 (27)
IVB	15 (36)
Стадия рака по BCLC (при поступлении), абс. (%)	
A	0 (0)
B	16 (39,0)
C	25 (61,0)
Статус ECOG, абс. (%)	
0–1	39 (95)
2	2 (5)
Оценка по Чайлд–Пью, абс. (%)	
Без цирроза	16 (39)
A	16 (39)
B	9 (22)
Вирусный гепатит, абс. (%)	
Да	18 (44)
Нет	23 (56)
Инвазия ствола воротной вены, абс. (%)	
Да	9 (22)
Нет	32 (78)
Альфа-фетопrotein, абс. (%)	
<200 МЕ/мл	30 (73,1)
≥200 МЕ/мл	11 (26,9)
2-я и последующие линии, абс. (%)	
Да	20 (49)
Нет	21 (51)

группах сравнения наблюдали тенденцию к статистически значимой разнице.

Из основных НЯ у пациентов наблюдали астению – у 30% человек, диарею – у 55%, повышение артериального давления – у 65%, гепатотоксичность – у 45%. У 3 пациентов леноватинибом отменили из-за непереносимой токсичности, 1 человек завершил терапию вследствие декомпенсации цирроза. В группе пациентов без цирроза НЯ зафиксированы у 3 (19%) пациентов. Всего НЯ всех степеней тяжести зафиксированы в 68,2% случаев.

Обсуждение

Несмотря на разнообразие методов лечения первичного рака печени, выживаемость пациентов остается низкой из-за трудностей ранней диагностики, имеющейся сопутствующей патологии, поскольку у большинства пациентов диагноз ставится на поздней стадии заболевания. В нашем исследовании

Рис. 1. Кривая ВБП среди пациентов в исследовании в течение всего срока наблюдения.

Fig. 1. Progression-free survival curve among patients in the study throughout the follow-up period.

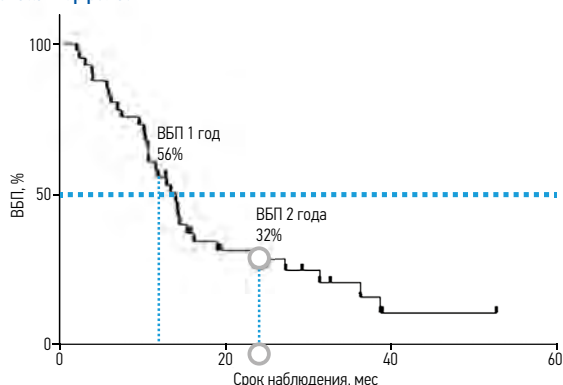


Рис. 2. Кривая ОВ среди пациентов в течение всего срока наблюдения.

Fig. 2. Overall survival curve among patients during the entire follow-up period.

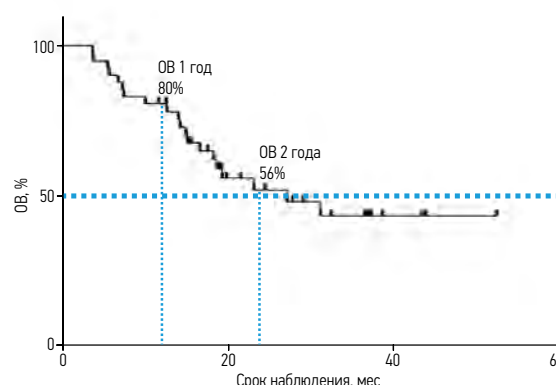


Таблица 2. Межгрупповая сравнительная оценка ОВ и ВБП
Table 2. Intergroup comparative assessment of overall survival and progression-free survival rates

Характеристика	Результат, абс. (%)	Медиана ВБП, мес (95% ДИ)	p; log-rank test	Медиана ОВ, мес (95% ДИ)	p; log-rank test
BCLC					
BCLC B	16 (39,0)	10,6 (1,8–16,1)	0,028	15,2 (5,6–37,5)	0,332
BCLC C	25 (61)	6 (2,3–15,7)		12,7 (7,4–27,4)	
Без цирроза	16 (39)	7,4 (1,8–16,1)	0,995	15,1 (5,6–32,7)	0,581
С циррозом	25 (61)	6,1 (2–15,7)		10,2 (7,6–43,8)	
Тромбоз Vp4					
Есть	9 (22)	12,7 (7,6–21,7)	0,566	6 (2,3–12,7)	0,108
Нет	32 (78)	15,1 (3,9–43,8)		10,6 (1,8–16,1)	

оценивали эффективность, переносимость ленватиниба при назначении его в качестве 1-й линии системной терапии распространенного ГЦР в выборке из 41 пациента. Известно, что ленватиниб активирует иммунный ответ в микроокружении опухоли, ингибируя фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста фибробластов, что делало его перспективным кандидатом в комбинации с иммунотерапией. В нашем наблюдательном исследовании медиана ОВ составила 27,3 мес. Приведенные данные согласуются с результатами исследования LEAP-002, в котором не достигнут установленный порог статистической значимости для ОВ и ВБП.

Данное исследование характеризуется рядом особенностей. Во-первых, оно имело ретроспективную природу. Во-вторых, размер выборки для 1-й линии терапии в группе, получавшей ленватиниб, был ограничен. В-третьих, в нашем исследовании мы наблюдали относительно сохранных пациентов (у 40% не было цирроза, что может оказать влияние на ОВ, 75% имели значение альфа-фетопротеина менее 200 МЕ/мл, у 95% пациентов ECOG составил 0–1, а 81% больных не имели макроваскулярной инвазии). Обращает на себя внимание отсутствие зафиксированной ЧОО, что может быть связано с тем, что большинство пациентов выполняли контрольное обследование по месту жительства. Все приведенные факторы могли сказаться на результатах. Полученные данные также могут быть связаны с небольшим размером выборки и отбором более сохранных пациентов на данный вид терапии. Наконец, часто-та клинически значимых НЯ была относительно низкой, что может быть объяснено удовлетворительной переносимостью

терапии и выбором относительно сохранных пациентов с адекватной функцией печени или на фоне подобранной эффективной симптоматической терапии.

Заключение

В нашем исследовании реализована задача перевода такого агрессивного онкологического заболевания, как ГЦР, в хроническое состояние, что подтверждают цифры выживаемости. Пациенты с сохранной функцией печени и без цирроза продемонстрировали высокие показатели выживаемости и низкие показатели токсичности. При прогрессировании опухолевого процесса пациенты имели возможность благодаря сохранной функции печени получать 2-ю и последующие линии противоопухолевого лечения.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании «Эйсай».

Disclosure of conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company Eisai.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Эйсай». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. Journal fees were funded by Eisai company. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Е.Ю. Антонова, И.А. Джаниян, К.К. Лактионов, И.В. Погребняков, И.В. Савченко, В.В. Бредер – сбор данных и участие в написании текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. E.Yu. Antonova, I.A. Dzhanian, K.K. Laktionov, I.V. Pogrebnyakov, I.V. Savchenko, V.V. Breder – data collection and participation in writing the text of the article.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI:10.3322/caac.21660
2. Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., и др. Злокачественные опухоли печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. *Злокачественные опухоли.* 2024;14(3s2):358–403
3. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–905. DOI:10.1056/NEJMoa1915745
4. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol.* 2024;35(5):448–57. DOI:10.1016/j.annonc.2024.02.005
5. Kudo M, Yau T, Decaens T, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line (1L) therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): CheckMate 9DW expanded analyses. *JCO.* 2025; 43(4_suppl):520–2. DOI:10.1200/jco.2025.43.4_suppl.520
6. Llovet JM, Kudo M, Merle P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(12):1399–410. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00469-2
7. Wu CJ, Lee PC, Hung YW, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for systemic therapy-naïve and -experienced unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2022;71(11):2631–63. DOI:10.1007/s00262-022-03185-6
8. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–13. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30207-1
9. Welland S, Leyh C, Finkelmeier F, et al. Real-World Data for Lenvatinib in Hepatocellular Carcinoma (ELEVATOR): A Retrospective Multicenter Study. *Liver Cancer.* 2022;11(3):219–32. DOI:10.1159/000521746
10. Петкау В.В., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., и др. Ленватиниб у пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(4):75–88 [Petkau VV, Sultanbaev AV, Menshikov KV, et al. Lenvatinib Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real Clinical Practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):75–88 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-4-75-88
11. Persano M, Rimini M, Tada T, et al. Sequential therapies after atezolizumab plus bevacizumab or lenvatinib first-line treatments in hepatocellular carcinoma patients. *Eur J Cancer.* 2023;189:112933. DOI:10.1016/j.ejca.2023.05.021
12. Furuse J, Izumi N, Motomura K, et al. Long-Term Survival of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Lenvatinib in Real-World Clinical Practice. *Cancers (Basel).* 2025;17(3):479. DOI:10.3390/cancers17030479

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.05.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

Прогностическая значимость первичных и интервальных циторедуктивных операций при раке яичников поздних стадий

В.Н. Журман^{1,2}, В.М. Нечушкина^{3,4}, А.В. Масленникова⁴

¹ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

³АНО «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа EAF0», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Аннотация

Обоснование. Современные методы лечения рака яичников поздних стадий (III–IV) основаны на незамедлительном и максимальном в полном объеме хирургическом удалении всех проявлений опухолевого процесса. Однако в некоторых случаях хирургическое лечение приходится проводить после неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). Различия в эффективности лечения при обоих подходах являются предметом дискуссий в онкогинекологии.

Цель. Проанализировать общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных раком яичников поздних стадий (III–IVB) в зависимости от сроков и оптимальности циторедуктивной операции.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 467 больных раком яичников III–IVB стадий, которые получали комплексное лечение на базе ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» в период 2004–2021 гг.

Результаты. Достоверные преимущества в ОВ и ВБП имели больные раком яичников III–IVB стадий, которым выполнена первичная циторедукция (ПЦР), по сравнению с больными, которым проведена интервальная циторедукция (ИЦР). При неоптимальном объеме ПЦР ОВ достоверно ниже, чем при ПЦР в полном или оптимальном объеме. Отмечается тенденция к лучшей ОВ и ВБП у больных с ПЦР в полном и оптимальном объеме по сравнению с больными, которым выполнена ИЦР в полном или оптимальном объеме. Проведение НАХТ больным серозной карциномой яичников low-grade III–IVB стадий достоверно ухудшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Заключение. У больных раком яичников поздних стадий выполнение ПЦР в полном или оптимальном объеме является основным лечением. Проведение НАХТ оправдано только как терапия отчаяния при тяжелом общем состоянии или крайней распространенности болезни.

Ключевые слова: рак яичников, распространенные стадии, первичная и интервальная циторедукция, неоадьювантная химиотерапия, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, бевацизумаб

Для цитирования: Журман В.Н., Нечушкина В.М., Масленникова А.В. Прогностическая значимость первичных и интервальных циторедуктивных операций при раке яичников поздних стадий. Современная Онкология. 2025;27(2):150–156. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203174

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Рак яичников остается насущной проблемой онкогинекологии, характеризуется высоким уровнем смертности, коварством клинических проявлений и отсутствием симптомов на ранних стадиях в большинстве случаев. В этой связи данный тип рака диагностируется на поздней стадии, что приводит к быстрому метастазированию и низкой выживаемости пациентов. Согласно мнению экспертов, изложенному в клинических рекомендациях [1], тактика лечения больных первичным распространенным раком яичников (III–IV стадий) заключается в проведении хирургического вмешательства в объеме полной или оптимальной циторедукции, т.е. с удалением всех видимых проявлений болезни. При определенных показаниях, таких как тяжелый соматический статус, выраженная распространенность опухолевого процесса, применяется другая тактика, включающая интервальную циторедукцию (ИЦР) в максимально короткие сроки после 2–3 курсов неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) с последующим проведением еще 3–4 курсов химиотерапии (ХТ) по той же схеме [1].

Исследования демонстрируют достоверно более высокую общую выживаемость (ОВ) больных при реализации первого подхода и выполнении полной или оптимальной первичной

циторедукции (ПЦР) [2]. Выбор в пользу ПЦР при распространенном раке яичников обусловлен стремлением к отсутствию остаточной опухоли как фактора высокого риска рецидива заболевания. В опубликованных рандомизированных исследованиях EORTC [3], CHORUS [4], SCORPION [5] и данных, представленных Memorial Sloan Kettering Cancer Center [6], посвященных первичному хирургическому лечению рака яичников III–IV стадии, продемонстрированы различающиеся в достаточно широких пределах результаты ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

В последние десятилетия частота оптимальных ПЦР за счет формирования и улучшения подходов к хирургии рака яичников неуклонно возрастает – от 36–72% в 1990–1997 гг., 51–80% в 2000–2009 гг. до 43–96% – в 2012–2016 гг., несмотря на некоторые различия данных у разных авторов, обусловленные региональными и клиническими особенностями [3, 5].

Отсутствие полного охвата выполнения первичных оптимальных циторедукций зависит от многих факторов, в частности от отсутствия хирургических навыков исполнителя, исходно имеющегося генерализованного процесса, труднодоступности удаляемых опухолевых очагов [7]. Сторонники ИЦР обосновывают свой выбор в пользу второго подхода

Информация об авторах / Information about the authors

Журман Варвара Николаевна – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ ПКД, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ТГМУ. E-mail: varvara2007@yandex.ru

Нечушкина Валентина Михайловна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе, гл. науч. сотр. АНО EAF0, проф. каф. онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО ПИМУ. SPIN-код: 8523-6798

Масленникова Анна Владимировна – д-р мед. наук, зав. каф. онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики им. проф. Н.Е. Яхонтова ФГБОУ ВО ПИМУ

Varvara N. Zhurman – Cand. Sci. (Med.), Primorsky Regional Oncological Dispensary, Pacific State Medical University. E-mail: varvara2007@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6927-3336

Valentina M. Nechushkina – D. Sci. (Med.), Scientific and Educational Center “Eurasian Oncological Program EAF0”, Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0000-0002-1855-9692

Anna V. Maslennikova – D. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0000-0003-0434-4372

Prognostic significance of primary and interval cytoreductive surgery in late-stage ovarian cancer. A retrospective study

Varvara N. Zhurman^{1,2}, Valentina M. Nechushkina^{3,4}, Anna V. Maslennikova⁴

¹Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;

²Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

³Scientific and Educational Center "Eurasian Oncological Program EAF0", Moscow, Russia;

⁴Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Background. Modern methods of treatment of late-stage ovarian cancer (III–IV) are based on the immediate and maximum surgical removal of all manifestations of the tumor process. However, in some cases, surgical treatment has to be performed after neoadjuvant chemotherapy. Differences in the effectiveness of treatment with both approaches are the subject of discussion in oncogynecology.

Aim. Analysis of overall survival and progression-free survival in patients with late-stage ovarian cancer (IIIC–IVB) depending on the timing and optimality of cytoreductive surgery.

Materials and methods. A retrospective analysis of 467 patients with stage III–IV ovarian cancer who received comprehensive treatment at the Primorsky Regional Oncological Dispensary in the period 2004–2021.

Results. Significant advantages in overall survival and progression-free survival were in patients with ovarian cancer of stages IIIC–IVB, who underwent primary cytoreduction (PCR), compared with patients who underwent interval cytoreduction. With suboptimal PCR volume, the overall survival rate is significantly lower than with full or optimal PCR. There is a tendency to better OS and IBD in patients with PCR in full and optimal volume, compared with patients who underwent PCR in full or optimal volume. Neoadjuvant chemotherapy in patients with serous ovarian carcinoma of low-grade IIIC–IVB stages significantly worsens immediate and long-term treatment results.

Conclusion. In patients with advanced ovarian cancer, performing primary cytoreduction in full or optimal volume is the main treatment. Neoadjuvant chemotherapy is justified only as a therapy of despair in severe general condition or extreme prevalence of the disease.

Keywords: ovarian cancer, common stages, primary and interval cytoreduction, neoadjuvant chemotherapy, overall survival, progression-free survival, bevacizumab

For citation: Zhurman VN, Nechushkina VM, Maslennikova AV. Prognostic significance of primary and interval cytoreductive surgery in late-stage ovarian cancer. A retrospective study. Journal of Modern Oncology. 2025;27(2):150–156. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203174

к лечению снижением риска послеоперационных осложнений, сохранением качества жизни больных, поскольку возникают возможности избежать комбинированных операций, наложения кишечных стом [8].

У больных с первичной оптимальной циторедукцией отмечаются существенно выше медианы продолжительности жизни – ПЖ (41 и 71,7 мес) и медианы ВБП (15 и 21,7 мес) в клиниках, которые позиционируют себя как проводящие агрессивную хирургию первичного рака яичников [9, 10]. Тем самым основная гипотеза исследований сравнения ОВ больных при распространенном раке яичников после ПЦР и после НАХТ заключается в лучшей ОВ и ВБП после операции ПЦР.

В опубликованных рандомизированных исследованиях, посвященных изучению ОВ и ВБП при раке яичников III–IV стадий, продемонстрированы низкие медианы ПЖ в группе ИЦР, но отмечено в последующем их улучшение – от 30 мес в 2010 г. до 43 мес в 2020 г. [4], что, возможно, связано с совершенствованием хирургических навыков и появлением новых противоопухолевых лекарственных препаратов. В работах I. Vergote и S. Kehoe и соавт. ОВ больных раком яичников III–IV стадий при НАХТ не уступала ОВ больных, которым проведена ПЦР [4]. Авторы считают, что в данной группе больных проведение НАХТ является приемлемым алгоритмом лечения.

Таким образом, отсутствие четких критериев для отбора больных первичным распространенным раком яичников поздних стадий для ПЦР требует дальнейших исследований для унифицирования хирургических подходов к лечению рака яичников поздних стадий.

Цель исследования – проанализировать общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных раком яичников поздних стадий (IIIC–IVB) в зависимости от сроков и оптимальности циторедуктивной операции.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ 467 больных с морфологически верифицированным диагнозом рака яичников IIIC–IVB стадий

проводился на базе онкологического отделения хирургических методов лечения в онкогинекологии ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» в период 2004–2021 гг. Критерии отбора для включения в исследование: эпителиальные формы рака яичников у больных, которым проводилось амбулаторное и/или стационарное лечение либо наблюдение в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер». Критерии исключения: отсутствие морфологической верификации диагноза, отказ от противоопухолевого лечения, включающего проведение хирургического вмешательства в разные сроки.

Данные включали следующее: дату постановки и снятия с учета, возраст, диагноз согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (С56), клиническую стадию заболевания, сроки и оптимальность хирургического вмешательства.

Данные о результатах наблюдения за больными, включенными в исследование, получали из амбулаторных карт, историй болезни и электронной программы «ОНКОР» (oncor.pkmias).

Обработка данных, расчеты и подготовка графического материала осуществлены при помощи пакета программ Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 26 в среде операционной системы Windows 11.

У больных первичным раком яичников IIIC–IVB стадий анализировали результаты лечения и выживаемость. Рассчитывали ОВ и ВБП с использованием таблиц дожития, метод Каплана–Мейера. Для попарного сравнения медиан выживаемости в группах использован лог-ранговый критерий. Относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) при сравнении выживаемости оценивали с помощью регрессионного однофакторного анализа Кокса. Значимость коэффициентов модели оценена по критерию Вальда. Для принятия решений о статистической значимости использован уровень значимости 0,05.

Медиана возраста больных составила 56,0 года. Большинство пациенток имели IIIC стадию заболевания – 343 (73,4%) из

467 больных, IV стадия – у 124 (26,6%) из 467 больных. У большинства больных встречалась серозная карцинома high-grade (345 из 467 больных; 73,9%), у 60 (12,8%) из 467 больных – серозная карцинома low-grade, у 47 (10,1%) из 467 больных – серозная карцинома без указания степени злокачественности.

Циторедуктивные операции заключались в максимальном удалении макроскопически определяемой опухоли. Объем остаточной опухоли определял оптимальность циторедукции: полная циторедукция – отсутствие макроскопически определяемых опухолевых очагов, оптимальная циторедукция – одна или более остаточных опухолевых очагов не более 1 см, неоптимальная циторедукция – остаточная опухоль более 1 см.

Стоит отметить, что у 319 (68,3%) из 467 больных лечение начиналось с ПЦР, но у 157 (49,2%) из 319 больных – в неоптимальном объеме, у 131 (41,1%) из 319 больных ПЦР выполнена в полном и оптимальном объеме. Отмечается высокий процент отсутствия данных в протоколах хирургического вмешательства о характере циторедуктивной операции и наличии или отсутствии остаточной макроскопической опухоли – у 36 (13,1%) из 454 больных. На долю ИЦР пришлось 31,7% (148 из 467 больных), их них 83% – в неоптимальном объеме (122 из 148 больных). Большинство пациенток получили ХТ в комбинации препаратов платины + таксаны – 335 (71,7%) из 467 больных. Косвенным признаком эффективности проведенного лечения является снижение онкомаркера СА-125: у данной группы больных медиана онкомаркера СА-125 до начала лечения составила 458,5 Ед/мл, а после проведенного комплексного первичного лечения – 14,6 Ед/мл.

Результаты

В группе больных с ПЦР отмечались преимущества в отношении ОВ: медиана ПЖ составила 70,0±8,0 мес, 5-летняя ОВ – 54,5±3,6%, у больных, которым выполнена ИЦР, медиана ПЖ составила 39,0±4,0 мес, 5-летняя ОВ – 29,6±4,4% ($p<0,001$, ОР 1,8, 95% ДИ 1,4–2,3); табл. 1, 2, рис. 1.

Кроме того, с высокой статистической значимостью различалась ВБП: у больных, которым выполнена ПЦР, медиана ВБП составила 22,0±2,1 мес, 5-летняя ВБП – 28,2±3,2%, у больных, которым выполнена ИЦР, медиана ВБП составила 15,0±0,7 мес, 5-летняя ВБП – 13,8±3,1% ($p<0,001$, ОР 1,6, 95% ДИ 1,3–2,0).

Больные серозным раком яичников low-grade имеют более благоприятный прогноз при низкой чувствительности к ХТ, что отличается от течения серозного рака яичников high-grade. Нами проанализирована ОВ и ВБП у больных серозной карциномой яичников high-grade и low-grade в зависимости от сроков выполнения циторедуктивной операции. Отмечено, что при выполнении ИЦР у больных серозной карциномой low-grade ОВ и ВБП достоверно ниже, чем при выполнении ПЦР: медиана ПЖ при ПЦР составляет 69,0±30,2 мес, 5-летняя ОВ – 47,8±9,0%, при ИЦР – 40,0±1,1 мес и 27,5±13,5% [$p=0,008$, ОР 1,54, 95% ДИ 1,54 (1,12–3,29)]; медиана ВБП при ПЦР составляет 20,0±1,4 мес, 5-летняя ВБП – 40,5±8,0%, при ИЦР – 15,0±1,0 мес и 9,4±8,9% [$p=0,040$, ОР 1,5, 95% ДИ 1,5 (1,1–3,3)]; табл. 3, 4, рис. 2.

Дальнейшему анализу подверглись больные раком яичников IIIC–IVB стадий, которые имели данные в протоколах операции о наличии остаточной опухоли – 430 (92,1%) из 467 больных, отсутствовали данные у 37 (7,9%) больных. ПЦР выполнены 288 (67,0%) из 430 больных, ИЦР – 142 (33,0%) из 430 больных. У больных раком яичников IIIC–IVB стадий, которым на I этапе выполнена циторедуктивная операция в полном или оптимальном объеме (т.е. без макроскопически определяемой остаточной опухоли или с остаточной опухолью до 1 см), отмечены преимущества в ОВ, медиана ПЖ выше на 38 мес, 5-летняя ОВ на 30,0% выше по сравнению с больными, которым выполнена ПЦР в неоптимальном объеме ($p<0,001$, ОР 2,5, 95% ДИ 1,7–3,8). В группе ИЦР также наблюдались преимущества в ОВ у больных с полным или оптимальным объемом вмешательства, медиана ПЖ выше на 21 мес, 5-летняя ОВ – на 17,0% по сравнению с больными, которым выполнена

Таблица 1. ОВ больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от срока циторедукции
Table 1. OS of patients with ovarian cancer (OC) stages IIIC–IVB depending on the cytoreduction period

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p^*	ОР (95% ДИ)
ПЦР (1)	316	54,5±3,6	70,0±8,0	<0,001(1; 2)	С
ИЦР (2)	151	29,6±4,4	39,0±4,0		

*Здесь и далее в табл. 2, 5, 6 – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение; здесь и далее в табл. 2–6, 9, 10: жирным шрифтом выделены статистически значимые ОР; С – константа, группа, с которой проводится сравнение.

Таблица 2. ВБП больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от срока циторедукции
Table 2. PFS of patients with stage IIIC–IVB OC depending on the cytoreduction period

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p^*	ОР (95% ДИ)
ПЦР (1)	316	28,2±3,2	22,0±2,1	<0,001(1; 2)	С
ИЦР (2)	151	13,8±3,1	15,0±0,7		

Таблица 3. ОВ больных раком яичников IIIC–IVB стадий при серозной карциноме high-grade и low-grade в зависимости от срока циторедукции
Table 3. OS of patients with stage IIIC–IVB OC in high-grade and low-grade serous carcinoma depending on the cytoreduction period

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
Серозная карцинома high-grade					
ПЦР	226	49,6±4,8	63,0±9,1	0,001	С
ИЦР	119	29,3±5,1	38,0±4,4		1,71 (1,25–2,32)
Серозная карцинома low-grade					
ПЦР	48	47,8±9,0	69,0±30,2	0,008	С
ИЦР	12	27,5±13,5	40,0±1,1		1,54 (1,12–3,29)

Таблица 4. ВБП больных раком яичников IIIC–IVB стадий при серозной карциноме high-grade и low-grade в зависимости от срока циторедукции
Table 4. PFS of patients with stage IIIC–IVB OC in high-grade and low-grade serous carcinoma depending on the cytoreduction period

Фактор	n	5-летняя выживаемость,% (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
Серозная карцинома high-grade					
ПЦР	226	20,0±3,8	20,0±1,4	0,010	С
ИЦР	119	14,4±3,6	15,0±0,9		1,7 (1,3–2,3)
Серозная карцинома low-grade					
ПЦР	48	40,5±8,0	20,0±1,4	0,040	С
ИЦР	12	9,4±8,9	15,0±1,0		1,5 (1,1–3,3)

*Уровень значимости для сравнения групп.

ИЦР в неоптимальном объеме ($p<0,001$, ОР 3,3, 95% ДИ 2,2–5,0); табл. 5, 6, рис. 3.

Пациентки, которым выполнена ПЦР в полном и оптимальном объеме, прогрессировали после 1-й линии ХТ достоверно позже. В группе больных с ПЦР в полном и оптимальном объемах ВБП выше (медиана ВБП – 24,0±2,0 мес, 5-летняя ВБП – 43,2±5,9%), чем у больных, которым выполнена первичная неоптимальная циторедукция [медиана ВБП – 16,0±1,3 мес, 5-летняя ВБП – 12,3±3,3% ($p<0,001$; ОР 2,7, 95% ДИ 2,0–3,7)]. В группе больных с ИЦР не отмечалось статистически значимых различий ВБП в зависимости от оптимальности, но

Рис. 1. Выживаемость больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от срока циторедукции.
Fig. 1. Survival of patients with OC stages IIIC–IVB depending on the cytorreduction period.

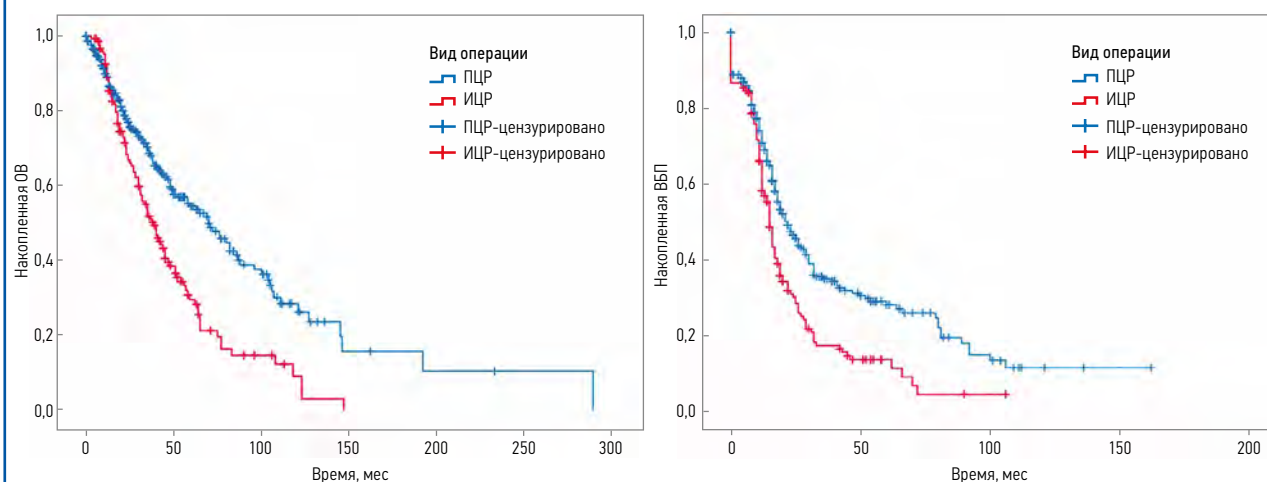


Рис. 2. Выживаемости больных раком яичников IIIC–IVB стадий при серозной карциноме high-grade в зависимости от срока циторедукции.
Fig. 2. Survival rates of stage IIIC–IVB OC patients with high-grade serous carcinoma depending on the cytorreduction period.

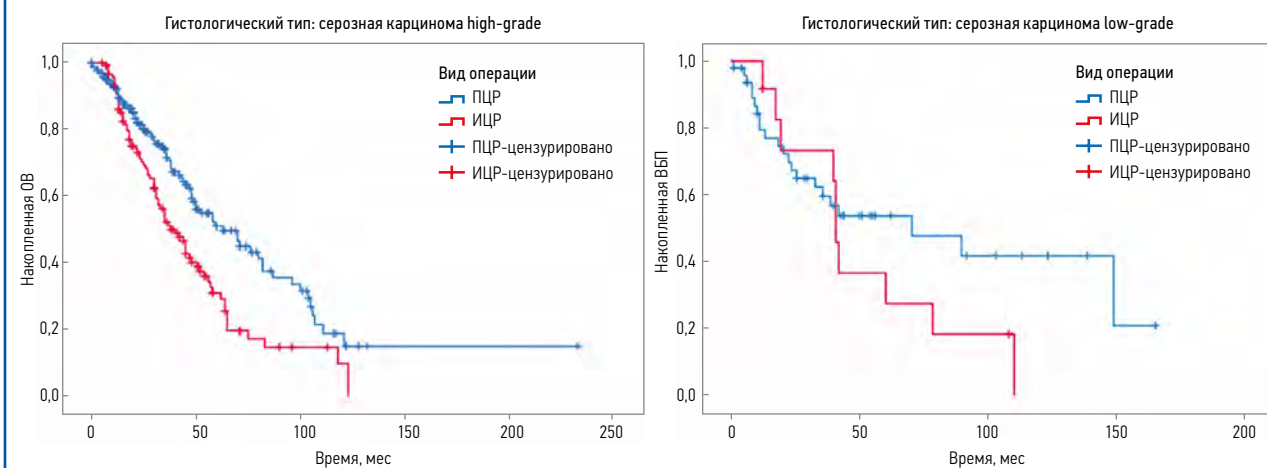


Таблица 5. ОВ больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от срока и оптимальности циторедукции
Table 5. OS of patients with OC stages IIIC–IVB depending on the term and optimality of cytorreduction

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
ПЦР полная и оптимальная (1)	131	70,1±5,5	82,0±18,5	<0,001 (1; 2) <0,001 (1; 4)	С
ПЦР неоптимальная (2)	157	40,1±5,0	44,0±4,8	<0,001 (2; 1) 0,037 (2; 3)	2,5 (1,7–3,8)
ИЦР полная и оптимальная (3)	20	44,2±14,2	56,0±15,4	0,037 (2; 3) 0,027 (3; 4)	1,6 (0,8–3,4)
ИЦР неоптимальная (4)	122	27,2±4,7	35,0±3,4	<0,001 (4; 1) 0,027 (4; 3)	3,3 (2,2–5,0)

Примечание. Здесь и далее в табл. 6: приведены только статистически значимые различия.

Таблица 6. ВБП больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от срока и оптимальности циторедукции
Table 6. PFS of patients with OC stages IIIC–IVB depending on the term and optimality of cytorreduction

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
ПЦР полная и оптимальная (1)	131	43,2±5,9	24,0±2,0	<0,001 (1; 2) <0,001 (1; 4)	С
ПЦР неоптимальная (2)	157	12,3± 3,3	16,0±1,3	<0,001 (2; 1)	2,7 (2,0–3,7)
ИЦР полная и оптимальная (3)	20	36,4±12,0	19,0±3,8	>0,05	1,6 (0,9–3,1)
ИЦР неоптимальная (4)	122	10,2±3,1	15,0±1,3	< 0,001 (4; 1)	2,8 (2,0–3,9)

Рис. 3. Выживаемость больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от срока и оптимальности циторедукции.
Fig. 3. Survival of patients with stage IIIC–IVB OC depending on the timing and optimality of cytoreduction.

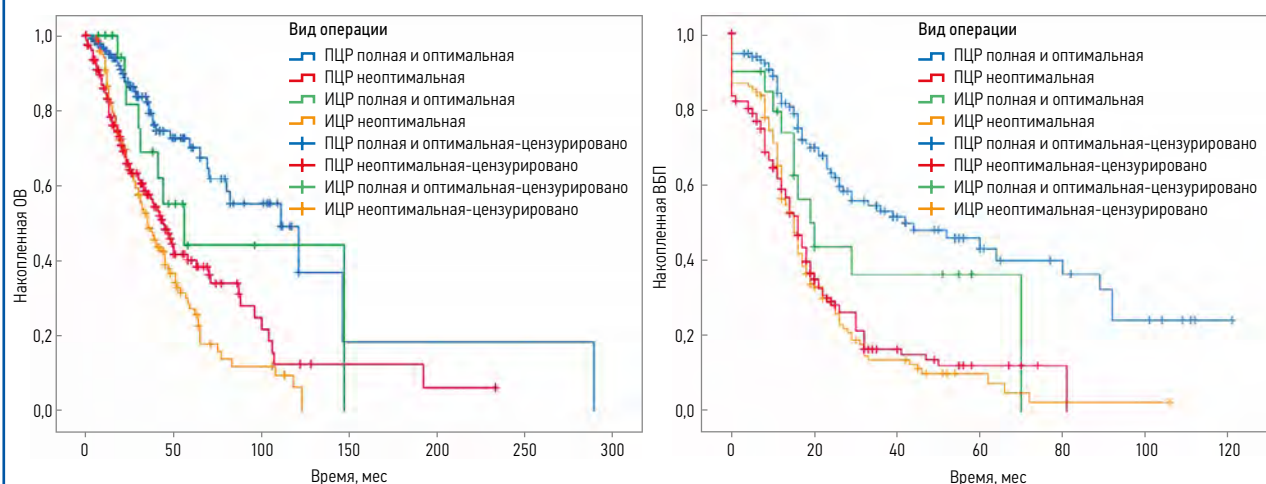


Таблица 7. ОВ больных раком яичников IIIC–IVB стадий группы высокого риска
Table 7. OS of patients with OC stage IIIC–IVB of the high-risk group

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
IV стадия + бев (1)	19	52,8±19,9	62,0±0,0	>0,05 со всеми	С
IV стадия без бев (2)	73	42,0±7,2	45,0±9,4	>0,05 со всеми	1,5 (0,7–2,9)
IIIC неоптимальные ПЦР и ИЦР + бев (3)	47	40,2±13,2	38,0±8,6	>0,05 со всеми	1,2 (0,6–2,6)
IIIC неоптимальные ПЦР и ИЦР без бев (4)	129	34,0±5,2	47,0±4,6	>0,05 со всеми	1,7 (0,9–3,4)

Примечание. Здесь и далее в табл. 8: *статистически значимых различий не обнаружено; бев – бевацизумаб.

Таблица 8. ВБП больных раком яичников IIIC–IVB стадий группы высокого риска
Table 8. PFS of patients with OC stage IIIC–IVB of the high-risk group

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
IV стадия + бев (1)	19	0,0	22,0±5,4	>0,05 со всеми	С
IV стадия без бев (2)	73	14,8±5,4	18,0±1,8	>0,05 со всеми	1,4 (0,7–3,0)
IIIC неоптимальные ПЦР и ИЦР + бев (3)	47	25,2±10,2	21,0±4,2	>0,05 со всеми	1,1 (0,5–2,7)
IIIC неоптимальные ПЦР и ИЦР без бев (4)	129	10,7±4,0	16,0±1,1	>0,05 со всеми	1,7 (0,9–3,4)

наблюдалась тенденция в отношении лучшей ВБП у больных с ИЦР в полном или оптимальном объеме (см. табл. 6, рис. 3).

В табл. 7 и 8 представлены результаты анализа ОВ и ВБП у больных раком яичников IIIC–IVB стадий группы высокого риска – больные с IV стадией, с IIIC стадией, которым выполнена ПЦР в неоптимальном объеме, и все пациенты, которым выполнена ИЦР. Оценивались ОВ и ВБП в группе больных при добавлении бевацизумаба (7,5–15 мг/кг 1 раз в 21 день) к 1-й линии ХТ с последующим введением в монорежиме, всего 22 введения (или до прогрессирования или непереносимой токсичности, если они наступят раньше), и в группе больных, которым бевацизумаб не назначался. Значимых различий в ОВ и ВБП в сравниваемых группах не получено (рис. 4).

Поскольку ПЦР и ИЦР оказывали достоверно значимое влияние на ОВ и ВБП, проведен многофакторный анализ, который показал, что при выполнении ПЦР риск смерти снижался на 50,0% (95% ДИ для ОР 0,4–0,7) по сравнению с больными с ИЦР. У больных с выполненной ПЦР риск прогрессирования снижался на 30,0% (95% ДИ для ОР 0,5–0,8) по сравнению с больными с ИЦР (табл. 9, 10).

Обсуждение

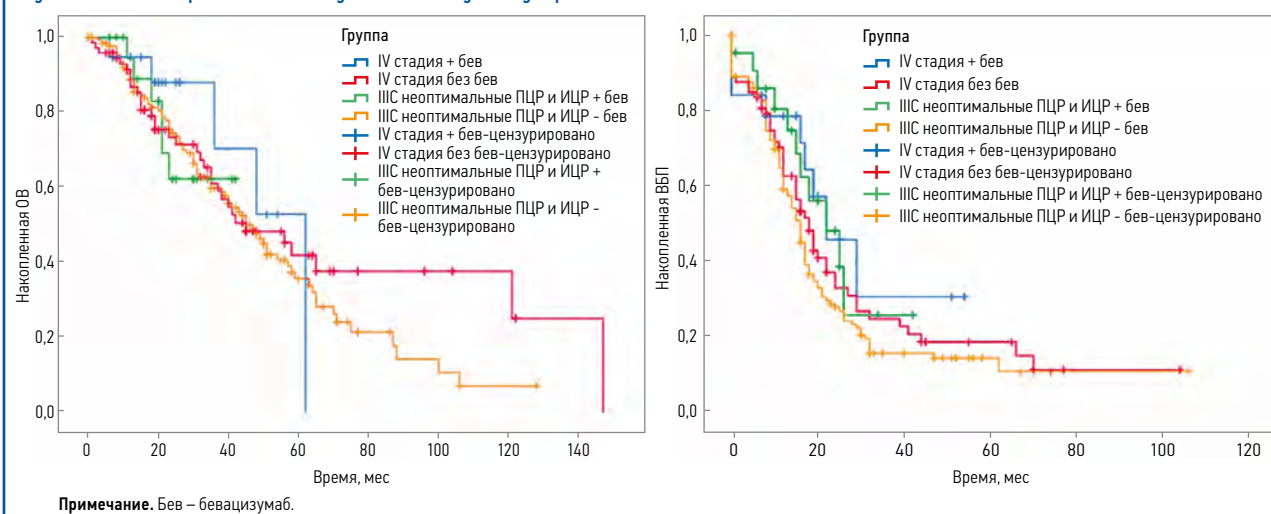
В проведенных трех крупных рандомизированных исследованиях не получено достоверных преимуществ в ОВ и ВБП у больных с ПЦР по сравнению с больными, которым хирургическое лечение проведено после НАХТ [3, 10, 11]. В исследовании A. Fagotti и соавт. медиана ВБП и ПЖ составили 15,0 и 41,0 мес при ПЦР, 14,0 и 43,0 мес при НАХТ соответственно

(ОР 1,05, 95% ДИ 0,77–1,44; $p=0,73$; ОР 1,12, 95% ДИ 0,76–1,65; $p=0,56$) [11]. В исследовании S. Kehoe и соавт. медиана ПЖ составила 22,6 мес при ПЦР по сравнению с 24,1 мес при НАХТ (95% ДИ 0,72–1,05 для ОР 0,87–0,98) [4]. При этом, по данным D. Chi и соавт., медиана ВБП и ПЖ составила 17,0 и 50,0 мес соответственно при обоих методах лечения [3], а по результатам А.С. Тюляндиной медиана ВБП при ПЦР составила 15,6 мес, после ИЦР – 11,5 мес ($p=0,002$; ОР 0,61, 95% ДИ 0,39–0,81); медиана ПЖ – 57,6 мес при ПЦР и 38,0 мес при ИЦР ($p=0,04$; ОР 0,64, 95% ДИ 0,41–0,99) [12].

Тем не менее многие крупные онкологические центры предпочитают начинать лечение с выполнения циторедуктивной операции с максимальным удалением всех макроскопически определяемых опухолевых очагов. В нашей работе достоверные преимущества в ОВ и ВБП отмечены у больных раком яичников IIIC–IVB стадий, которым выполнена ПЦР, по сравнению с больными, которым хирургическое лечение проведено после НАХТ ($p<0,001$; ОР 1,8, 95% ДИ 1,4–2,3 для ОВ; $p<0,001$; ОР 1,6, 95% ДИ 1,3–2,0 для ВБП). Всего у 319 (68,3%) из 467 больных лечение начиналось с ПЦР, у 157 (49,2%) из 319 больных объем операции являлся неоптимальным. Частота ПЦР в полном и оптимальном объеме составила 41,1%, при этом проведение НАХТ не увеличило частоту полных и оптимальных циторедукций (13,5%).

В международных исследованиях EORTC, CHORUS и по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», на долю первичных оптимальных циторедукций пришлось 38,2, 43,1 и 20,4% и интервальных оптимальных – 81,0, 67,7 и 66,7%

Рис. 4. Выживаемость больных раком яичников IIIC–IVB стадий группы высокого риска.
Fig. 4. Survival rate of patients with OC stages IIIC–IVB of high-risk group.



операций соответственно [2, 10, 11]. В наших исследованиях низкий процент полных и оптимальных ИЦР, вероятно, обусловлен тем, что в течение долгого времени врачи нашего региона воспринимали ИЦР как операцию, направленную на удаление первичного очага, ограничиваясь зачастую лапаротомией, экстирпацией матки с придатками, оменэктомией. В последние годы данный подход изменился, при этом максимальные преимущества в ОВ и ВБП имелись у больных с полной и оптимальной ПЦР (медиана ПЖ – $82,0 \pm 18,5$ мес, 5-летняя ОВ – $70,1 \pm 5,5\%$; медиана ВБП – $24,0 \pm 2,0$ мес, 5-летняя ВБП – $43,2 \pm 5,9\%$) по сравнению с больными, которым выполнена неоптимальная ПЦР (медиана ПЖ – $44,0 \pm 4,8$ мес, 5-летняя ОВ – $40,1 \pm 5,0\%$; медиана ВБП – $16,0 \pm 1,3$ мес, 5-летняя ВБП – $12,3 \pm 3,3\%$; $p < 0,001$; ОР 2,5, 95% ДИ 1,7–3,8 для ОВ; $p < 0,001$; ОР 2,7, 95% ДИ 2,0–3,7 для ВБП) и ИЦР в неоптимальном объеме (медиана ПЖ – $35,0 \pm 3,4$ мес, 5-летняя ОВ – $27,2 \pm 4,7\%$; медиана ВБП – $15,0 \pm 1,3$ мес, 5-летняя ВБП – $10,2 \pm 3,1\%$; $p < 0,001$; ОР 3,3, 95% ДИ 2,2–5,0 для ОВ; $p < 0,001$; ОР 2,8, 95% ДИ 2,0–3,9 для ВБП).

В исследованиях EORTC, CHORUS, SCORPION и по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (2006–2017 г.) медиана ПЖ у больных с полной и оптимальной ПЦР составила 29,0, 22,6, 41,0 и 57,6 мес соответственно. В работе D. Chi и соавт. с включением 285 больных раком яичников IIIC–IV стадий число оптимальных циторедукций составило 71,0%, медиана ПЖ больных в данной группе – 71,7 мес [3]. В исследованиях EORTC, CHORUS, SCORPION и по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» медиана ВБП у больных с полной и оптимальной ПЦР составила 12,0, 10,7, 15,0 и 11,5 мес соответственно. В работе D. Chi и соавт. медиана ВБП у больных с оптимальной циторедукцией составила 21,7 мес. В группе полных и оптимальных ИЦР по нашим результатам медиана ПЖ составила $56,0 \pm 15,4$ мес, 5-летняя ОВ – $44,2 \pm 14,2\%$, медиана ВБП – $19,0 \pm 3,8$ мес и 5-летняя ВБП – $36,4 \pm 12,0\%$; в исследованиях EORTC, CHORUS, SCORPION и по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» медиана ПЖ составила 30,0, 24,1, 43,0 и 38,0 мес и медиана ВБП – 12,0, 10,7, 14,0 и 11,5 мес соответственно. В работе D. Chi и соавт. медиана ПЖ составила 42,9 мес, а медиана ВБП – 13,9 мес в аналогичной группе больных. Столь высокие показатели ОВ и ВБП в нашем исследовании, полученные для пациенток с ПЦР, вероятно, обусловлены более тщательным отбором пациентов на ПЦР и более новыми данными, полученными до 2021 г. В целом многофакторный анализ подтвердил, что выполнение ПЦР снижает риск смерти на 50,0% (95% ДИ для ОР 0,4–0,7) и риск прогрессирования – на 30,0% (95% ДИ для ОР 0,5–0,8) по сравнению с ИЦР. Такие же данные продемонстрированы в диссертационной работе А.С. Тюляндиной [3, 12–14].

В наших исследованиях у больных раком яичников IIIC–IVB стадий наблюдалась более высокая эффективность ПЦР

Таблица 9. ОВ больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от сроков циторедукции (многофакторный анализ)
Table 9. OS of patients with stage IIIC–IVB OC depending on the timing of cytoreduction (multivariate analysis)

Фактор	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)
ПЦР	<0,001	0,5 (0,4–0,7)
ИЦР	–	С

Примечание. Здесь и далее в табл. 10: С – константа, группа, с которой проводится сравнение.

Таблица 10. ВБП больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от сроков циторедукции (многофакторный анализ)
Table 10. PFS of patients with OC stages IIIC–IVB depending on cytoreduction terms (multivariate analysis)

Фактор	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)
ПЦР	<0,001	0,7 (0,5–0,8)
ИЦР	–	С

по сравнению с ИЦР. У больных после ПЦР медиана ПЖ выше на 31,0 мес, 5-летняя ОВ – на 24,9% ($p < 0,001$) и медиана ВБП – на 7,0 мес, 5-летняя ВБП – на 14,4% ($p < 0,001$). При этом у больных с ПЦР в неоптимальном объеме достоверно ниже медиана ПЖ на 12,0 мес, чем у больных после НАХТ в полном или оптимальном объеме ($p = 0,037$). У больных раком яичников IIIC–IVB стадий, которым выполнена ПЦР в полном и оптимальном объеме, рецидив случался на 5,0 мес позже, чем после ИЦР в полном или оптимальном объеме ($p < 0,001$). Проведение НАХТ больным серозной карциномой яичников low-grade IIIC–IVB стадий достоверно ухудшает медиану ПЖ на 29,0 мес ($p = 0,008$) и медиану ВБП на 5,0 мес ($p = 0,040$) [10, 15].

Закключение

ОВ пациенток, которым выполнена ПЦР в полном или оптимальном объеме, оказалась достоверно выше, чем у больных с ИЦР в полном или оптимальном объеме. У пациенток с ПЦР отмечены преимущества в ВБП по сравнению с пациентками с ИЦР. Также статистически значимо различались между собой по ВБП группы больных, которым выполнена ПЦР в полном или оптимальном объеме, и группы больных с ПЦР в неоптимальном объеме. У больных группы высокого риска прогрессирования не отмечено достоверных преимуществ от добавления бевацизумаба.

У больных раком яичников IIIC–IVB стадий выполнение НАХТ должно рассматриваться как терапия отчаяния, во всех остальных случаях рекомендовано выполнение ПЦР с максимальным удалением всех проявлений болезни.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. В.Н. Журман – написание, разработка дизайна, сбор и обработка материала; В.М. Нечушкина – редактирование текста, общее руководство; А.В. Масленникова – редактирование текста, общее руководство.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. V.N. Zhurman – writing, design development, collection and

processing of material; V.M. Nechushkina – text editing, general guidance; A.V. Maslennikova – text editing, general guidance.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bercow A, Stewart T, Bregar AJ. Utilization of Primary Cytoreductive Surgery for Advanced-Stage Ovarian Cancer. *JAMA Net Open*. 2024;17(10):2439893. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.39893
- Клинические рекомендации. Рак яичников, рак маточной трубы, первичный рак брюшины. 2020 г. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Под ред. А.Д. Каприн. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/13/1326_kr20C48C56C57MZ.pdf. Ссылка активна на 12.12.2023 [Clinical guidelines. Ovarian cancer, fallopian tube cancer, primary peritoneal cancer. 2020. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. Edited by AD Kaprin. Available at: http://disuria.ru/_ld/13/1326_kr20C48C56C57MZ.pdf. Accessed: 12.12.2023 (in Russian)].
- Chi DS, Musa F, Dao F. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):10–4. DOI:10.1016/j.ygyno.2011.08.014
- Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386:249–57. DOI:10.1016/S0140-6736(14)62223-6
- Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(11):1657–64. DOI:10.1136/ijgc-2020-001640
- Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006;106(9):1933–9. DOI:10.1002/cncr.21845
- Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Покатаев И.А., и др. Критерии отбора больных с высоким шансом достижения оптимальной и полной циторедукции. *Злокачественные опухоли*. 2017;7(4):53–62 [Rumyantsev AA, Tjulandina AS, Pokataev IA, et al. Criteria for selection of patients with high chance of complete or optimal debulking in advanced ovarian cancer. *Malignant Tumours*. 2017;7(4):53–62 (in Russian)].
- Gu H, Zhou R, Ni J, et al. The value of secondary adjuvant chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a case-control study post GOG-0213 trial. *Ovarian Reserve*. 2020;13(1):70.
- Городнова Т.В., Котив Х.Б., Петрик С.В., и др. Циторедуктивные операции при раке яичников: обзор литературы и анализ опыта клиники за тринадцать лет. *Вопросы онкологии*. 2018;3:353–65 [Gorodnova TV, Kotiv KhB, Petrik SV, et al. Tsitoreduktivnye operatsii pri rake iaichnikov: obzor literatury i analiz opyta kliniki za trinaatsat let. *Voprosy onkologii*. 2018;3:353–65 (in Russian)].
- Mueller JJ, Zhou QC, Iasonos A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecol Oncol*. 2016;140(3):436–42. DOI:10.1016/j.ygyno.2016.01.008
- Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): final analysis of perioperative outcome. *Eur J Cancer*. 2016;59:22–33. DOI:10.1016/j.ejca.2016.01.017
- Тюляндина А.С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018 [Tiulandina AS. Klinicheskie i biologicheskie osnovy vybora ratsionalnoi terapii rasprostranennogo raka iaichnikov : dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2018 (in Russian)].
- Максимов С.Я., Соболев И.В., Хаджимба А.С., и др. Циторедуктивные операции в онкогинекологии. *Практическая онкология*. 2016;17(3):184–99 [Maksimov SYa, Sobolev IV, Khadzhimba AS, et al. Tsitoreduktivnye operatsii v onkoginekologii. *Prakticheskaja onkologija*. 2016;17(3):184–99 (in Russian)].
- Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(12):1702–10. DOI:10.1245/s10434-006-9058-0
- Журман В.Н. Оценка эффективности лечения пациенток с раком яичников IIВ–IIIB стадий. *Казанский медицинский журнал*. 2024;105(4):543–50 [Zhurman VN. Evaluation of the treatment effectiveness in patients with stage IIB–IIIB ovarian cancer. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(4):543–50 (in Russian)]. DOI:10.17816/KMJ624991

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU