

Журнал кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ  
для непрерывного последипломного образования

# Современная Онкология

№ 1

том 20, 2018

Тема номера: Клиническая онкология



MEDIAMEDICA

# Современная Онкология

2018, Том 20, №1

**SOVREMENNAYA ONCOLOGIA =  
JOURNAL OF MODERN ONCOLOGY**

2018, Vol. 20, No. 1

Журнал кафедры онкологии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ для непрерывного  
последипломного образования

Журнал включен в перечень рецензируемых  
научных изданий, рекомендованных  
Высшей аттестационной комиссией (2011 г.)

## «Объединённая редакция»

Адрес: 123056, Москва, ул. Юлиуса Фучика, д. 6, стр. 2,

ком. 16, пом. I, эт. 3

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hmp.ru

Сайт: hmp.ru

## Медицинский директор:

Б.А.Филимонов

## Исполнительный директор:

Э.А.Батова

## Научный редактор издания

М.Б.Капелович

## Научные редакторы:

Д.В.Волкова, С.В.Гончаренко,

Е.В.Наумова, Д.А.Катаев

## Арт-директор:

Э.А.Шадзевский

## ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

## Директор:

Т.Л.Скоробогат

E-mail: tatiana@con-med.ru

## Директор по рекламе:

Н.М.Сурова

## Менеджеры по рекламе:

Т.А.Романовская, С.Ю.Шульгина,  
А.С.Барнинова, Е.Д.Кандина, А.С.Спирина

## Менеджер по работе с клиентами:

Н.А.Зуева

E-mail: nelly@con-med.ru

## Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

## Адрес издателя:

119421, Москва, ул. Новаторов, 36/3

## Адрес типографии:

107023, Москва, ул. Электрозаводская, 21

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по  
надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Рег. номер: ПИ №ФС77-63964

Общий тираж 5 тыс. экз.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,  
должны быть ознакомлены с инструкциями для  
авторов и публичным авторским договором.  
Информация на сайте www.hmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая  
может не совпадать с мнением редакции журнала.

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

Все права защищены. 2018 г.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Поддубная И.В. (Москва)

Академик РАН, профессор,  
д.м.н.

## EDITOR-IN-CHIEF

Irina V.Poddubnaya, prof.  
(Moscow, Russia)

## ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Комарова Л.Е. (Москва)

Профессор, д.м.н.

## EXECUTIVE SECRETARIES

Lyudmila E.Komarova, prof.  
(Moscow, Russia)

Подвызников С.О. (Москва)

Профессор, д.м.н.

Sergey O.Podvyaznikov, prof.  
(Moscow, Russia)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Горбунова В.А. (Москва)

Профессор, д.м.н.

## EDITORIAL BOARD

Vera A.Gorbunova, prof.  
(Moscow, Russia)

Важенин А.В. (Челябинск)

Академик РАН, профессор,  
д.м.н.

Andrey V.Vazhenin, prof.  
(Chelyabinsk, Russia)

Дворниченко В.В. (Иркутск)

Профессор, д.м.н.

Viktoriya V.Dvornichenko, prof.  
(Irkutsk, Russia)

Жордания К.И. (Москва)

Профессор, д.м.н.

Kirill I.Zhordaniya, prof.  
(Moscow, Russia)

Кадагидзе З.Г. (Москва)

Профессор, д.м.н.

Zaira G.Kadagidze, prof.  
(Moscow, Russia)

Лазарев А.Ф. (Барнаул)

Профессор, д.м.н.

Aleksandr F.Lazarev, prof.  
(Barnaul, Russia)

Моисеенко В.М. (Санкт-Петербург)

Профессор, д.м.н.

Vladimir M.Moiseyenko, prof.  
(St.-Petersburg, Russia)

Переводчикова Н.И. (Москва)

Профессор, д.м.н.

Nataliya I.Perevodchikova, prof.  
(Moscow, Russia)

Поляков В.Г. (Москва)

Академик РАН, профессор,  
д.м.н.

Vladimir G.Polyakov, prof.  
(Moscow, Russia)

Хасанов Р.Ш. (Казань)

Чл.-кор. РАН, профессор,  
д.м.н.

Rustem Sh.Khasanov, prof.  
(Kazan, Russia)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Давыдов М.И. (Москва)

Академик РАН, профессор,  
д.м.н.

Mikhail I.Davydov, prof.  
(Moscow, Russia)

Алиев М.Д. (Москва)

Академик РАН, профессор,  
д.м.н.

Mamed Dz.Aliev, prof.  
(Moscow, Russia)

Ван де Вельде К. (Лейден, Нидерланды)

Профессор, д.м.н.

Cornelis J.H. van de Velde, prof.  
(Leiden, Netherlands)

Гарин А.М. (Москва)

Академик РАЕН, профессор,  
д.м.н.

Avgust M.Garin, prof.  
(Moscow, Russia)

Диль В. (Берлин, Германия)

Профессор, д.м.н.

Volker Diehl, prof.  
(Berlin, Germany)

Драйлинг М. (Мюнхен, Германия)

Профессор, д.м.н.

Martin H.Dreyling, prof.  
(Munich, Germany)

Кавалли Ф. (Беллинзона, Швейцария)

Профессор, д.м.н.

Franco Cavalli, prof.  
(Bellinzona, Switzerland)

Куфье Б. (Лион, Франция)

Профессор, д.м.н.

Bertrand Coiffier, prof.  
(Lyon, France)

Кушлинский Н.Е. (Москва)

Чл.-кор. РАН, профессор,  
д.м.н.

Nikolay E.Kushlinsky, prof.  
(Moscow, Russia)

Личиницер М.Р. (Москва)

Академик РАН, профессор,  
д.м.н.

Mikhail R.Lichinitser, prof.  
(Moscow, Russia)

Лломбарт А. (Валенсия, Испания)

Профессор, д.м.н.

Antonio Llobart, prof.  
(Valencia, Spain)

Тюляндин С.А. (Москва)

Профессор, д.м.н.

Sergey A.Tjulandin, prof.  
(Moscow, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ**

**Роль циторедуктивных операций в лечении распространенного рака яичников (обзор литературы)**  
Р.К.Танделов, В.Ю.Сельчук, К.Ю.Морхов, В.М.Нечушкина, В.В.Кузнецов

5

**Нозологическая структура больных онкогематологического отделения ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логовинова» за 2016 г.**

А.В.Пивник, Г.А.Дудина, А.А.Петренко, М.В.Туманова, Н.И.Стуклов, Р.А.Лейгтон, Л.И.Никерова, М.Г.Дубницкая, О.В.Мухин, Н.В.Кремнева, В.С.Федорова

11

**Клиническая значимость достижения МОБ-негативности у больных хроническим лимфолейкозом**

Ю.В.Миролюбова, Е.А.Стадник

17

**Вирус Эпштейна–Барр у детей, больных классической лимфомой Ходжкина**

И.В.Ботезату, Т.Т.Валиев, Т.Е.Душенькина, К.В.Смирнова, Р.С.Равшанова, Д.М.Максимович, А.В.Ликтенштейн, В.Э.Гурцевич, А.В.Попа, Н.Б.Сенюта

23

**Применение низкомолекулярного гепарина Эниксум® в профилактике и лечении тромбозов в онкологии**

О.В.Сомонова, А.Л.Елизарова, И.И.Матвеева

29

**Терапия рамуцирумабом при раке желудка поздних стадий: обсуждение клинических случаев**

Р.В.Орлова, Л.Г.Жукова, И.П.Ганьшина, Д.Ю.Юкальчук, Д.М.Пономаренко, Н.П.Беляк, О.О.Гордеева, С.П.Эрдниев, А.А.Минасян, А.А.Дашкова, Э.Р.Сопия, Е.А.Шолохова, А.Б.Гурочкин

35

**Дерматомиозит и полимиозит у больных раком молочной железы: клинические случаи**

И.П.Ганьшина, Л.Г.Жукова, Э.З.Бурневич, О.О.Гордеева, О.Е.Кондратьева

42

**Клинические случаи лечения пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком**

В.В.Петкау, О.А.Гладков, П.Н.Филатов, М.В.Райгородский, А.А.Тарханов, А.В.Климушкин, Л.Ю.Никитина

46

**Предоперационная химиолучевая терапия в комплексном лечении больных местно-распространенным раком грудного отдела пищевода**

М.С.Шогенов, М.М.Давыдов, А.К.Аллахвердиев, А.К.Чекини, А.А.Филатов, П.И.Ахмедов, М.В.Серебрянская, А.А.Королева, И.А.Дадыев, Е.И.Чичиков, В.А.Григоренко, Н.А.Козлов, П.Б.Назлийев, О.А.Малихова, А.А.Трякин

50

**Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на депрессивную симптоматику, интенсивность боли и качество жизни после хирургического лечения рака молочной железы**

И.А.Волчегорский, А.В.Важенин, М.С.Зюзина

54

**Индукцированная таксанами периферическая нейропатия: механизм развития и фармакогенетические факторы**

Л.В.Шестакова, Д.А.Сычев, И.В.Поддубная

60

**Клинико-экономическое исследование применения лекарственного средства иксабепилон в монотерапии местно-распространенного и метастатического рака молочной железы при резистентности к предшествующей терапии антрациклинами, таксанами и капецитабином**

А.С.Колбин, А.А.Мосикян, Ю.Е.Балькина, М.А.Проскурин

64

**CLINICAL ONCOLOGY**

**The role of cytoreduction surgery in advanced ovarian cancer (review)**

R.K.Tandelov, V.Yu.Sel'chuk, K.Yu.Morkhov, V.M.Nechushkina, V.V.Kuznetsov

Review

**Nosological structure of patients in oncohematology department at the Loginov Moscow Clinical Scientific Center for 2016 year**

A.V.Pivnik, G.A.Dudina, A.A.Petrenko, M.V.Tumanova, N.I.Stuklov, R.A.Leyghton, L.I.Nikerova, M.G.Dubnitskaya, O.V.Mukhin, N.V.Kremneva, V.S.Fedorova

Original article

**Clinical significance of the achievement of MRD-negativity in patients with chronic lymphocytic leukemia**

Yu.V.Mirolyubova, E.A.Stadnik

Review

**Epstein–Barr virus in children with classical Hodgkin's lymphoma**

I.V.Botezatu, T.T.Valiev, T.E.Dushenkina, K.V.Smirnova, R.S.Ramshanova, D.M.Maksimovich, A.V.Likhtenstein, V.E.Gurtsevich, A.V.Popa, N.B.Senyuta

Original article

**The use of low molecular weight heparin Enixum® in the prevention and treatment of thrombosis in oncology**

O.V.Somonova, A.L.Elizarova, I.I.Matveeva

Original article

**Ramucirumab therapy in patients with advanced gastric cancer: discussion of a case series**

R.V.Orlova, L.G.Zhukova, I.P.Ganshina, D.Yu.Yukalchuk, D.M.Ponomarenko, N.P.Beliak, O.O.Gordeeva, S.P.Erdniev, A.A.Minyan, A.A.Dashkova, E.R.Sopiya, E.A.Sholokhova, A.B.Gurochkin

Case reports

**Dermatomyositis and polymyositis in breast cancer patients: a case reports**

I.P.Ganshina, L.G.Zhukova, E.Z.Burnevitch, O.O.Gordeeva, O.E.Kondratieva

Case reports

**Clinical cases of treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma**

V.V.Petkau, O.A.Gladkov, P.N.Filatov, M.V.Raigorodskii, A.A.Tarkhanov, A.V.Klimushkin, L.Yu.Nikitina

Case reports

**Pre-operative chemoradiation therapy in complex treatment of patients with locally advanced tumors of the thoracic esophagus**

M.S.Shogenov, M.M.Davydov, A.K.Allakhverdiyev, A.K.Chekini, A.A.Filatov, P.I.Akhmedov, M.V.Serebryanskaya, A.A.Korolyeva, I.A.Dadyev, E.I.Chichikov, V.A.Grigorenko, N.A.Kozlov, P.B.Nazliyev, O.A.Malikhova, A.A.Tryakin

Original article

**The effect of derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acids on depressive symptoms, pain intensity and quality of life after surgical treatment of breast cancer**

I.A.Volchegorskii, A.V.Vazhenin, M.S.Zyuzina

Original article

**Taxanes induced peripheral neuropathy: mechanism of development and pharmacogenetic factors**

L.V.Shestakova, D.A.Sychev, I.V.Poddubnaya

Review

**Cost-effectiveness analysis of ixabepilone use in monotherapy in patients with locally advanced and metastatic breast cancer resistant to treatment with anthracyclines, taxanes and capecitabine**

A.S.Kolbin, A.A.Mosikyan, Y.E.Balykina, M.A.Proskurin

Original article

# Роль циторедуктивных операций в лечении распространенного рака яичников (обзор литературы)

Р.К.Танделов<sup>✉1,2</sup>, В.Ю.Сельчук<sup>1,2</sup>, К.Ю.Морхов<sup>2</sup>, В.М.Нечушкина<sup>2,3</sup>, В.В.Кузнецов<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉romanyh@yandex.ru

Представлен обзор исследований, посвященных сравнению эффективности первичных и промежуточных циторедуктивных операций при распространенном раке яичников. По данным метаанализов и ретроспективных исследований, наилучшие результаты лечения отмечаются при выполнении операции на I этапе лечения при условии полного удаления визуально определяемой опухоли. Если остаточная опухоль более 1 см, то первичная циторедукция не дает увеличения выживаемости. Данные рандомизированных исследований не подтвердили преимущества первичных циторедуктивных операций.

**Ключевые слова:** рак яичников, циторедуктивные операции, первичная циторедукция, промежуточная циторедукция, оптимальная циторедукция, полная циторедукция, остаточная опухоль, неoadъювантная химиотерапия.

**Для цитирования:** Танделов Р.К., Сельчук В.Ю., Морхов К.Ю. и др. Роль циторедуктивных операций в лечении распространенного рака яичников (обзор литературы). Современная Онкология. 2018; 20 (1): 5–10.

## Review

### The role of cytoreduction surgery in advanced ovarian cancer (review)

R.K.Tandelov<sup>✉1,2</sup>, V.Yu.Sel'chuk<sup>1,2</sup>, K.Yu.Morkhov<sup>2</sup>, V.M.Nechushkina<sup>2,3</sup>, V.V.Kuznetsov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

<sup>2</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

<sup>3</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉romanyh@yandex.ru

## Abstract

The published results of primary and interval debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer are discussed. According to meta-analyses and retrospective studies primary cytoreduction without macroscopic residual tumor has the best results. If the size of the largest residual tumor is more than 1 cm, primary debulking provides no benefit. Published randomized trials didn't prove benefits of primary debulking surgery.

**Key words:** ovarian cancer, cytoreductive surgery, primary debulking surgery, interval debulking surgery, optimal cytoreduction, residual disease, neoadjuvant chemotherapy.

**For citation:** Tandelov R.K., Sel'chuk V.Yu., Morkhov K.Yu. et al. The role of cytoreduction surgery in advanced ovarian cancer (review). Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 5–10.

Рак яичников (РЯ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. В 2013 г. в России в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями и смертности от них РЯ занимал 8-е (4,6%) и 7-е (5,7%) места соответственно. С 2008 по 2013 г. заболеваемость РЯ в России практически не изменилась (10,8 и 10,9 на 100 тыс. женщин соответственно). Смертность за аналогичный период времени снизилась с 5,7 до 5,5 на 100 тыс. женщин. В 2013 г. среди впервые выявленных больных РЯ преобладали больные с III–IV стадиями заболевания (61,4%). Обращает на себя внимание высокая летальность на 1-м году после установления диагноза, которая в 2013 г. составила 23,7% [1].

Основными методами лечения РЯ остаются хирургический и лекарственный. Последовательность применения

этих методов у больных распространенным РЯ (III–IV стадий) длительное время остается предметом оживленных дискуссий. К настоящему времени сформировались две основные точки зрения на тактику лечения этих больных. Сторонники агрессивной хирургии полагают, что по возможности всем пациенткам на I этапе необходимо выполнять циторедуктивную операцию (первичная циторедукция) с последующим проведением химиотерапии. Оппоненты считают необходимым начинать лечение с неoadъювантной (индукционной) химиотерапии с последующей циторедуктивной операцией (промежуточная циторедукция) и дальнейшей химиотерапией. Сторонники этой точки зрения указывают на то, что неoadъювантная химиотерапия уменьшает размеры первичных и метастатических опухолей, повышает частоту оптимальных циторедукций,

уменьшает кровопотерю и частоту осложнений, сокращает сроки госпитализации пациенток. Кроме того, такой подход позволяет выявить группу пациенток с платинорефрактерными опухолями, крайне неблагоприятную в прогностическом отношении [2].

Понимание определяющего влияния очередности и оптимальности выполнения циторедуктивных операций на выживаемость больных распространенным РЯ, раком маточных труб (РМТ) и первичным раком брюшины (ПРБ) постепенно формировалось в работах последних десятилетий. Одним из первых к этому вопросу обратился известный гинеколог J.Meigs, в 1934 г. предложивший удалять максимально возможный объем опухоли у больных распространенным РЯ в качестве способа повышения эффективности последующей лучевой терапии [3]. Поворотным моментом, кардинально изменившим научные представления о роли циторедуктивных операций в лечении больных РЯ, стали результаты опубликованного в 1975 г. исследования C.Griffiths. Целью данной работы было выявление независимых прогностических факторов, определяющих выживаемость больных РЯ. Анализ результатов лечения 102 больных РЯ II–III стадий показал, что наиболее значимыми прогностическими факторами являются гистологический тип и размер остаточной опухоли (наибольшей опухоли, оставшейся после циторедуктивной операции). Продолжительность жизни пациенток с остаточной опухолью более 1,5 см в диаметре во всех случаях оказывалась значимо ниже, чем у пациенток с меньшей остаточной опухолью. Кроме того, при остаточной опухоли 1,5 см и менее продолжительность жизни пациенток оказалась обратно пропорциональной ее размеру. Также было показано, что удаление части опухолевых масс при размере остаточной опухоли более 1,5 см не увеличивает продолжительность жизни пациенток. На основании полученных данных был сделан вывод, сохраняющий свою актуальность по сей день: максимальная эффективность циторедуктивных операций достигается при полном и безопасном удалении всех визуально определяемых опухолей [4].

В исследованиях последующих десятилетий было многократно продемонстрировано, что основным независимым фактором, определяющим прогноз больных РЯ, является размер наибольшей остаточной опухоли после циторедуктивной операции, т.е. оптимальность циторедукции [5]. Представления о том, какой размер остаточной опухоли считать оптимальным, менялись по мере публикации результатов новых исследований. В 1970-х годах оптимальным считался размер остаточной опухоли 2 см и менее. В следующем десятилетии в качестве оптимального принимался установленный в исследовании GOG 47 (Gynecologic Oncology Group) размер остаточной опухоли менее 3 см [6]. Завершенное в 1991 г. исследование GOG 97 в качестве оптимальной определило остаточную опухоль 1 см и менее [7]. Данный вопрос продолжает оставаться предметом дискуссий, но общепринятыми в настоящее время являются критерии GOG, согласно которым оптимальным считается такое циторедуктивное вмешательство, при котором после операции размер отдельных остаточных опухолей не превышает 1 см. При этом наилучшим вариантом оптимальной циторедукции является полная циторедукция, подразумевающая отсутствие визуально определяемой остаточной опухоли. Если размер хотя бы одного из оставшихся опухолевых узлов превышает 1 см, циторедукция считается неоптимальной (или субоптимальной), что является крайне неблагоприятным прогностическим фактором [8].

Тем не менее значение оптимальности циторедуктивной операции как независимого фактора прогноза у больных РЯ оспаривалось рядом авторов. Выдвигались предположения, что более высокая выживаемость пациенток после оптимальной циторедукции достигается благодаря исходно меньшей опухолевой массе, т.е. является следствием либо меньшего распространения опухоли, либо ее менее агрессивных биологических свойств [8].

В поисках ответа на этот вопрос W.Hoskins и соавт. проанализировали результаты исследования GOG 52, в кото-

ром оценивалось влияние полноты первичной циторедукции на выживаемость у больных РЯ III стадии. Основным критерием включения в исследование был размер остаточной опухоли 1 см и менее после первичной циторедукции. Пациентки были разделены на 2 группы. В 1-й группе оптимальность циторедукции была обусловлена исходно минимальным опухолевым поражением верхнего этажа брюшной полости, во 2-й – достигалась собственно циторедукцией. Медиана продолжительности жизни (МПЖ) в 1 и 2-й группах составила 50 и 30 мес соответственно, на основании чего был сделан вывод, что выполнение первичной циторедукции в оптимальном объеме неспособно уравнивать шансы пациенток, обеспечив им одинаковую выживаемость независимо от исходного объема опухоли. Тем не менее авторы подчеркнули, что предполагаемые агрессивные биологические свойства опухоли не должны служить основанием для отказа от выполнения операции в оптимальном объеме, когда это возможно [9]. В дальнейшем результаты этого исследования были поставлены под сомнение, так как существенное различие в выживаемости между 2 группами пациенток могло объясняться разной долей пациенток с полной циторедукцией. В 1-ю группу были включены пациентки с микроскопическим поражением верхнего этажа брюшной полости или опухолями менее 1 см в диаметре (IIA и IIIB стадии по классификации FIGO 2010 г.), в то время как во 2-ю группу вошли пациентки с макроскопическим определяемыми опухолями более 1 см (IIIB и IIIC стадии). Очевидно, что полная циторедукция в 1-й группе пациенток представляется более достижимой, чем во 2-й, что подтверждается данными самого исследования: частота выполнения полной циторедукции в 1 и 2-й группах составила 41 и 17% соответственно. Гипотеза о различных биологических свойствах опухолей не нашла своего подтверждения: при генетическом исследовании каких-либо различий у пациенток с оптимальной и неоптимальной циторедукцией не найдено [8, 10].

Значимое влияние размера остаточной опухоли (т.е. оптимальности выполнения циторедуктивных операций) на прогноз больных РЯ, РМТ и ПРБ IIIC стадии было показано в опубликованном в 2006 г. исследовании коллектива авторов из Мемориального онкологического центра Слоуна и Кеттеринга (MSKCC). В этом исследовании были проанализированы результаты лечения 456 пациенток. В группе больных, которым была выполнена полная циторедукция, МПЖ составила 106 мес, при остаточной опухоли размером до 0,5 см МПЖ составила 66 мес, 0,6–1,0 см – 48 мес, 1,1–2,0 см – 33 мес и более 2,0 см – 34 мес соответственно [8].

Интересные закономерности были выявлены в метаанализах, проведенных R.Bristow и соавт. В 2002 г. был опубликован метаанализ 53 исследований, включавших в себя 81 группу пациенток общей численностью 6885 человек, в них изучалась эффективность первичных циторедуктивных операций при распространенном РЯ. Было установлено, что частота оптимальной циторедукции является основным прогностическим фактором, определяющим продолжительность жизни больных. Увеличение доли пациенток, которым выполнена оптимальная циторедукция, на 10% увеличивает МПЖ на 5,5% [11]. Опубликованный в 2006 г. метаанализ включал в себя 22 группы пациенток общей численностью 835 человек и был посвящен изучению эффективности промежуточных циторедуктивных операций у больных РЯ III–IV стадий. В нем было показано, что аналогичное (на 10%) увеличение доли пациенток с оптимальной промежуточной циторедукцией увеличивает МПЖ на 1,9 мес, а каждый курс неoadьювантной химиотерапии после 3-го снижает МПЖ на 4,1 мес. Начало лечения с химиотерапии ассоциировалось с более низкой общей выживаемостью [12].

В настоящее время выдвинуто несколько предположений, объясняющих значимое влияние полноты циторедукции на выживаемость больных РЯ, РМТ и ПРБ.

1. Скорость роста опухолевых узлов на определенном этапе превышает скорость образования в них новых кровеносных сосудов, в результате в опухолях появляются участки

некроза и гипоксии. Находящиеся в условиях гипоксии опухолевые клетки в силу низкой митотической активности и удаленности от кровеносного русла оказываются малодоступными и малочувствительными к действию химиопрепаратов. Оптимальное удаление опухолевых масс создает условия для улучшения кровоснабжения и активного включения этих клеток в процесс деления, делая их более чувствительными к проводимой в последующем химиотерапии [11].

2. Иное объяснение можно получить, применяя к РЯ модель опухолевого роста Skipper–Schabel–Wilcox, согласно которой при назначении определенного цитостатического режима фракция клеточной гибели (cell-kill) экспоненциально растущих опухолей, характеризующихся однородной чувствительностью к цитостатикам, всегда постоянна (log-kill), независимо от первоначального объема клеточной популяции. Если каждый курс химиотерапии уничтожает 90% опухолевых клеток, уменьшая их количество на 1 порядок («one-log kill»), то, следуя этой математической логике, излечение достигается, если после лечения не остается опухолевых клеток. Очевидно, что вероятность достижения такого результата определяется исходным количеством опухолевых клеток, т.е. размером опухоли до начала химиотерапии [13, 14].
3. В соответствии с моделью опухолевого роста Goldie–Coldman шансы на излечение злокачественной опухоли с помощью химиотерапии зависят от частоты спонтанных мутаций в злокачественных клетках, вызывающих появление резистентных клонов. Частота таких мутаций, в свою очередь, определяется количеством опухолевых клеток до начала лечения. Исходя из этого логично предположить, что выполнение оптимальной первичной циторедукции обеспечивает удаление подавляющей части популяции опухолевых клеток до начала химиотерапии, тем самым уменьшая ее генетическое разнообразие и снижая вероятность мутаций, приводящих к лекарственной устойчивости [15].
4. Согласно модели опухолевого роста Norton–Simon, основанной на кинетике Гомпертца, при большом размере опухоли (фаза плато) ее рост замедляется, и опухоль становится резистентной к цитостатикам. При уменьшении размера опухоли ее рост возобновляется, и она быстро достигает прежнего объема, что предполагает большую чувствительность микрометастазов к химиотерапии и, соответственно, большую эффективность последней при использовании в адьювантном режиме. Таким образом, можно предположить, что выполнение циторедукции при достижении определенного порогового (оптимального) размера остаточной опухоли создает условия для максимальной реализации эффекта химиотерапии. Также в рамках этой теории можно объяснить, почему в случае неоптимальной циторедукции размер остаточной опухоли не оказывает влияния на продолжительность жизни больных [16].
5. Выполнение оптимальной циторедукции на I этапе лечения приводит к уменьшению или устранению симптомов, вызванных сдавлением опухолью органов брюшной полости, и уменьшению продукции асцитической жидкости. В результате у пациенток улучшаются питание, качество жизни, восстанавливается иммунитет и повышается переносимость дальнейшего лечения [17].

Имея представление о теоретической обоснованности агрессивных первичных циторедуктивных вмешательств, необходимо оценить их практическую осуществимость, эффективность и безопасность для пациенток.

Для РЯ, РМТ и ПРБ помимо лимфогенного и гематогенного характерно раннее массивное имплантационное метастазирование по брюшине, что обуславливает своеобразие хирургического подхода к лечению этих новообразований. Для большинства злокачественных опухолей органов брюшной полости диссеминация по брюшине – признак бесперспективности и нецелесообразности попыток хирургического лечения, а интраоперационное ее выявление – основание для завершения операции или ограничения ее объема симптоматическим вмешательством.

РЯ, а также РМТ и ПРБ, с точки зрения хирурга-онколога, заметно отличаются от других злокачественных опухолей брюшной полости по характеру распространения. Для РЯ, РМТ и ПРБ характерна диссеминация по брюшине, при которой растущие на ней опухолевые узлы в большинстве случаев не прорастают в подлежащие ткани и органы. Это позволяет хирургу отделять даже крупные и многочисленные опухоли вместе с брюшиной, не нанося значительной травмы покрываемым ею органам. Удаление массивно пораженного опухолью большого сальника с кажущимся вращением в поперечную ободочную кишку при осторожной острой диссекции зачастую не требует резекции кишки, сопровождаясь только повреждением ее серозного покрова (но требует от хирурга технического мастерства и терпения).

В 2009 г. хирурги MSKCC опубликовали данные об изменении подхода к выполнению первичных циторедуктивных операций. В основе нового подхода было выполнение расширенных операций на органах верхней половины брюшной полости с целью максимальной циторедукции. В анализ были включены 378 больных РЯ, РМТ и ПРБ III–IV стадий. В 1-й группе (n=116) выполнялись стандартные вмешательства. Во 2-й группе (n=210) 38% пациенток потребовались расширенные операции на органах верхней половины брюшной полости. В результате частота полных циторедукций повысилась с 11% в 1-й группе до 27% – во 2-й, оптимальных циторедукций – с 46 до 80% соответственно. Осложнения чаще встречались во 2-й группе, смертность была одинаковой – 0,6 и 1,0% соответственно. МПЖ в 1 и 2-й группе составила 43 и 54 мес, 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 14 и 31%, 5-летняя общая выживаемость – 35 и 47% соответственно [18].

Полученные в исследованиях MSKCC данные убедительно продемонстрировали необходимость выполнения циторедуктивных операций большим РЯ, РМТ и ПРБ на I этапе лечения в максимально полном объеме. Но данные исследования не были рандомизированными и не имели достоверности уровня А, поэтому дискуссии о месте хирургии в лечении этих злокачественных опухолей продолжились. Дать исчерпывающий ответ на данный вопрос могло только проведение крупных многоцентровых рандомизированных исследований.

В 2010 г. были опубликованы результаты первого такого исследования – EORTC 55971. Авторы исследования сравнили общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частоту осложнений после первичных и промежуточных циторедуктивных операций у больных РЯ, РМТ, ПРБ III–IV стадий. На базе 59 онкологических центров были отобраны 670 пациенток с гистологически или цитологически верифицированным диагнозом, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 336 больных, которых на I этапе оперировали с последующим проведением 6 курсов и более химиотерапии. Во 2-й группе, которую составили 334 пациентки, на I этапе проводили 3 курса химиотерапии, затем выполняли промежуточную циторедуктивную операцию, после чего продолжали химиотерапию до 6 курсов и более. МПЖ больных 1-й группы составила 29 мес, 2-й – 30 мес. Медиана времени до прогрессирования в обеих группах составила 12 мес. Частота оптимальных циторедукций в 1-й группе оказалась 41,6%, во 2-й – 80,6%, послеоперационная летальность – 2,5 и 0,7% соответственно. Осложнения чаще встречались в 1-й группе, чем во 2-й: кровотечения 3–4-й степени – в 7,4 и 4,1%, инфекционные осложнения 3–4-й степени – в 8,1 и 1,7%, тромбозы и эмболии – в 2,6 и 0% случаев соответственно. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования были одинаковыми в обеих группах. На основании полученных данных авторами исследования был сделан вывод о равной эффективности первичных и промежуточных циторедуктивных операций при большей безопасности последних [19]. Опубликованные результаты исследования подверглись обоснованной критике: оппоненты указывали на низкие показатели выживаемости, низкую общую частоту оптимальных циторедукций и значительные различия между исследовательскими центрами по частоте выполнения оптимальных циторедукций [20, 21].

Своего рода ответом на это исследование стали результаты опубликованного в 2012 г. ретроспективного исследования онкогинекологов MSKCC. В исследование были включены больные РЯ, РМТ и ПРБ III–IV стадий, получавшие лечение с 1998 по 2006 г. Включение осуществлялось по критериям исследования EORTC 55971 за аналогичный период времени. Из 316 включенных пациенток 285 (90%) были прооперированы на I этапе, у 31 (10%) лечение начато с химиотерапии. МПЖ в 1-й группе составила 50 мес, во 2-й – 37 мес, медиана времени до прогрессирования – 17 и 13 мес соответственно. Частота первичных оптимальных циторедукций в исследованиях MSKCC составила 71%, в исследовании EORTC 55971 – 41,6%, летальность – 0,7 и 2,5% соответственно. Сравнение результатов лечения пациенток, включенных в исследование по одинаковым критериям, показало убедительное преимущество агрессивной тактики хирургов MSKCC по всем сравниваемым параметрам и наглядно показало, какой весомый вклад в успех лечения больных РЯ, РМТ и ПРБ вносит фактор хирурга. Кроме того, в исследовании MSKCC была вновь убедительно показана зависимость результатов лечения от размеров остаточной опухоли [20].

Очень схожим с исследованием EORTC 55971 – как по дизайну, так и по результатам – оказалось многоцентровое рандомизированное исследование CHORUS, результаты которого были опубликованы в 2015 г. Из 550 включенных в исследование пациенток у 276 лечение было начато с операции, у 274 – с химиотерапии. МПЖ в 1 и 2-й группах составила 22 и 24 мес, медиана времени до прогрессирования – 10 и 12 мес, смертность – 6 и менее 1% соответственно. Осложнения 3–4-й степени также чаще встречались в группе пациенток, которым была выполнена первичная циторедукция, – 24 и 14% соответственно. Частота оптимальных циторедукций в 1-й группе составила 41%, во второй – 73%

[22]. Выводы исследования и последующая их критика оказались аналогичны таковым исследования EORTC 55971, в очередной раз оживив дискуссию о роли фактора хирурга в лечении РЯ.

Таким образом, высокая эффективность первичных циторедуктивных вмешательств продемонстрирована только в нерандомизированных исследованиях. Завершенные на сегодняшний день рандомизированные исследования (EORTC 55971 и CHORUS) не подтвердили этого, однако принцип агрессивного хирургического подхода в лечении РЯ, РМТ и ПРБ нашел свое отражение в руководствах Национальной онкологической сети США (NCCN), Европейского общества клинической онкологии (ESMO) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), рекомендуя выполнение на I этапе лечения максимально полной циторедуктивной операции.

Циторедуктивные операции приносят больным пользу не фактом своего выполнения, а только при условии достижения вполне определенного (порогового) размера остаточной опухоли, который выступает единственным объективным критерием их эффективности.

При выполнении хирургического вмешательства решающее значение приобретает квалификация хирурга (фактор хирурга), основной целью которого должно быть максимальное (а по возможности полное) удаление всех визуально определяемых опухолевых узлов.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

#### Информация о спонсорстве

Спонсоры отсутствуют.

#### Литература/References

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. / Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistika zlo-kachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2013 g. M.: Izdatel'skaia gruppya RONTs, 2015. [in Russian]
2. Baekelandt M. The potential role of neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (Suppl. 2): 163–8. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2003.13354.x
3. Meigs J.V. *Tumors of the Female Pelvic Organs*. New York, NY, Macmillan, 1934.
4. Grifflths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101–4.
5. Pölcher M, Zivanovic O, Cbi DS. Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Womens Health (Lond)* 2014; 10 (2): 179–90. DOI: 10.2217/wbe.144
6. Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE et al. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 1986; 57 (9): 1725–30. DOI: 10.1002/1097-0142(19860501)57:9
7. Omura GA, Brady MF, Homesley HD et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9 (7): 1138–50. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.7.1138
8. Cbi DS, Eisenbauer EL, Lang J et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006; 103 (2): 559–64. DOI: 10.1016/j.jgyno.2006.03.051
9. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47 (2): 159–66. DOI: 10.1016/0090-8258(92)90100-W
10. Eisenkop SM, Spirtos NM. Procedures required to accomplish complete cytoreduction of ovarian cancer: is there a correlation with "biological aggressiveness" and survival? *Gynecol Oncol* 2001; 82 (3): 435–41. DOI: 10.1006/gyno.2001.6313
11. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1248–59. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248
12. Bristow RE, Cbi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103 (3): 1070–6. DOI: 10.1016/j.jgyno.2006.06.025
13. Чубенко В.А. Перспективные методы лечения злокачественных новообразований. *Практическая онкология*. 2007; 32 (4): 228–35. / Chubenko VA. Perspektivnye metody lecheniya zlo-kachestvennykh novoobrazovaniy. *Prakticheskaya onkologiya*. 2007; 32 (4): 228–35. [in Russian]
14. Skipper HE. Adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1978; 41 (3): 936–40. DOI: 10.1002/1097-0142(197803)41:3
15. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63 (11–12): 1727–33.
16. Norton L. Conceptual and practical implications of breast tissue geometry: toward a more effective, less toxic therapy. *Oncologist* 2005; 10 (6): 370–81. DOI: 10.1634/theoncologist.10-6-370
17. Schorge JO, McCann C, Del Carmen MG. Surgical debulking of ovarian cancer: what difference does it make? *Rev Obstet Gynecol* 2010; 3 (3): 111–7. DOI: 10.3909/riog0111
18. Cbi DS, Eisenbauer EL, Zivanovic O et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009; 114 (1): 26–31. DOI: 10.1016/j.jgyno.2009.03.018
19. Vergote I, Tropé CG, Amant F et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363 (10): 943–53. DOI: 10.1056/NEJMoa0908806
20. Cbi DS, Musa F, Dao F et al. 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.jgyno.2011.08.014
21. Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Кузнецов В.В. Хирургическое лечение рака яичников. *Практическая онкология*. 2014;

- 60 (4): 153–7. / Morkhov K.Iu., Nebusbkina V.M., Kuznetsov V.V. 22. Keboe 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 (9990): 249–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6
- Khirurgicheskoe lechenie raka iaichnikov. Prakticheskaia onkologiya. 2014; 60 (4): 153–7. [in Russian]*

## Сведения об авторах

**Танделов Роман Казбекович** – аспирант каф. онкологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», клиническая база – гинекологическое отд-ние НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: romanyh@yandex.ru

**Сельчук Владимир Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», глав. врач клинических институтов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: onkofpd@gmail.com

**Морхов Константин Юрьевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. гинекологического отд-ния НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: oncogyn@ronc.ru

**Нечушкина Валентина Михайловна** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», ст. науч. сотр. гинекологического отд-ния НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: oncogyn@ronc.ru

**Кузнецов Виктор Васильевич** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. гинекологического отд-ния НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: oncogyn@ronc.ru

# Нозологическая структура больных онкогематологического отделения ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логина» за 2016 г.

А.В.Пивник<sup>✉1,2</sup>, Г.А.Дудина<sup>1</sup>, А.А.Петренко<sup>2</sup>, М.В.Туманова<sup>1</sup>, Н.И.Стуклов<sup>2</sup>, Р.А.Лейгтон<sup>2</sup>, Л.И.Никерова<sup>1</sup>, М.Г.Дубницкая<sup>1</sup>, О.В.Мухин<sup>1</sup>, Н.В.Кремнева<sup>1</sup>, В.С.Федорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С.Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

✉pivnikav@gmail.com

**Актуальность.** Показано распределение больных онкогематологического отделения ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логина» по нозологическим единицам, отражающим основные гематологические заболевания пациентов пожилого и старческого возраста, молодых больных лимфомой Ходжкина и ВИЧ-инфицированных пациентов гематологического профиля. Эти показатели необходимы для статистической обработки профиля заболеваний для врачей города и страны.

**Цель** – отобразить количественную и нозологическую характеристику пациентов, поступивших за 2016 г. в отделение онкогематологии и иммунодефицитных состояний МКНЦ.

**Материалы и методы.** Проведен детальный анализ данных 535 пациентов, поступавших в отделение и обследованных с использованием лучевых (компьютерная и магнитно-резонансная томографии, комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография, ультразвуковое исследование), морфологических (с иммуногистохимией), иммунологических (иммунофенотипирование, иммунохимия белка сыворотки крови и мочи) и цитогенетических методов исследования. Использованы стандартные программы лечения.

**Результаты.** Госпитализировано: острые лейкозы – 22 пациента, хронические миелопролиферативные заболевания – 61, миелодиспластический синдром – 42, хронические лимфолиферативные заболевания – 350, анемии – 22, тромбоцитопения – 12, пароксизмальная ночная гемоглобинурия – 1, другие – 25. ВИЧ-инфицированные – 45 человек. Смертность составила 6,1%.

**Выводы.** Перечисленные нозологии отражают структуру гематологических заболеваний в популяции больных пожилого и старческого возраста, частоту лимфомы Ходжкина и состав ВИЧ-инфицированных больных. Диагностика и терапия проводились в соответствии с общепринятыми программами. Молодые больные ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний страдали в основном от агрессивных лимфом.

**Ключевые слова:** структура онкогематологических заболеваний, лица пожилого и старческого возраста, лимфома Ходжкина, ВИЧ-ассоциированные агрессивные лимфомы.

**Для цитирования:** Пивник А.В., Дудина Г.А., Петренко А.А. и др. Нозологическая структура больных онкогематологического отделения ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логина» за 2016 г. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 11–16.

## Original article

## Nosological structure of patients in oncohematology department at the Loginov Moscow Clinical Scientific Center for 2016 year

A.V.Pivnik<sup>✉1,2</sup>, G.A.Dudina<sup>1</sup>, A.A.Petrenko<sup>2</sup>, M.V.Tumanova<sup>1</sup>, N.I.Stuklov<sup>2</sup>, R.A.Leygton<sup>2</sup>, L.I.Nikerova<sup>1</sup>, M.G.Dubnitskaya<sup>1</sup>, O.V.Mukhin<sup>1</sup>, N.V.Kremneva<sup>1</sup>, V.S.Fedorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86;

<sup>2</sup>People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6

✉pivnikav@gmail.com

### Abstract

**Relevance.** The distribution of patients of the oncohematological department according to the main nosological units reflecting the main hematological diseases of the elderly and senile patients, Hodgkin's lymphoma young patients of and HIV-infected patients of the hematologic profile is shown. These indicators are necessary for statistical processing and profile for doctors of the city and the country.

**Aim.** There are shown diagnostic methods and treatment programs for major hematological diseases of elderly and senile patients, young patients with Hodgkin's lymphoma and HIV-infected patients with hematological malignancies.

**Materials and methods.** Data on 535 persons entered the department 1351 times are summarized. Mortality was 6.1%.

**Results.** Hospitalized: acute leukemias – 22 patients, chronic myeloproliferative diseases – 61, myelodysplastic syndrome – 42, chronic lymphoproliferative diseases – 63, anemia – 22, others – 38 HIV-infected – 45 patients.

**Conclusion.** These nosologies reflect the structure of hematological diseases in the population of elderly and senile patients, the frequency of Hodgkin's lymphoma and the composition of HIV-infected patients. Diagnosis and therapy were carried out in accordance with generally accepted programs with achievement of average results of treatment. Young patients with HIV infection in the stage of secondary diseases suffered mainly from aggressive lymphomas with effective treatment of about 50%.

**Key words:** structure of oncohematological diseases, persons of elderly and senile age, Hodgkin's lymphoma, HIV-associated aggressive lymphomas.

**For citation:** Pivnik A.V., Dudina G.A., Petrenko A.A. et al. Nosological structure of patients in oncohematology department at the Loginov Moscow Clinical Scientific Center for 2016 year. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1):11–16.

Таблица 1. Основные статистические показатели	
Число поступивших больных (госпитализаций)	1351
Число физических лиц	535
Умерли	33 (6,1%)
Количество койко-дней	17 351
Число коек	50
Оборот койки	27,3
Среднее пребывание	12,7 дня
Выполнение плана	100,6%

**Актуальность**

Отделение гематологии было создано в 1996 г. в ГКБ №60 по инициативе главного терапевта города профессора Л.Б.Лазебника и кандидата медицинских наук Л.Д.Гриншпун. Тогда же санкционирована плановая госпитализация ВИЧ-инфицированных больных с гематологическими заболеваниями. Особенности состава больных стали преимущественно пожилые пациенты и ВИЧ-инфицированные больные. По сути, отделение является единственным в стране, кроме аналогичного отделения в Санкт-Петербурге, где постоянно находятся 4–6 ВИЧ-инфицированных больных. Традиционный профиль «больницы старых большевиков» – так называлась ранее ГКБ №60 – определяет контингент отделения: возраст более 1/3 больных – 70–92 года.

Цель работы – отобразить количественную и нозологическую характеристику пациентов, поступивших в 2016 г. в отделение онкогематологии и иммунодефицитных состояний ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинова» (табл. 1).

Нозологическая структура больных и эффективность программ лечения основных гематологических заболеваний пациентов пожилого и старческого возраста, а также молодых больных лимфомой Ходжкина и ВИЧ-инфицированных пациентов представлены в табл. 2.

**Материалы и методы**

Наблюдали двух больных **острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ)** в возрасте старше 60 лет, которые получали курсы «ОЛ-2009» и «ОЛ-2016». Полная ремиссия не получена, частичная – у одного больного.

У 20 больных выявлены **острые миелобластные лейкозы (ОМЛ)**, из них М3-вариантом – трое. Полная ремиссия при М3-варианте по программе AIDA и «7+3»+ATRA получена у 1 больного. Второй больной умер от осложнений агранулоцитоза в полной ремиссии. Третий пациент получал ВААРТ и ППД по поводу ВИЧ-инфекции и гепатита С (табл. 3).

Остальные больные ОМЛ получили стандартную терапию по программе «7+3» и «5+2». Пожилые больные получали малые дозы Цитозара, 6-МР. Полная ремиссия получена у 4 больных.

**Хронические миелолипролиферативные заболевания (ХМПЗ)** зафиксированы у 61 больного. У 1/2 больных получены ответы по 3 маркерам ХМПЗ – JAK2, CARL и MPL. JAK2 оказался положительным у 30 больных, CARL – у 2.

**Эссенциальная тромбоцитемия** (хронический мегакариоцитарный лейкоз) определена у 12 больных, в основном пожилого возраста. У 5 больных положительным оказался JAK2, у одного – CARL. Терапия включала гидроксикарбамид (Гидреа), Альгерон, анагрелид. Клинико-гематологическая ремиссия зафиксирована у всех больных. У 3 больных диагностирован тромбоз воротной вены и ее ветвей со спленомегалией и гиперспленизмом. Двум больным произведена успешная спленэктомия после безуспешной терапии антикоагулянтами.

**Миелофиброзом** страдали 14 человек в возрасте старше 60 лет. Пациенты поступали с глубокой анемией и спленомегалией. При спленомегалии массой более 3 кг 4 пациентам произведена успешная операция спленэктомии. В терапии использовались Гидреа и заместительные гемотрансфузии. При доказанном аутоиммунном гемолизе (ретикулоцитоз, превышение содержания иммуноглобулинов на поверхности эритроцитов в 10 раз и более – прямая проба Кумбса в иммуноферментном анализе) использовались

глюкокортикоидные гормоны в стандартных дозах и Ацеллбия 1 раз в неделю, 4 нед. У большинства больных получена клиническая ремиссия. В качестве поддерживающей терапии использовался Альгерон в виде еженедельных инъекций на протяжении 1 года и более. При терминальной стадии с большим количеством blastov в костном мозге использовались малые дозы Цитозара.

С диагнозом **эритремия** поступили 32 человека в возрасте от 40 лет и старше. Изредка цифры гемоглобина достигали уровня 220 г/л при количестве эритроцитов 7 млн и более. Несколько больных в недавнем прошлом перенесли ишемический инсульт или инфаркт миокарда, что явилось первыми признаками эритремии. В терапии использовались: эритроцитозферез, Гидреа, Альгерон, аллопуринол и низкомолекулярные гепарины. Клиническая ремиссия получена у всех больных.

С диагнозом **«хронический миелоидный лейкоз»** поступили 3 человека в возрасте старше 40 лет. Диагноз документировался выявлением bcr-abl и полным набором патологических симптомов. Терапия включала гемотрансфузии, назначение иматиниба (Гливек) у 2 пациентов. Малые дозы Цитозара использовались при бластном кризе у пожилого пациента. Эта группа больных наблюдается в ФГБУ «НМИЦ гематологии».

**Миелодиспластический синдром (МДС)** выявлен у 42 больных в возрасте старше 40 лет. Часть из этих больных были подробно исследованы генетически, иммунологически и детально морфологически. Проводимая терапия: гемотрансфузии и хелаторы железа, малые дозы Цитозара, азациитидин (Вайдаза), децитабин (Дакоген), леналидомид. Не удалась попытка выявить вторичную аутоиммунную гемолитическую анемию (АИГА) с целью использования ритуксимаба.

**Лимфомы.** Диагноз лимфомы у всех больных устанавливался по результатам морфологического исследования и иммуногистохимии: лимфоузла, трепанобиоптата, удаленной селезенки, экстранодальной опухолевой ткани. При локализации опухоли только в средостении или брюшной полости производились сог-биопсия, торакотомия, лапароскопия или лапаротомия. Использовалось иммунохимическое исследование белка сыворотки крови и мочи. При опухоли центральной нервной системы (ЦНС) производилась стереотаксическая биопсия опухоли в НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко и ГКБ №36. При подозрении на лимфому Беркитта производилось FISH-исследование на MYC. Для подтверждения диагноза лимфомы из клеток зоны мантии назначалось исследование на циклин D1.

Большая группа больных – 54 человека – поступили с диагнозом **хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)**, почти все В-ХЛЛ. Т-ХЛЛ встретился у 2 больных. Большинство больных поступили в развернутой стадии. У единичных больных произведен цитогенетический анализ на выявление: -11q, -13q, -17p и трисомии +12 – маркеры плохого прогноза. У подавляющего большинства больных В-ХЛЛ сочетался с АИГА и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. В терапии В-ХЛЛ применялись: R-FC, R-FMC, R-CHOP, R-CVP, R-BD, ибрутиниб (Имбрувика), Лейкеран, монотерапия ритуксимабом. Клинический ответ получен у 80% пациентов. При выраженной спленомегалии (масса более 3 кг) и медленном ответе на проводимую терапию – произведена успешная операция спленэктомии у 4 больных.

**Волосатоклеточный лейкоз** диагностирован у 9 больных в возрасте от 28 лет и старше. Диагноз подтверждался целенаправленным иммунофенотипированием и определением BRAF-мутаций (Е.С.Урнова, Л.С.Альради, А.Б.Судариков, ФГБУ «НМИЦ гематологии» [1]). В терапии использовался Альгерон 1 раз в неделю, 12 нед. На этом фоне увеличивалось количество лейкоцитов, уменьшалось содержание лимфоцитов, уменьшались размеры селезенки до нормальных. Затем применялся кладрибин (Веро-кладрибин) 10 мг внутривенно капельно, 1–7-й дни. Терапевтический ответ получен у всех больных.

**Множественная миелома** диагностирована у 76 пациентов, в основном в возрасте старше 60 лет. Диагноз устанавливался по общепринятым критериям. Применялись стандартная терапия с широким использованием бортезо-

Таблица 2. Нозологическая структура больных					
Нозология	Число госпитализаций	Число физических лиц	Эффективность, %		
			полная ремиссия	частичная ремиссия	отсутствие ответа
Острые лейкозы	33	22			
ОЛЛ В том числе Ph+ ОЛЛ ОЛЛ-Т ОЛЛ-В	3	2	–	50	50
ОМЛ М1-, М2-, М3-, М4-, М5-, М6-вариант	30	20	20	50	30
<b>ХМПЗ</b>	<b>67</b>	<b>61</b>			
Эссенциальная тромбоцитемия	12	12	–	100	–
Миелофиброз	17	14	–	100	–
Эритремия	32	32	–	100	–
Хронический миелоидный лейкоз Хроническая фаза Бластный криз	6 5 1	3 2 1	–	100	–
<b>МДС</b>	<b>110</b>	<b>42</b>	<b>–</b>	<b>100</b>	<b>–</b>
<b>Лимфопролиферативные заболевания</b>	<b>1073</b>	<b>350</b>			
ХЛЛ	144	54	20	60	20
Волосатоклеточный лейкоз	11	9	30	70	–
Множественная миелома	243	76	25	65	10
Макроглобулинемия Вальденстрема	15	9	33	56	11
Лимфома Ходжкина	151	43	90	10	–
Фолликулярные лимфомы	121	34	30	60	10
ДВКЛ	185	54	30	55	15
Т-клеточные лимфомы	31	13	20	60	20
Лимфома Беркитта	38	10	20	45	35
Лимфома маргинальной зоны	67	19	35	55	10
Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома	11	3	–	67	33
Плазмобластная лимфома	10	5	–	40	60
MALT-лимфома	9	4	50	25	25
Лимфома из клеток зоны мантии	30	10	30	50	20
Неуточненные лимфопролиферативные заболевания	7	7	30	50	20
<b>Анемии</b>	<b>25</b>	<b>22</b>			
Апластическая анемия	4	1	–	100	–
Гемолитическая анемия	6	6	83	–	17
В <sub>12</sub> -дефицитная анемия	7	7	100	–	–
Железодефицитная анемия	8	8	100	–	–
Тромбоцитопения	12	12	70	30	–
ПНГ	6	1	–	100	–
Другие	25	25			

миба (Велкейд): VMP, VD, VAD, RVD, бендамустина (BD) – и другие курсы химиотерапии: MP, MCP, PAD, RD. Стал доступным леналидомид; в перспективе – помалидомид. Редкие больные моложе 60 лет в полной ремиссии направлялись на трансплантацию аутологичных стволовых клеток (ауто-СКК) в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» (профессор В.Я.Мельниченко). Полная ремиссия получена у 19 (25%) больных со сроком наблюдения до 5 лет.

С диагнозом «**макроглобулинемия Вальденстрема**» поступили 9 больных, в основном старше 60 лет. Диагноз ставился согласно общепринятым критериям. Проводимая терапия включала ритуксимаб (Ацеллбия), Алкеран, дексаметазон, часть больных получали Велкейд (R-VMP), бендамустин (R-BD, MP, R-COP, R-FCD). Полная ремиссия получена у 3 (33%) человек. У одного больного 66 лет выявлен Bing-Neel синдром – чрезвычайно редкое неврологическое

осложнение с объемным лимфоидным поражением ЦНС и периферической нервной системы, болевым синдромом [2].

Диагноз **лимфомы Ходжкина** установлен у 43 больных, преимущественно молодого возраста (18–40 лет). Почти все больные поступили в III–IV стадии заболевания с большими размерами конгломератов лимфоузлов в средостении (bulky, массивная опухоль более 10 см). Молодые мужчины перед терапией создавали семенной фонд в специализированных центрах. Молодым женщинам на весь период паллиативной химиотерапии (ПХТ) во избежание раннего климакса назначались комбинированные оральные контрацептивы (Ярина, Джес, Диане-35). Флеботромбозы не отмечены ни в одном случае. Терапия включала ABVD и программы: BEACOPP14, BEACOPPesc., DexamBEAM, DHAP. Только в редких случаях при большой остаточной опухоли назначалась лучевая терапия. Двое больных получали брэн-

туксимаб ведотин (Адцетрис, Анти-CD30). Полная ремиссия получена у 90%, 10% продолжают лечиться, часть из них направлены на высокодозную терапию и ауто-СКК.

С диагнозом «**фолликулярная лимфома**» 1–2-го цитологического типа, реже 3А, поступили 34 человека, в основном старше 60 лет. В части случаев диагноз подтверждался типичной транслокацией при кариологическом анализе. В случаях лейкоемизации лимфомы проводилось иммунофенотипирование. Терапия включала курсы с использованием флударабина (R-FCD), бендамустина (R-BD), Ацеллбии, R-СНОР, R-СVP, R-ЕРОСН. В качестве поддерживающей терапии применяли отечественный препарат  $\alpha$ -интерферона пролонгированного действия – цепэгинтерферон  $\alpha$ -2 $\beta$  (Альгерон) 1 раз в неделю на протяжении года или Ацеллбию 1 раз в 2–3 мес. Полная ремиссия достигнута у 10 (30%) пациентов.

С диагнозом «**диффузная В-крупноклеточная лимфома**» (ДВКЛ) поступили 54 пациента. Большинство больных поступали в IIIВ–IVВ стадии заболевания с большой массой опухоли периферических лимфоузлов, лимфоузлов средостения и брюшной полости, спленомегалией. Терапия включала предфазу (циклофосфамид + дексаметазон – 1–5 дней) и 6 курсов R-ЕРОСН. При лимфомах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после предфазы проводился курс СVP и после перерыва – R-ЕРОСН (6 курсов). Болюсное введение R-СНОР чревато развитием хирургических осложнений – перфорации полого органа, пенетрации в соседние органы, кровотечение. R-ЕРОСН при непрерывном введении в течение 96 ч не давала подобных осложнений. Также применялись другие курсы ПХТ – R-ДНАР, R-BD. Для лимфом ЦНС использовались: метотрексат + цитозар + темодал + тиофосфамид + дексаметазон. Ремиссия достигнута у 16 (30%) пациентов.

Больных **Т-клеточными лимфомами** оказалось 13 (в основном лица старше 60 лет с частым поражением кожи). В большинстве случаев терапия включала схему LMCD [кладрибин (Лейклядин) + метотрексат + циклофосфамид + дексаметазон], ЕРОСН, СНОР, Альгерон. Новый препарат воориностат (Золинза) стал применяться с 2017 г. Полная ремиссия получена у 20% больных.

**Лимфома Беркитта** диагностирована у 10 человек в возрасте 30–40 лет. ВИЧ-инфицированными оказались 6 из них, и лимфома Беркитта выступала у них как вторичное заболевание IVВ стадии ВИЧ-инфекции. Все больные непрерывно получали препараты высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), а при коинфекции с гепатитом С – препараты прямого действия (софосбувир, симепревир, даклатасвир). У всех больных, получавших эти препараты, достигнута эрадикация вируса гепатита С. В терапии использовались блоки R-АС, курсы R-ЕРОСН, R-ДНАР. Полная ремиссия получена в 20% случаев.

**Лимфома из клеток маргинальной зоны** диагностирована у 19 пациентов. Четырем больным произведена спленэктомия при массе удаленной селезенки более 2,5 кг. Использовались курсы R-FCD, R-СНОР, R-СVP, R-BD и монотерапия Ацеллбией. Полная ремиссия получена у 35% больных.

С диагнозом **первичной медиастинальной лимфомы** госпитализированы 3 больных. Использовалась терапия курсами МАСОР-В, R-ДНАР, R-ЕРОСН. Частичный ответ получен у 2 (67%) больных.

**Плазмобластная лимфома** оказалась у 5 больных, 3 из них с ВИЧ-инфекцией. Выявлено поражение костей лицевого черепа и придаточных пазух носа с большим мягкотканым компонентом. Частичная ремиссия получена у 2 (40%) больных на курсах терапии R-СНОР, R-ЕРОСН, R-ДНАР, блоки АС, VD, Велкейд.

**МАЛТ-лимфома** диагностирована у 4 пациентов. Терапия включала схемы с флударабином (R-FCD), бендамустином (R-BD), R-СНОР, R-СVP, монотерапия Ацеллбией. Полная ремиссия получена у 2 (50%) больных.

Десять больных поступили с диагнозом **лимфомы из клеток зоны мантии**. Использовались схемы с флударабином (R-FMCD), R-СНОР, R-ЕРОСН, бендамустином (R-BD), R-ДНАР, монотерапия Ацеллбией, Цитозар. Клиническая ремиссия получена у 8 человек.

В случае **лимфопролиферативных заболеваний с неуточненной этиологией** – 7 пациентов – в большин-

стве случаев химиотерапия не назначалась. При тяжелом состоянии больного и не установленном типе опухоли назначались курсы СНОР.

**Апластическая анемия** выявлена у 1 больного, который получал циклоsporин (Сандиммун), заместительные гемотрансфузии. Направлен в ФГБУ «НМИЦ гематологии» для терапии антилимфоцитарным глобулином.

**Аутоиммунная гемолитическая анемия** выявлена у 6 больных старше 60 лет. На догоспитальном этапе пациенты получали кортикостероиды и трансфузии эритроцитарной массы. Отмечалась коморбидность: хроническая ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, избыточная масса тела, препятствующие планируемому операции спленэктомии. В литературных описаниях в таких случаях использовалась терапия ритуксимабом (Мабтера). Собственное наблюдение включало полную ремиссию у больного АИГА 50 лет, получившего 4 введения Мабтеры. Ремиссия сохраняется в течение 10 лет. Все больные получили Ацеллбию в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, 4 нед. Принимаемая доза преднизолона постепенно снижена до полной отмены. У 5 (83%) больных получена полная ремиссия в течение 5–6 нед. Одна пациентка 70 лет ответила на 4-е введение Ацеллбии, но погибла дома от перфорации дивертикула сигмовидной кишки и перитонита.

**Витамин В<sub>12</sub>-дефицитная анемия** установлена у 7 пациентов. У всех больных достигнута полная ремиссия на фоне введения стандартных доз витамина В<sub>12</sub>.

**Железодефицитная анемия** определена у 8 пациентов старше 60 лет. Причинами явились кровопотери из ЖКТ (грыжи пищевода, отверстия диафрагмы, дивертикулы толстой кишки, опухоли).

**Тромбоцитопения** установлена у 12 больных в возрасте от 20 до 70 лет. Диагноз подтверждался выявлением высоко титра антитромбоцитарных антител. Все больные получали кортикостероидные гормоны в стандартных дозах. У 4 молодых пациентов достигнут нормальный уровень тромбоцитов при условии медленного снижения суточной дозы преднизолона до полной отмены за 2 мес. Достигли ремиссии на фоне применения Ацеллбии в режиме, изложенном для АИГА, 5 больных пожилого и старческого возраста. Трое больных циррозом печени с портальной гипертензией, спленомегалией и гиперспленизмом, низким уровнем тромбоцитов подвергнуты успешной операции спленэктомии. Пациенты с противопоказаниями к спленэктомии получали Револейд.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) установлена у одной пациентки, направлена на терапию экулизумабом (Солирис).

В группу больных с другими диагнозами включены 25 человек. У большинства больных выявлены злокачественные опухоли различных локализаций, в основном ЖКТ. Оперативное лечение и химиотерапия проводились в профильных отделениях.

## ВИЧ-инфицированные пациенты

Особую группу составляют ВИЧ-инфицированные пациенты (см. табл. 3), которые поступают из КИП-2 Москвы, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», ФГБУ «НМИЦ гематологии» и других центров страны. Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливается только в СПИД-центрах, он подтверждается серологической реакцией иммуноблоттинга с указанием номера и даты, которая упоминается при каждой госпитализации. Время инфицирования достигает 20 лет, большая часть из этих больных не принимали препараты ВААРТ, меньшая часть принимают ВААРТ несколько лет. Путь заражения в основном шприцевой при употреблении психотропных препаратов. Большинство больных страдали орофарингеальным кандидозом и прицельно исследовались для исключения туберкулеза, который был диагностирован у 2 больных. Основной прогностический признак ВИЧ-инфекции – количество CD4+ лимфоцитов в мкл крови, которые у большинства больных были менее 300 и нередко – менее 100 в мкл крови. Низкий уровень CD4-клеток – неблагоприятный прогностический признак. Вирусная нагрузка ВИЧ составляла 10 000–100 000 тыс. копий/мкл и более (до 7 млн) в крови у больных

Диагноз	Число пациентов	Распределение по стадиям и локализации
ДВКЛ	14	II – 2 человека. Носоглотка, подмышечные лимфоузлы bulky; III–IV – 11 человек. Лицевой череп, лимфоузлы брюшной полости, медиастинальная В-лимфома; печень, мягкие ткани плеча, поджелудочная железа, желудок, лимфоузлы брюшной полости, двенадцатиперстная кишка, слепая кишка, печень с абсцессом, периферические лимфоузлы bulky, поперечно-ободочная кишка; первичная лимфома ЦНС – 1 человек (без поражения костного мозга)
Лимфома Беркитта	6	II – 1 человек – аксиллярные лимфоузлы bulky, надключичные лимфоузлы; IV – 5 человек – восходящий отдел ободочной кишки, костный мозг, внутрипозвоночный канал, аксиллярные лимфоузлы bulky (из них: 1 – восходящий отдел ободочной кишки; 1 – восходящий отдел ободочной кишки + тонкий кишечник; 1 – толстая кишка); костный мозг – у 2 человек
Лимфома Ходжкина	13	II – 5 человек; III – 2; IV – 6, из них двое с поражением костного мозга
Множественная миелома	2	Один пациент с генерализованной формой с поражением костей скелета. Клиническая ремиссия получена на стандартной терапии с Вилкейдом. Умер от цитомегаловирусной пневмонии. Второй больной страдал от экстремедуллярной плазмоцитомы с поражением полости рта. Клиническая ремиссия получена на стандартной терапии с Вилкейдом
ОМЛ МЗ	1	Периферическая кровь и костный мозг. Диагноз доказан по молекулярным маркерам
Лимфома плазмобластная	2	IV – 2 человека – подмышечные и внутригрудные лимфоузлы, желудок
Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	1	Медиастинальная В-лимфоцитная лимфома III bulky
Т-клеточная лимфома	1	II – кости лицевого черепа
Фолликулярная лимфома	1	IV – печень (bulky) полная ремиссия
Т-клеточная лимфома ЦНС	1	IV – первичная лимфома ЦНС, череп
В-клеточная лимфома ЦНС	1	Первичная лимфома ЦНС
Т-клеточная ангиоиммунобластная лимфома	1	IV – кожа
Плазмочитарная лимфома	1	IV – кости лицевого черепа
Всего (физических лиц)	45	
Госпитализаций	148	
Умерших	5 (11%)	

вне ВААРТ. Проблему составляют пациенты, продолжающие применять психотропные препараты. Нередко по этой причине проведение ПХТ лимфомы прекращалось. ВААРТ проводилась одновременно с ПХТ опухоли. Важной проблемой является коинфекция с гепатитами С и В. С прекращением интерферонсодержащей терапии гепатитов использовались таблетированные препараты прямого действия при гепатите С сроком на 3 мес одновременно с ПХТ и ВААРТ. Первый больной более 1 года находится в полной ремиссии после такого рода лечения. Остальные 6 больных – в процессе лечения, которое проводится под контролем гепатолога ФГАОУ ВО РУДН кандидата медицинских наук Н.В.Мазурчик.

**ДВКЛ** – 14 человек в возрасте 30–50 лет. Срок инфицирования ВИЧ вне ВААРТ от 5 до 20 лет. Высокая коинфицированность с гепатитами С и В без терапии. Вирусная нагрузка ВИЧ составляла 10 000–100 000 тыс. копий/мкл. Вирусная нагрузка по гепатитам – от 10 000–100 000 тыс. копий до миллионов копий/мкл. Содержание CD4 обычно низкое – менее 350 клеток; нередко – менее 50 клеток. Часто больной появляется в стационаре с огромной массой опухоли – периферические лимфоузлы более 10 см с дефектом кожи и признаками воспаления – «вертолетчик». Кроме периферических и висцеральных лимфоузлов больших размеров отмечено вовлечение ЖКТ: желудок, тонкий и толстый кишечник. Эти больные требовали круглосуточного наблюдения во время проведения ПХТ из-за опасности развития хирургических осложнений – кровотечения, перфорации/пенетрации полого органа. В случаях сдавления мочеточников забрюшинными лимфоузлами накладывалась нефростомия. При блокаде желчевыводящих путей опухолью больших размеров устанавливался стент для дренирования. Все больные продолжали получать ВААРТ одновременно с ПХТ опухоли. Единичные больные гепатитом С одновременно получали самостоятельно приобретенные препараты прямого

действия (софосбувир, симепревив, даклатавир). Вирусная нагрузка по гепатиту С к исходу 3-го месяца терапии препаратами прямого действия не определялась. При низком содержании CD4+ клеток (менее 100) возникающий после ПХТ агранулоцитоз протекал тяжело, осложняясь оппортунистическими инфекциями (цитомегаловирус, пневмоцисты, кандиды, вирус простого герпеса). Перерывы между курсами ПХТ существенно удлинялись, рост опухоли возобновлялся. Ведение таких больных требовало массивной сопроводительной терапии: антибиотики широкого спектра действия, противовирусная, противогрибковая терапия, свежезамороженная плазма, альбумин.

Терапия ДВКЛ включала: предфазу – Циклофосфан и дексаметазон 1–5-й дни, R-EPOCH – 6 курсов. При остающихся увеличенных периферических лимфатических узлах (чаще всего подмышечных) использовались оперативное удаление конгломерата лимфоузлов и лучевая терапия. При достаточном количестве CD4+ клеток (более 300) у большинства больных получена полная ремиссия без рецидивов в последующие годы (до 15 лет наблюдения).

**Лимфома Беркитта** установлена у 6 больных с длительным сроком инфицирования вне ВААРТ, низким содержанием CD4+ клеток. II стадия – 1 человек – аксиллярные лимфоузлы bulky и надключичные лимфоузлы. IV стадия – 5 человек: восходящий отдел ободочной кишки, костный мозг, оболочки спинного мозга, аксиллярные лимфоузлы bulky (из них: у 1 пациента – восходящий отдел ободочной кишки + костный мозг; 1 – нисходящий отдел ободочной кишки + тонкий кишечник; 1 – толстая кишка; 1 – костный мозг; спинномозговые оболочки на уровне Th3–4 – у 1).

Терапия включала: предфазу в 1–5-й дни, курсы А блока АС. Агранулоцитоз и длительный период восстановления препятствовал проведению полноценных блоков АС, поэтому продолжение терапии включало R-EPOCH. У 4 больных

Таблица 4. Распределение умерших по нозологиям

Всего умерли	33
МДС	3
В-ХЛЛ	3
Лимфомы	15
Множественная миелома (из них 2 с ВИЧ-инфекцией)	3
Лимфома Ходжкина у ВИЧ-инфицированных больных	3
Острый лейкоз	4
Миелофиброз с трансформацией в ОМЛ	1
Хронический миелолейкоз, бластный криз	1

достигнута ремиссия. Двое больных погибли от оппортунистических инфекций, несмотря на массивную терапию в условиях КИБ-2.

**Лимфома Ходжкина** выявлена у 13 больных в возрасте 30–50 лет, в основном в III–IV стадии заболевания. Отличительной особенностью лимфомы Ходжкина является высокое содержание CD4+ лимфоцитов – более 500 клеток в мкл, в отличие от ДВКЛ и других типов лимфом при ВИЧ-инфекции. Это рассматривается как проявление IRIS (immune reconstitution inflammatory reaction) – воспалительный синдром восстановления иммунитета. Вторая особенность – преимущественно смешанноклеточный гистологический вариант с присутствием вируса Эпштейна–Барр. Терапия включала 6 курсов ABVD без последующей лучевой терапии при небольшой массе опухоли или 6 курсов BEACOPP при продвинутых стадиях. У всех больных получена полная ремиссия. Опция создания собственного семенного фонда для последующего экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не использована из-за отсутствия условий хранения в специализированных центрах ЭКО.

**Остальные варианты лимфом** встретились у единичных больных. Терапия проводилась по общепринятым программам. Множественная миелома, которая до сих пор не включена в ВИЧ-ассоциированные заболевания, выявлена у 2 больных [3].

Умерли 5 больных. Причины смерти: агранулоцитоз и сепсис, прогрессирование опухоли.

## Результаты

Госпитализированы: с острыми лейкозами – 22 пациента, ХМПЗ – 61, МДС – 42, хроническими лимфопролиферативными заболеваниями – 350, анемией – 22, тромбоцитопенией – 12, ПНГ – 1, с другими диагнозами – 25 пациентов.

## Литература/References

1. Урнова Е.С., Аль-Ради Л.С., Кузьмина Л.А. и др. Успешное применение вемурафениба у больного с резистентной формой волосатоклеточного лейкоза. *Терапевт. архив.* 2013; 85 (7): 76–8. / Urnova E.S., Al-Radi L.S., Kuz'mina L.A. i dr. Uspesnoe primeneniye vemurafeniba u bol'nogo s rezistentnoy formoi volosatokletochno go leukoza. *Terapevt. arkhiv.* 2013; 85 (7): 76–8. [in Russian]
2. Grewal JS, Brar PK, Sabjidak WM et al. Bing-Neel syndrome: a case report and systematic review of clinical manifestations, diagnosis, and treatment options. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9 (6): 462–6.
3. Лейттон Р.А., Пивник А.В., Сергеева Е.П. и др. Плазмноклеточные опухоли у ВИЧ-инфицированных пациентов (обзор литературы и собственные наблюдения). *Клин. онкогематология.* 2017; 10 (4): 464–70. / Leighton RA, Pivnik AV, Sergeeva E.P. i dr. Plazmноклеточные опухоли у ВИЧ-инфицированных пациентов (обзор литературы и собственные наблюдения). *Клин. онкогематология.* 2017; 10 (4): 464–70. [in Russian]

## Сведения об авторах

**Пивник Александр Васильевич** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клин. лабораторной диагностики ФГАОУ ВО РУДН, рук. отд. онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава». E-mail: pivnikav@gmail.com

**Дудина Галина Анатольевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., зав. отд-нием онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава». E-mail: dudina\_gal@mail.ru

**Петренко Андрей Анатольевич** – студент 6-го курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: petrik94@gmail.com

**Туманова Марина Викторовна** – врач отд. онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава». E-mail: m.tumanova@mknc.ru

**Стуклов Николай Игоревич** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клин. лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: stuklovn@gmail.com

**Лейттон Рамирес Алексис** – клин. ординатор курса гематологии каф. госпитальной терапии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: alexisleyghton@gmail.com

**Никерова Лилия Ивановна** – врач отд. онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава». E-mail: l.nikerova@mknc.ru

**Дубницкая Марина Геннадьевна** – врач отд. онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава». E-mail: m.dubnitskaya@mknc.ru

**Мухин Олег Викторович** – канд. мед. наук, врач отд. онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава». E-mail: mukhinol@yandex.ru

**Кремнева Наталья Валерьевна** – врач отд. онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава». E-mail: n.kremneva@mknc.ru

**Федорова Вероника Сергеевна** – клин. ординатор отд. онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава». E-mail: nika-pobeda@yandex.ru

ВИЧ-инфицированные больные – 45 (8,4%) человек, из них умерли – 5 (11%); см. табл. 2 и 4.

## Обсуждение и выводы

Состав больных онкогематологического отделения МКНЦ им. А.С.Логинава – больные пожилого и старческого возраста, пациенты с ВИЧ-инфекцией и гематологической патологией. Представлены основные категории больных – В-ХЛЛ, лимфомы, МДС, множественная миелома, болезнь Вальденстрема, ХМПЗ, острые лейкозы у лиц старше 60 лет. Увеличилось число пациентов с лимфомой Ходжкина и ВИЧ-инфицированных пациентов, причем последняя группа больных будет расти из-за увеличения продолжительности жизни таких пациентов на ВААРТ и по-прежнему высокого распространения инфицированности в стране. Количество полных ремиссий и показатель смертности не отличаются от показателей других муниципальных гематологических отделений города. Увеличивается охват пациентов современными методами исследования: маркеры ХМПЗ, цитогенетика, иммунофенотипирование, иммунохимия белка сыворотки крови, иммуногистохимия при морфологическом анализе материала, определение парвовируса В19, проба Кумбса, электрофорез гемоглобина с последующим секвенированием цепей гемоглобина, генетика тромбофилий.

Ближайшими задачами администрации МКНЦ им. А.С.Логинава являются максимальное внедрение новых и рутинных методов исследования именно в стенах МКНЦ и формирование маршрута ВИЧ-инфицированных пациентов с полным обеспечением поддерживающей, сопроводительной дорогостоящей терапии и адекватной оплатой труда медперсонала. Новые дорогостоящие таргетные препараты для лечения онкогематологических больных ждут своего практического применения.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

## Информация о спонсорстве

Спонсоры отсутствуют.

## Благодарности

Авторы искренне благодарят: хирургов ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава» – Р.Е.Израилова, А.А.Хисамова, П.П.Кима; доцента кафедры госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН Н.В.Мазурчик; патоморфологов КИП №2 г. Москвы, МКНЦ и ГНЦ – Ю.Г.Пархоменко, О.А.Тишкевича, А.М.Ковригину, М.Н.Синицину, Мухабат Тураеву; рентгенологов ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава» – Н.С.Старостину, Б.С.Никитина.

# Клиническая значимость достижения МОБ-негативности у больных хроническим лимфолейкозом

Ю.В.Миролюбова<sup>✉</sup>, Е.А.Стадник

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России.  
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2  
<sup>✉</sup>juli9702@yandex.ru

Определение минимальной остаточной болезни (МОБ) при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) обрело значимость в связи с успехами терапии этого заболевания. Иммунохимиотерапевтические схемы лечения продлили жизнь больных ХЛЛ, что ассоциировалось с достижением МОБ-негативных ремиссий. МОБ-статус стал расцениваться как предиктор беспрогрессивной выживаемости и конечная точка в клинических исследованиях. Применение новых препаратов – таргетных ингибиторов BCR-сигналинга, ингибиторов Vcl-2, новых моноклональных антител и их комбинаций – открыло перспективы для прогностически неблагоприятных вариантов ХЛЛ. Значение МОБ-негативности в эпоху новых препаратов стало объектом современных исследований. Развивались и методы определения МОБ при ХЛЛ. В статье представлены данные по влиянию МОБ-негативности на выживаемость пациентов на современном уровне развития терапии, а также перспективы клинического применения МОБ-статуса в практике ведения больных. В работе использованы результаты анализа МОБ в рамках проспективного исследования VEN-001, проведенного в России (бендамустин-ритуксимаб в 1-й линии терапии ХЛЛ). Проанализированы результаты определения МОБ-статуса методом проточной цитометрии у 84 человек. Образцы костного мозга были исследованы у 81 (96,4%) пациентов. МОБ-негативность после 6-го курса терапии составила 27,4%, что согласуется с данными, представленными в мировой литературе.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, минимальная остаточная болезнь, беспрогрессивная выживаемость.

**Для цитирования:** Миролюбова Ю.В., Стадник Е.А. Клиническая значимость достижения МОБ-негативности у больных хроническим лимфолейкозом. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 17–22.

## Review

### Clinical significance of the achievement of MRD-negativity in patients with chronic lymphocytic leukemia

Yu.V.Mirolyubova<sup>✉</sup>, E.A.Stadnik

V.A.Almazov National Medical Research Center. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, 2  
<sup>✉</sup>juli9702@yandex.ru

#### Abstract

The determination of the minimal residual disease (MRD) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) has acquired significance in connection with the success of therapy for this disease. Immunochemotherapy regimens significantly prolonged the life of CLL patients, which was associated with the achievement of MRD-negative remissions. MRD-status has been regarded as a predictor of progression-free survival and an endpoint in clinical studies. The use of new drugs – targeted BCR-signal inhibitors, bcl-2 inhibitors, new monoclonal antibodies and their combinations opened new perspectives for prognostically unfavorable CLL cases. The importance of MRD-negativity in the era of new drugs has become the object of modern research. There were also developing methods for determining MRD in CLL. This article presents data on the effect of MRD-negativity on the survival rates of patients at the current level of the development of therapy, as well as the prospects for the clinical use of the MRD status in the practice of patient management. Furthermore, we present results of an exploratory MRD analysis of a prospective BEN-001 study in Russia (bendamustine-rituximab in the first-line treatment of CLL). MRD status was evaluated in 84 pts. Bone marrow samples were available and evaluated in 81 (96.4%) pts. MRD-negative status after 6 courses of treatment was achieved in 27.4%. Our results in a sample of Russian patients are well aligned with MRD negativity rates from literature.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, minimal residual disease, progression-free survival.

**For citation:** Mirolyubova Yu.V., Stadnik E.A. Clinical significance of the achievement of MRD-negativity in patients with chronic lymphocytic leukemia. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 17–22.

## Введение

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) определяется как В-клеточная неоплазия из малых лимфоцитов, обычно коэкспрессирующих CD19, CD5 и CD23 [1]. Количество клональных В-лимфоцитов составляет более  $5 \times 10^9$ /л в периферической крови [2]. Это самая распространенная у взрослых гемопоэтическая опухоль, отличающаяся гетерогенным течением, которая преимущественно встречается у лиц пожилого возраста [3].

Диагностика заболевания основана на морфологии и иммунофенотипировании клеток крови и костного мозга [4, 5].

Подходы к терапии ХЛЛ претерпели за последние десятилетия значительную эволюцию. Первоначально терапия была симптоматической (хлорбутин, преднизолон) и не увеличивала продолжительность жизни пациентов. С появлением новых химиопрепаратов (флударабин, бендамустин), а также терапевтических моноклональных антител продолжительность жизни значимо увеличилась, что ассоциировалось с достижением полных клинико-гематологических ремиссий [6]. Стало ясно, что морфологическое исследование крови и костного мозга не позволяет адекватно оценить глубину ремиссии и требуются новые лабораторные методы для оценки минимальной остаточной болезни (МОБ). Кро-

ме того, появились первые данные, что достижение элиминации МОБ коррелирует с увеличением общей (ОВ) и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) пациентов [7, 8].

Эти факты повлияли на быстрое развитие лабораторных методик определения МОБ при ХЛЛ.

### Лабораторные методы определения МОБ при ХЛЛ

**Проточная цитометрия.** Первоначально было предложено определение МОБ при ХЛЛ с помощью поиска популяции с aberrантной коэкспрессией CD19/CD5, а также моноклональности по легким цепям kappa/лямбда. Этот простой метод показал низкую специфичность ввиду наличия в небольшом количестве нормальных В-лимфоцитов с коэкспрессией CD19/CD5, что приводило к ложноположительным результатам, а также сложностью определения моноклональности на малых популяциях клеток, учитывая слабую экспрессию иммуноглобулина на ХЛЛ-клетках [9–11]. Чувствительность составила около 1%. Несмотря на недостаточную чувствительность, тем не менее метод используется для мониторинга течения заболевания, однако неприменим для оценки собственно МОБ.

Значительным шагом явились предложенные A.Rawstron и соавт. подходы к стандартизации определения МОБ для 4-цветного проточного цитометра [12].

На большом количестве образцов крови и костного мозга было исследовано 50 возможных комбинаций для определения МОБ при ХЛЛ. Применялся метод разведения ХЛЛ-клеток в суспензии нормальных лимфоцитов для установления порога чувствительности, а также исследования образцов, содержащих ХЛЛ-клетки и кровь здоровых доноров, независимыми лабораториями по предложенному протоколу. Было выявлено 3 оптимальных по специфичности и чувствительности комбинации (CD5/CD19/CD20/CD38, CD5/CD19/CD81/CD22 и CD5/CD19/CD79b/CD43). В целом панель для 4-цветного цитометра выглядела следующим образом:

slgk/slgλ/CD19/CD5  
CD45/CD14/CD19/CD3  
CD20/CD38/CD19/CD5  
CD81/CD22/CD19/CD5  
CD79b/CD43/CD19/CD5

Первая пробирка служит для доказательства клональности, но не используется для количественного определения МОБ. В следующей пробирке определяются количество лейкоцитов по маркеру CD45 и контаминация популяции Т-клетками по маркеру CD3. Поскольку высокая контаминация Т-клетками (более 50 клеток) может привести к ложноположительным результатам, такие образцы не должны анализироваться.

Подробно разработанная стандартная тактика гейтирования позволила резко поднять специфичность и чувствительность (специфичность 98,8%, чувствительность 91,1%). При этом в большинстве случаев исследователю не требовалось знать исходный фенотип ХЛЛ-клеток, что повышало применимость метода. Чувствительность достигала 0,01% (1:10 000, или  $10^{-4}$ ) и была лимитирована количеством проанализированных клеток (событий). Поскольку для достоверного определения опухолевой популяции считалось необходимым наличие как минимум 50 aberrантных событий, требовалось проанализировать в каждой пробирке как минимум 500 000 лейкоцитов для достижения чувствительности 0,01% (1 на 10 000).

Подробные рекомендации по практическому применению метода 4-цветной проточной цитометрии для диагностики МОБ ХЛЛ даны на сайте <http://www.cll-mrd.org>.

Вследствии с ростом технологий метод совершенствовался в направлении увеличения количества доступных флуорохромов и, соответственно, уменьшения количества пробирок, что ускоряет и удешевляет анализ. В частности, в 2012 г. A.Rawstron была предложена 6-цветная панель из 2 пробирок CD19/CD5/CD20 в сочетании с CD3/CD38/CD79b (1) и CD81/CD22/CD43 (2) [13].

С переходом на 8–10-цветную цитометрию удалось сократить количество пробирок до единственной с использо-

ванием маркеров CD19, CD20, CD5, CD43, CD79b и CD81 [14]. Перечисленные 6 маркеров предлагалось дополнить следующими возможными парами: CD45, CD3 – для наиболее точного подсчета МОБ – или CD200 и CD23 – чтобы пользоваться одной панелью и для диагностики ХЛЛ и для определения МОБ ХЛЛ, или ввести новые маркеры, такие как CD160 и ROR1 [15, 16]. Использование единственной пробирки позволило увеличить количество собираемых событий и тем самым увеличить чувствительность метода до 0,001% ( $10^{-5}$ ). При этом лимитом детекции считалось наличие хотя бы 20 aberrантных событий, лимитом количественного определения – 50 aberrантных событий. То есть, чтобы достичь чувствительности  $10^{-5}$ , необходимо проанализировать 2 000 000 событий для детекции МОБ и 5 000 000 для количественного определения МОБ.

### Молекулярные методы выявления МОБ на основе полимеразной цепной реакции

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) с использованием стандартных (консенсусных) праймеров к генам варибельной области тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) [17] – наиболее быстрая методика из молекулярных, имеет чувствительность около  $10^{-2}$ , но неприменима для всех пациентов. Ограничением чувствительности является амплификация нормальных поликлональных IGHV, особенно на фоне регенерирующего костного мозга. Метод является качественным.

Значительно повысить чувствительность ( $10^{-5}$ – $10^{-6}$ ) позволила ПЦР с применением аллель-специфических праймеров [13, 14, 18]. Для этих методов необходимо иметь данные по исходному образцу (до терапии). Использование метода секвенирования в режиме реального времени [19] позволило добиться чувствительности до  $10^{-5}$  с количественной оценкой МОБ.

Наиболее чувствительными и быстрыми в настоящее время являются методы высокопроизводительного секвенирования нового поколения (чувствительность  $10^{-6}$ ) [20, 21], позволяющие проводить количественную оценку МОБ, в том числе когда первичный материал недоступен. Имеются данные, что в ряде случаев глубина ремиссии, определяемая лишь столь высокочувствительными методами исследования ( $10^{-6}$  и ниже), коррелирует с достижением плато выживаемости и может служить оптимальной целью терапии. В частности, к такому выводу приводят исследования пациентов с ХЛЛ после аллогенной трансплантации [20], терапии CAR Т-клетками [22], у которых МОБ-негативность, определенная методами секвенирования нового поколения, ассоциировалась с полным отсутствием неблагоприятных событий за время наблюдения, в отличие от МОБ-негативных по данным проточной цитометрии, в группе которых все же наблюдались случаи прогрессии.

Оба метода обнаружения МОБ (ПЦР и проточная цитометрия) при сравнительном анализе показали высокую корреляцию результатов на уровне пороговой чувствительности до  $10^{-5}$ , однако при более низких значениях МОБ она выявляется лишь молекулярными методами [13, 18, 21].

Ограничением в использовании ПЦР-методов являются высокая стоимость реактивов и оборудования, трудозатратная методика выполнения анализа [13, 14, 18–21]. Преимуществом кроме высокой чувствительности является длительная стабильность ДНК, что упрощает транспортировку в центральную лабораторию. Проточная цитометрия быстрее в производстве и дешевле, недостатком является необходимость исследования свежих образцов (до 48 ч). Тем не менее метод проточной цитометрии в диагностике МОБ ХЛЛ благодаря стандартизации, эффективности и простоте получил широкое распространение [23, 24]. Сайт <http://www.ericll.org> (Европейская исследовательская инициатива по ХЛЛ) содержит актуальную информацию и рекомендации по определению МОБ при ХЛЛ как методом проточной цитометрии, так и ПЦР-методами.

### Материал для определения МОБ

Определение МОБ возможно как в периферической крови, так и в костном мозге. Периферическая кровь значитель-

но доступнее для анализа. При сравнении парных образцов отмечалась высокая корреляция, однако уровень МОБ в костном мозге, как правило, выше, чем в периферической крови [12–14, 18, 21]. Особенно это актуально в течение 3 мес после проведенной иммунохимиотерапии. В работе G.Kovacs и соавт. показано, что после терапии FCR значимо большую БПВ имели пациенты, у которых МОБ-негативность определялась как в крови, так и в костном мозге, в отличие тех, у которых МОБ определялась только в крови [25].

Итогом дискуссии о методах детекции МОБ стали следующие рекомендации Европейского медицинского агентства (2014 г.) [26]: для клинических исследований – проводить скрининговое исследование МОБ при ХЛЛ в периферической крови и в случае негативности обязательно проводить исследование костного мозга; МОБ-негативностью считается выявление менее 1 ХЛЛ-клетки на 10 000 лейкоцитов ( $<10^{-4}$ ). Два лабораторных метода считаются применимыми для определения МОБ-статуса – количественная ПЦР в режиме реального времени с чувствительностью в пределах  $10^{-4}$ – $10^{-5}$  и  $\geq 4$ -цветная проточная цитометрия с чувствительностью  $10^{-4}$ . Подобные рекомендации даны в руководстве National Cancer Institute-sponsored Working Group – NCI-WG (2008 г.) [4].

Возможным резервуаром МОБ при ХЛЛ могут служить лимфатические узлы и селезенка. Однако в настоящее время не разработаны методы детекции МОБ в этих локализациях [21].

### Значение определения МОБ как прогностического фактора Частота и прогностическое значение элиминации МОБ для стандартных схем иммунохимиотерапии

В 2011 г. была опубликована статья Sebastian Böttcher и соавт. [27] по результатам рандомизированного исследования CLL-8, в которой приведены данные по определению МОБ в периферической крови и костном мозге у 493 ранее не леченных больных, получивших курс терапии FC (флударабин, циклофосфан) и FCR (флударабин, циклофосфан, ритуксимаб). Схема FCR показала значительное преимущество перед FC в достижении МОБ-негативности (63% против 35% в периферической крови;  $p < 0,001$ ; 44% против 28% в костном мозге;  $p = 0,007$ ). Снижение уровня МОБ привело к увеличению ОВ и БПВ в обеих группах пациентов (как при терапии FC, так и при терапии FCR), причем при достижении МОБ-негативности ОВ и БПВ не имели достоверных различий в обеих группах, хотя в группе пациентов, получивших терапию FCR, число пациентов, достигших МОБ-негативности, было достоверно выше. Таким образом, достижение МОБ-негативности являлось позитивным фактором, независимым от проведенной терапии. При мультифакторном анализе было показано, что МОБ-негативность в конце терапии является предиктором ОВ и БПВ, независимым от известных предшествующих терапии факторов риска.

По данным исследования CLL10 (FCR и BR – бендамустин + ритуксимаб) достижение МОБ-негативности составило 74% против 63% соответственно в периферической крови и 46% и 35% соответственно в костном мозге [28].

В России было проведено многоцентровое исследование BEN-001, куда включались ранее не леченные больные ХЛЛ с показаниями для начала терапии, без жестких критериев отбора, что приближено к рутинной клинической практике. Пациенты получали терапию по схеме BR. В исследование с 05.06.2012 по 20.01.2015 были включены 196 пациентов из 34 медицинских центров Российской Федерации, в популяцию для полного анализа включены 149. Статус МОБ был проанализирован методом проточной цитометрии у 84 (56,4%) больных, ответивших на терапию. Образцы костного мозга были исследованы у 81 (96,4%) пациента. МОБ-негативность после 6-го курса терапии составила 27,4%, что согласуется с данными мировой литературы [28, 29].

### МОБ-статус и клинический ответ: что важнее?

В исследовании Gabor Kovacs и соавт. [25] была проанализирована прогностическая значимость МОБ в сравнении с

клиническим ответом на терапию у 554 ранее не леченных пациентов, включенных в 2 исследования: CLL8 (FC против FCR) и CLL10 (FCR против BR). МОБ измерялась методом проточной цитометрии с чувствительностью  $10^{-4}$  в крови и в костном мозге (в костном мозге – только у пациентов с полной клинической ремиссией). Сравнивались 4 группы пациентов: с МОБ-негативной полной ремиссией (МОБ-ПР), МОБ-негативной частичной ремиссией (МОБ-ЧР), МОБ-позитивной полной ремиссией (МОБ+ПР) и МОБ-позитивной частичной ремиссией (МОБ+ЧР). Было установлено, что БПВ не различалась достоверно у пациентов с МОБ-ПР и МОБ-ЧР, что БПВ была достоверно выше у пациентов с МОБ-ЧР, чем у пациентов с МОБ+ПР. При более подробном анализе группы пациентов с МОБ-ЧР выяснилось, что только пациенты с изолированно увеличенной селезенкой имеют сходные результаты с группой МОБ-ПР, а в группе пациентов с увеличенными лимфоузлами БПВ была ниже. В целом результаты исследования показали, что для оценки эффективности терапии достижение МОБ-негативности не менее важно, чем клинический ответ, и оценка МОБ наряду с клиническим ответом должна применяться в рандомизированных клинических исследованиях.

Одно из наиболее долгосрочных исследований влияния эрадикации МОБ на БПВ и ОВ описано в работе M.Kwok и соавт. [29]. Проанализированы данные 536 пациентов, получивших разные виды терапии ХЛЛ с 1996 по 2007 г. и достигших хотя бы частичной ремиссии. Срок наблюдения составил от 9 до 20 лет. БПВ и ОВ в группе МОБ-ЧР также была длиннее, чем у МОБ+ПР.

### Является ли МОБ-негативность универсальным предиктором прогноза?

При мультивариантном анализе в работе M.Kwok и соавт. [29] на длительность БПВ влияли достижение МОБ-негативности и цитогенетические данные, а на ОВ – МОБ-статус, возраст, стадия и вид терапии. Те пациенты, которые достигли МОБ-негативности после первичной терапии, имели лучшие БПВ и ОВ, чем предлеченные, также наличие del17 и del11 снижало БПВ и ОВ, в том числе у МОБ-негативных пациентов, хотя они были несколько лучше, чем у МОБ-позитивных.

Результаты долгосрочного наблюдения (16 лет) за пациентами, получившими стандартную терапию FCR, представлены в работе P.Thompson и соавт. [30]. Дан анализ ОВ и БПВ 300 пациентов в зависимости от разных факторов (мутационный статус, цитогенетика, уровень  $\beta_2$ -микроглобулина, пола, стадии, достижение МОБ-негативности). МОБ определялась в костном мозге по окончании терапии методом пациент-специфической ПЦР (чувствительность  $10^{-4}$ ). Одной из целей исследования были выявление факторов, влияющих на длительность БПВ и ОВ, и, соответственно, выделение групп пациентов с потенциально благоприятным прогнозом, не нуждающихся в эскалации терапии и поддерживающей терапии, или, напротив, тех, для которых стандартный терапевтический подход (FCR), скорее всего, окажется бесперспективен и, возможно, следует выбирать для лечения новые схемы. В частности, было установлено, что пациенты с мутированным статусом генов IGHV и достижением МОБ-негативности в конце терапии имеют значимо большие ОВ и БПВ, чем мутированные МОБ-позитивные. В группе немутированных пациентов достижение МОБ-негативности не влияло на ОВ и БПВ – они были значимо ниже, чем у мутированных.

### МОБ-негативность как точка окончания терапии: первые данные

Интересным фактом являлось то, что, хотя пациенты, получившие по разным причинам (прежде всего из-за осложнений, связанных с токсичностью) меньше 6 циклов терапии, имели в целом худшую БПВ по сравнению с получившими все 6 циклов, если к моменту окончания терапии были достигнуты МОБ-негативность и полная ремиссия, БПВ не отличалась от получивших полный курс [31]. Это создало некоторые предпосылки для того, чтобы предположить, что пациентам, достигшим МОБ-негативности и полной клинической ремиссии, дальнейшая терапия может быть отменена, что даст возможность уменьшить токсические эффекты.

Такое же предположение было выдвинуто Paolo Strati и соавт. [31] на основании анализа 237 ранее не леченных больных, получивших терапию FCR. Определение МОБ производилось в образцах костного мозга методом 4-цветной проточной цитометрии согласно стандартам ERIC [12] (чувствительность  $10^{-4}$ ) после 3-го цикла терапии и через 2 мес после окончания терапии (6 циклов). Часть пациентов (50 человек) получили 3 и менее циклов терапии (в связи с миелосупрессией, сопутствующими заболеваниями и др.). По результатам достижения МОБ-негативности и количеству курсов терапии пациенты были разделены на 5 групп: 3 курса МОБ-, 3 курса МОБ+, пациенты МОБ- после 3-го цикла и продолжившие терапию до 6 циклов (3МОБ- 6МОБ-), 6 курсов МОБ+ и пациенты МОБ+ после 3-го курса и достигшие МОБ- после 6-го курса. По анализу БПВ и ОВ не было различий между тремя МОБ-негативными группами, таким образом, продолжение терапии после достижения МОБ-негативности не улучшает выживаемость. Авторы отмечают, что раннее прекращение терапии после достижения эрадикации МОБ у больных с достижением полной ремиссии и безотягочающих прогностических факторов (с мутированным статусом генов IGTV и без del17) позволило бы уменьшить побочные эффекты терапии и, учитывая лимитированное количество наблюдений, предлагают проверить полученные данные в широком рандомизированном исследовании.

### Какие предтерапевтические факторы влияют на достижение МОБ-негативности?

Существует некоторая разноречивость данных о том, какие характеристики больных, определяемые до начала терапии, влияют на достижение МОБ-негативности. Наиболее часто, хотя и не во всех работах, назывались такие факторы, как мутационный статус генов IGTV – чаще МОБ-негативность достигалась в группе мутированных [30–32] – и отсутствие del17p [27, 30]. Кроме того, в разных исследованиях отмечалось негативное значение таких факторов, как высокий уровень  $\beta_2$ -микроглобулина [30], мужской пол [31], мутации NOTCH1 [32], а наличие трисомии 12 расценивалось как положительный фактор [32].

В исследовании BEN-001 не было выявлено статистически значимой корреляции между полом, возрастом, стадией заболевания, цитогенетическими данными, экспрессией CD38, IGTV-статусом и достижением МОБ-негативности после 6-го курса терапии BR в 1-й линии.

### МОБ-статус как конечная точка в клинических исследованиях

Таким образом, по результатам приведенных выше наблюдений было доказано, что для стандартных схем иммунохимиотерапии (FC, FCR, BR) МОБ-статус является предиктором ОВ и БПВ [25, 27–32]. На основании этого факта Европейское медицинское агентство рекомендовало использовать достижение МОБ-негативного статуса в качестве конечной точки для клинических исследований для доказательства влияния терапии на БПВ [26].

### МОБ в эпоху новых препаратов

Введение в практику новых препаратов – ингибиторов брутониновой тирозинкиназы (ибрутиниб) выявило такой феномен, как ибрутиниб-индуцированный лимфоцитоз [33], который не препятствовал достижению положительного терапевтического эффекта. МОБ-негативность не достигалась, но отмечались уменьшение лимфатических узлов и нормализация показателей гемоглобина и тромбоцитов. Однако положительные эффекты сохранялись лишь на фоне постоянного приема препарата. В настоящее время проводится ряд многоцентровых исследований эффективности комбинации ибрутиниба с химиотерапией. В частности, в исследовании HELIOS зафиксировано преимущество комбинации ибрутиниб + BR над схемой BR для резистентных и рецидивных больных ХЛЛ. У них чаще достигалась МОБ-негативность, что ассоциировалось с лучшей БПВ [34]. В настоящее время проводится ряд исследований по оценке эффективности ибрутиниба в сочетании с

другими препаратами (ибрутиниб и ритуксимаб [35], ибрутиниб и ублитуксимаб [36], ибрутиниб и алемтузумаб [37], ибрутиниб и венетоклак [38]). Примечательно, что в дизайне этих исследований определение МОБ является не только критерием оценки эффективности терапии, но также возможной точкой окончания терапии при достижении МОБ-негативности.

Ингибитор Bcl-2 венетоклак показал свою эффективность у резистентных и рецидивных пациентов, изолированно и в сочетании с ритуксимабом, бендамустином, обинтузумабом. В частности, отмечалось достижение МОБ у 57% рефрактерных и рецидивных пациентов на терапии венетоклаком и ритуксимабом [39]. Достижение МОБ-негативности в этих случаях также коррелировало с лучшей БПВ [40, 41].

Ряд исследований предлагают после химиотерапии проводить консолидационный курс моноклональными антителами (алемтузумаб [42], обинтузумаб [43]) до достижения МОБ-негативности в костном мозге. Результаты этих исследований, возможно, приведут к пониманию, у каких пациентов следует предпринимать все возможные шаги для достижения МОБ-негативности, а для каких групп пациентов неизбежные осложнения длительной терапии нивелируют потенциальный положительный эффект.

### Значение эрадикации МОБ при аллогенной трансплантации стволовых клеток

В настоящее время, в связи с новыми возможностями терапии рецидивных и резистентных пациентов ХЛЛ, отмечается сужение показаний к аллогенной трансплантации стволовых клеток. Тем не менее в случае резистентности ко 2-й линии терапии, включая ибрутиниб и венетоклак, возможность трансплантации должна быть рассмотрена для соматически сохраненных больных [44]. Эрадикация МОБ при аллогенной трансплантации стволовых клеток достигается примерно в 1/2 случаев и служит предиктором длительной БПВ [20, 45, 46]. Исследование проводили через 6 и 12 мес после аллогенной трансплантации костного мозга. При сравнении метода проточной цитометрии (чувствительность  $10^{-4}$ ) и ПЦР нового поколения (чувствительность  $10^{-6}$ ) отмечалось некоторое преимущество последнего метода в оценке негативного влияния МОБ-позитивности на рецидив в посттрансплантационном периоде (50-месячная БПВ составила 93,3% при МОБ-негативности по ПЦР и 86% – по проточной цитометрии [20]). Однако в настоящее время нет рекомендации, что делать в случае рецидива МОБ после трансплантации. Имеются сведения об удачном применении инфузии донорских лимфоцитов в таких случаях [45], но число пациентов слишком мало, чтобы делать определенные выводы [21].

### Использование определения МОБ в рутинной клинической практике

Несмотря на то, что факт достижения эрадикации МОБ широко применяется в клинических исследованиях, до настоящего времени нет рекомендации определения уровня МОБ в клинической практике [4, 26, 47].

Нет работ, показывающих, как влияет эрадикация МОБ на качество жизни пациентов, также нет рекомендаций терапии рецидива МОБ. Однако ряд современных клинических исследований [31, 32, 35–37, 41, 42, 48, 49] подводит к выводу, что достижение МОБ-негативности может стать точкой окончания терапии, что позволит снизить токсичность, улучшить качество жизни и снизить стоимость терапии. Таким образом, определение МОБ-статуса может стать точкой принятия решения о продолжении, остановке либо смене терапии в клинической практике. Необходима разработка стандартов дизайна измерения МОБ для современных схем терапии, а также оптимальных методов исследования.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Информация о спонсорстве

Исследование BEN-001 выполнено при спонсорской поддержке фирмы Astellas Pharma.

## Литература/References

- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC, Lyon, 2008
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127 (20): 2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолифферативных заболеваний. Под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. М., 2016; с. 224–53. / Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniu limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. I.V.Poddubnoi, V.G.Savchenko. M., 2016; s. 224–53. [in Russian]
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111 (12): 5446–56.
- NCCN – Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-cell lymphomas version 7.2017, [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf) (accessed 29 Dec 2017)
- Keating MJ, O'Brien S, Albitar M et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23 (18): 4079–88.
- Moreton P, Kennedy B, Lucas G et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2005; 23 (13): 2971–9.
- Rawstron AC, Kennedy B, Evans PA et al. Quantitation of minimal disease levels in chronic lymphocytic leukemia using a sensitive flow cytometric assay improves the prediction of outcome and can be used to optimize therapy. *Blood* 2001; 98 (1): 29–35.
- Vuillier F, Claisse JF, Vandenvelde C et al. Evaluation of residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients in clinical and bone-marrow remission using CD5-CD19 markers and PCR study of gene rearrangements. *Leuk Lymphoma* 1992; 7 (3): 195–204.
- Lenormand B, Bizet M, Fruchart C et al. Residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients and prognostic value. *Leukemia* 1994; 8 (6): 1019–26.
- Cabezudo E, Matutes E, Ramrattan M et al. Analysis of residual disease in chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry. *Leukemia* 1997; 11: 1909–14.
- Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia* 2007; 21 (5): 956–64.
- Rawstron AC, Botcher S, Testu R et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia* 2013; 27 (1): 142–9.
- Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia* 2016; 30 (4): 929–36.
- Farren TW, Liu F, Macey MG et al. Combined ROR1 and CD160 Detection for Improved Minimal Residual Disease in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* 2013; 122 (21): 2572.
- Farren TW, Giustiniani J, Fanous M et al. Minimal residual disease detection with tumor-specific CD160 correlates with event-free survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J* 2015; 5 (1): e273.
- Voena C, Ladetto M, Astolfi M et al. A novel nested-PCR strategy for the detection of rearranged immunoglobulin heavy-chain genes in B cell tumors. *Leukemia* 1997; 11 (10): 1793–8.
- Böttcher S, Stilgenbauer S, Busch R et al. Standardized MRD flow and ASO IGH RQ-PCR for MRD quantification in CLL patients after rituximab-containing immunochemoimmunotherapy: a comparative analysis. *Leukemia* 2009; 23 (11): 2007–17.
- Pfützner T, Engert A, Wittor H et al. A real-time PCR assay for the quantification of residual malignant cells in B cell chronic lymphatic leukemia. *Leukemia* 2000; 14: 754–66.
- Logan AC, Zhang B, Narasimhan B et al. Minimal residual disease quantification using consensus primers and high-throughput IGH sequencing predicts post-transplant relapse in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2013; 27 (8): 1659–65.
- Thompson PA, Wierda WG. Eliminating minimal residual disease as a therapeutic end point: working toward cure for patients with CLL. *Blood* 2016; 127 (3): 279–86.
- Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA et al. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib. *J Clin Oncol* 2017; 35 (26): 3010–20.
- Steblikova O, Cbovancova J, Tichy B et al. Detecting minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia using 8-color flow cytometry protocol in routine hematological practice. *Int J Lab Hematol* 2014; 36 (2): 165–71.
- Луговская С.А., Почтарь М.Е., Наумова Е.В. Диагностика минимальной остаточной болезни при В-клеточном хроническом лимфолейкозе методом многопараметрической лазерной проточной цитофлуориметрии. *Клин. лаб. диагностика.* 2010; 9: 20–20а. / Lugovskaia SA, Pochtar ME, Naumova EV. Diagnostika minimal'noi ostatocnoi bolezni pri V-kletocbnom khronicheskom limfoleikoze metodom mnogoparametricheskoi lazernoi protocnoi sitofluorimetrii. *Klin. lab. diagnostika.* 2010; 9: 20–20a. [in Russian]
- Kovacs G, Robrecht S, Fink AM et al. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol* 2016; 34 (31): 3758–65.
- Guideline on the use of minimal residue disease as an endpoint in chronic lymphocytic leukaemia studies EMA/629967/2014 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/12/WC500179047.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500179047.pdf)
- Böttcher S, Ritgen M, Fischer K et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (9): 980–8.
- Eichborst B, Fink AM, Bablo 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.
- Kwok M, Rawstron A, Varghese A et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood* 2016; 128 (24): 2770–3.
- Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016; 127 (3): 303–9.
- Strati P, Keating MJ, O'Brien SM et al. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood* 2014; 123 (24): 3727–32.
- Santacruz R, Villamor N, Aymerich M et al. The prognostic impact of minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia requiring first-line therapy. *Haematologica* 2014; 99 (5): 873–80.
- Herman SE, Niemann CU, Farooqui M et al. Ibrutinib-induced lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia: correlative analyses from a phase II study. *Leukemia* 2014; 28 (11): 2188–96.
- Cbanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016; 17 (2): 200–11.
- Collett L, Howard DR, Munir T et al. Assessment of ibrutinib plus rituximab in front-line CLL (FLAIR trial): study protocol for a phase III randomised controlled trial. *Trials* 2017; 18 (1): 387.
- Sharman JP, Farber CM, Mabadevan D et al. Ublituximab (TG-1101), a novel glycoengineered anti-CD20 antibody, in combination with ibrutinib is safe and highly active in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukaemia: results of a phase 2 trial. *Br J Haematol* 2017; 176 (3): 412–20.
- Winqvist M, Palma M, Heimersson K et al. Dual targeting of Bruton tyrosine kinase and CD52 induces minimal residual disease-negativity in the bone marrow of poor-prognosis chronic lymphocytic leukaemia patients but is associated with opportunistic infections – Results

- from a phase I study. *Br J Haematol* 2017. DOI: 10.1111/bjh.14836 [Epub ahead of print]
38. Hillmen P, Rawstron A, Munir T et al. The initial report of the Bloodwise TAP CLARITY study containing ibrutinib and venetoclax in relapsed, refractory CLL shows acceptable safety and promising early indications of efficacy. *EHA* 2017; Abstract S770
  39. Seymour JF, Ma S, Brander DM et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017; 18 (2): 230–40.
  40. Stilgenbauer S, Chyla B, Eichhorst B et al. Venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) with 17p deletion: outcome and minimal residual disease from the full population of the pivotal M13-982 trial. *EHA* 2017; Abstract S771.
  41. Stilgenbauer S, Morschbauser F, Wendtner CM et al. Phase Ib study (GO28440) of Venetoclax with bendamustine/rituximab or bendamustine/obinutuzumab in patients with relapsed/refractory or previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016; 128 (22): Abstract 4393.
  42. Varghese AM, Howard DR, Pocock C et al. Eradication of minimal residual disease improves overall and progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia, evidence from NCRN CLL207: a phase II trial assessing alemtuzumab consolidation. *Br J Haematol* 2017; 176 (4): 573–82.
  43. Oughton JB, Collett L, Howard DR et al. GA101 (obinutuzumab) monoclonal Antibody as Consolidation Therapy In CLL (GALACTIC) trial: study protocol for a phase II/III randomised controlled trial. *Trials* 2017; 18 (1): 353.
  44. Dreger P, Schtelzig J, Andersen N et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 2014; 124 (26): 3841–9.
  45. Dreger P, Dobner H, Ritgen M et al; German CLL Study Group. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood* 2010; 116 (14): 2438–47.
  46. Farina L, Carniti C, Doderio A et al. Qualitative and quantitative polymerase chain reaction monitoring of minimal residual disease in relapsed chronic lymphocytic leukemia: early assessment can predict long-term outcome after reduced intensity allogeneic transplantation. *Haematologica* 2009; 94 (5): 654–62.
  47. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2017; 92 (9): 946–65.
  48. Никитин ЕА. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014. / Nikitin EA. Differentsirovannaya terapiia khronicheskogo limfoleikoza. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2014. [in Russian]
  49. Кувшинов АЮ, Волошин С.В., Мартынкевич И.С. и др. Хронический лимфолейкоз: прогностическое значение минимальной остаточной болезни, возможности современных методов ее выявления и коррекции (обзор литературы). *Клин. онкогематология*. 2016; 9 (2): 191–8. / Kuvsbinov AYu., Volosbin S.V., Martynkevich I.S. i dr. Khronicheskii limfoleikoz: prognosticheskoe znachenie minimal'noi ostatocnoi bolezni, vozmozhnosti sovremennykh metodov ee vyivleniia i korrektsii (obzor literatury). *Klin. onkologematologii*. 2016; 9 (2): 191–8. [in Russian]

**Сведения об авторах**

**Миролюбова Юлия Владимировна** – врач клинической лабораторной диагностики, ассистент каф. лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». E-mail: juli9702@yandex.ru  
**Стадник Елена Александровна** – канд. мед. наук, ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова», доц., ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». E-mail: elena\_stadnik@mail.ru

# Вирус Эпштейна–Барр у детей, больных классической лимфомой Ходжкина

И.В.Ботезату, Т.Т.Валиев, Т.Е.Душенькина, К.В.Смирнова, Р.С.Равшанова, Д.М.Максимович, А.В.Лихтенштейн, В.Э.Гурцевич<sup>✉</sup>, А.В.Попа, Н.Б.Сенюта

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

115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

<sup>✉</sup>vlad-88@yandex.ru

Классическая лимфома Ходжкина (КЛХ) – одно из многочисленных злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Показано, что ВЭБ-позитивные случаи КЛХ распределяются неравномерно среди случаев этого заболевания. На частоту ВЭБ-позитивных случаев КЛХ оказывают влияние демографическая характеристика изучаемой популяции и другие факторы. Россия относится к географическим регионам с низкой заболеваемостью этой формой опухоли. Цель исследования заключалась в изучении гуморального ответа к ВЭБ и уровней вирусной ДНК в плазме крови детей, больных КЛХ, и выяснении значимости обоих маркеров вируса для диагностики и оценки клинических проявлений болезни.

Исследования показали, что уровень инфицированности ВЭБ у детей, больных КЛХ, практически не отличается от такового у здоровых детей, однако активность гуморального ответа оказалась существенно ниже. Изучение состава форменных элементов лейкоцитарного ростка, ответственных за клеточный и гуморальный иммунитет, не позволило объяснить наблюдаемый феномен. В частности, число циркулирующих в крови лейкоцитов у больных до лечения соответствовало нормальным показателям, но оказалось ниже нормальных значений после лечения. И напротив, процентное содержание лимфоцитов у больных до лечения оказалось ниже нормальных значений, но достигло нормальных показателей после лечения. Процентное содержание нейтрофилов и моноцитов у детей до и после лечения практически соответствовало таковым у здоровых лиц. Полученные данные позволяют предположить, что ослабленный гуморальный ответ у детей, больных КЛХ, не связан с измененным составом форменных элементов лейкоцитарного ростка, а обусловлен их сниженной функциональной активностью. Поиск копий ДНК вируса в плазме и смывах полости рта позволил обнаружить их лишь у нескольких больных до проведения терапии и констатировать их полное отсутствие после лечения. Динамическое наблюдение за концентрацией ДНК ВЭБ в плазме крови и гуморальным ответом к ВЭБ у 3 больных показало повышенное содержание числа копий вирусной ДНК до лечения и их снижение до нулевых значений после успешно проведенной терапии. Титры антител при этом оставались на прежнем уровне и не отражали клинического состояния больных. Проведенное исследование позволяет предположить, что повышенная концентрация вирусной ДНК, обнаруженная в плазме больных КЛХ, может стать важным маркером, позволяющим косвенно оценить степень минимальной остаточной болезни и вероятность рецидива заболевания.

**Ключевые слова:** вирус Эпштейна–Барр, классическая лимфома Ходжкина у детей, гуморальный ответ к ВЭБ, форменные элементы лейкоцитарного ростка (лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы, моноциты), вирусная ДНК в плазме крови больных.

**Для цитирования:** Ботезату И.В., Валиев Т.Т., Душенькина Т.Е. и др. Вирус Эпштейна–Барр у детей, больных классической лимфомой Ходжкина. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 23–28.

## Original article

### Epstein–Barr virus in children with classical Hodgkin’s lymphoma

I.V.Botezatu, T.T.Valiev, T.E.Dushenkina, K.V.Smirnova, R.S.Ravshanova, D.M.Maksimovich, A.V.Likhtenstein, V.E.Gurtsevich<sup>✉</sup>, A.V.Popov, N.B.Senyuta

N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

<sup>✉</sup>vlad-88@yandex.ru

#### Abstract

Classical Hodgkin’s lymphoma (cHL) is one of the many malignant tumors associated with the Epstein-Barr virus (EBV). It is shown that EBV-positive cases of cHL are distributed with different frequencies among all cases of the disease. The frequency of EBV-positive cases of cHL is influenced by the demographic characteristics of the studied population and other factors. Russia belongs to geographical regions with a low incidence of this form of tumor. The aim of the study was to estimate the humoral response to EBV and the level of viral DNA in the blood plasma of children with cHL and to evaluate the significance of both EBV markers for clinical manifestations of the disease.

The data obtained have shown that the level of EBV persistence in children with cHL practically does not differ from that in healthy children, however, the activity of the humoral response to EBV was significantly lower. The study of the composition of the elements of the leukocyte germ, responsible for cellular and humoral immunity, did not make it possible to explain the observed phenomenon.

In particular, the number of circulating leukocytes in the patients’ blood before the treatment corresponded to normal values, but it turned out to be below the normal values after the treatment. Conversely, the percentage of lymphocytes in patients before treatment turned out to be lower than normal values, but it reached normal values after the treatment. The percentage of neutrophils and monocytes in patients before and after the treatment was almost the same as in healthy individuals. The data obtained suggest that the reduced humoral response in patients with cHL is not associated with the altered composition of the leukocyte germ cells, but due to their reduced functional activity. The search for copies of virus DNA in plasma and oral cavity swabs made it possible to detect them only in some patients before the therapy and to state their complete absence after the treatment. Dynamic observation of the EBV DNA concentration in blood plasma and humoral response to EBV in 3 patients showed increased values viral DNA copies before treatment, and their decrease to zero after successful therapy, while antibody titers remained at the same level and did not reflected the clinical state of patients. It can be assumed that the increased concentration of plasma viral DNA detected in cHL patients can become a marker that allows indirectly estimating the degree of minimal residual disease and the probability of recurrence of the disease.

**Key words:** Epstein–Barr virus, classical Hodgkin's lymphoma in children, humoral response to EBV, formed elements of leukocyte germ (leukocytes, lymphocytes, neutrophils, monocytes), viral DNA in the blood plasma of patients.

**For citation:** Botezatu I.V., Valiev T.T., Dushenkina T.E. et al. Epstein-Barr virus in children with classical Hodgkin' lymphoma. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 23–28.

## Введение

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) – гамма-герпесвирус 4-го типа с удивительной взаимоисключающей судьбой: быть убиквитарным в человеческой популяции или стать этиологическим агентом для целого ряда доброкачественных или злокачественных заболеваний.

Известно, что более 95% взрослого населения планеты инфицированы ВЭБ. После первичного заражения в организме человека устанавливается персистентная вирусная инфекция с резервуаром в В-клетках памяти [1]. Хотя ВЭБ является чрезвычайно эффективным трансформирующим агентом, его функционирование в организме находится под жестким иммунологическим контролем, и как первичное инфицирование, так и хроническая инфекция обычно протекают бессимптомно [2].

Способность ВЭБ вызывать широкий спектр новообразований связана с его латентной инфекцией. В трансформированных вирусом *in vitro* В-клетках экспрессируются 6 ядерных антигенов ВЭБ (EBNA1, 2, 3а, 3б, 3с и LP) и 3 латентных мембранных белка (LMP1, LMP2A и LMP2B), кодируемых соответствующими генами латентной инфекции [3]. Кроме того, в латентно инфицированных клетках транскрибируются некодирующие вирусные РНК. К ним относятся два небольших неполоиденированных транскрипта, EBER, и более 40 вирусных микроРНК, расположенных внутри интрона BART (BamHI-A right tight transcripts) или вокруг кодирующей области гена BHRF1 [4, 5]. Экспрессию полного набора латентных генов относят к III типу латенции, сопровождающую трансформацию В-клеток [3]. Экспрессия вирусных генов в ВЭБ-положительных лимфомах, возникающих на фоне иммуносупрессии, также часто реализуется по III типу латенции, но при других злокачественных новообразованиях характер экспрессии вирусных генов более ограничен [6].

Среди доброкачественных новообразований, вызываемых ВЭБ, известны инфекционный мононуклеоз и волосатая лейкоплакия полости рта. К числу злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, в возникновении которых ВЭБ играет роль этиологического фактора, относятся целый ряд неходжкинских лимфом, возникающих на фоне иммунодефицитных состояний разного генеза, например, у лиц, инфицированных ВИЧ, больных СПИДом, лимфомой Беркитта, перенесших трансплантацию органов, подвергшихся массивному химиотерапевтическому воздействию (онкологические больные) и т.д. Роль ВЭБ в патогенезе лимфолиферативных заболеваний трудно переоценить. Неслучайно в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной ткани Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. выделены ассоциированные с ВЭБ варианты диффузной В-крупноклеточной и MALT-лимфом. ВЭБ также является этиологическим агентом и для некоторых опухолей эпителиального происхождения, таких как рак сосислотки и определенные варианты рака желудка.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – еще одно новообразование, ассоциированное с ВЭБ. Однако значение этого вируса в возникновении классической ЛХ (кЛХ) по-прежнему далеко от понимания. В пользу этиологической роли ВЭБ указывают повышенный риск заболеть кЛХ у лиц, переболевших инфекционным мононуклеозом [7], повышенные титры антител к ВЭБ до возникновения заболевания [8], а также моноклональность вирусного генома в опухолевых клетках, клетках Ходжкина–Рид–Штернберга (X-Р/Ш) [9]. Последнее свидетельствует о том, что мутация возникла в одной исходно инфицированной клетке, и в результате клональной экспансии потомков этой клетки сформировалась опухоль. Роль ВЭБ в патогенезе кЛХ подтверждена также методами гибридизации ДНК в Саузерн-блоттинге, а также гибридизацией *in situ* [9], доказавшими наличие латентной ВЭБ-инфекции в опухолевой ткани у части этих больных.

Кроме того, анализы на РНК-транскрипты ВЭБ (EBER) и иммуногистохимическое тестирование на латентный мембранный белок-1 (LMP-1) представили прямые доказательства присутствия ВЭБ в клетках X-Р/Ш или вариантах этих клеток у 40–50% больных кЛХ [10, 11].

Функциональные исследования генома ВЭБ и кодируемых им белков LMP1 и LMP2A подтверждают важную роль вируса в выживании клеток X-Р/Ш, их транскрипционном перепрограммировании и уклонении от иммунного надзора. В частности, показано, что экспрессия LMP2A в В-клетках приводит к снижению регуляции В-клеточных специфических генов и индукции генов, связанных с пролиферацией и ингибированием апоптоза, созданию профиля экспрессии генов, аналогичного профилю, наблюдаемому в клеточных линиях, полученных от больных кЛХ [12]. Постоянная активация гена NOTCH1 под воздействием LMP2A и последующее ингибирование E2A и подавление регуляторной функции EBF, двух транскрипционных факторов, регулирующих развитие В-клеток, по-видимому, оказывает влияние как на сигналинг выживания этих клеток, так и на регуляцию транскрипции [13].

LMP1 представляет собой интегральный мембранный белок ВЭБ, который взаимодействует с рядом сигналпроводящих путей, активирующих нуклеарный фактор каппа-би (NF-κB), Jun N-концевую киназу (JNK/STAT) и митоген-активированную протеинкиназу p38 MAPK, P13-K/Akt [14, 15]. Кроме того, он индуцирует поверхностные клеточные молекулы адгезии и гены активации [16], активирует антиапоптотические белки (BCL-2, A20) [17] и стимулирует продукцию цитокинов [18]. Таким образом, LMP1 имитирует конститутивно активную молекулу CD40, хотя обеспечивает более сильный и устойчивый сигнал [19]. Активация сигнального пути NF-κB, событие, характерное как для ВЭБ-положительных, так и ВЭБ-отрицательных клеток кЛХ, приводит к усилению антиапоптотических генов и, как считается, играет ключевую роль в выживании этих клеток [20].

Однако ВЭБ ассоциируется лишь с определенной долей случаев кЛХ. Хотя большинство лиц инфицированных этим вирусом, только 1/50 из 1 млн циркулирующих в кровотоке здорового человека В-клеток содержит генетическую информацию ВЭБ [21]. Но если бы ВЭБ находился в качестве вируса-пассажира в В-клетке, которая впоследствии оказалась трансформированной с помощью других механизмов, то случаи кЛХ, ассоциированные с ВЭБ, были бы редким явлением [22]. К факторам риска, влияющим на возникновение ВЭБ-ассоциированных случаев кЛХ, относят гуморальный и клеточный ответы на ВЭБ-инфекцию. Оказалось, что у лиц с ВЭБ-положительной кЛХ за несколько лет до возникновения болезни имели место повышенные титры антител к вирусным капсидным (ВКА) и ранним антигенам (РА) вируса, а соотношение анти-EBNA1/анти-EBNA2-антител было 1,0 и менее по сравнению с соответствующим значением у контрольных лиц [23]. При этом отмечено, что если соотношение антител к указанным ядерным белкам 1,0 и менее сохраняется более чем 2 года после инфекционного мононуклеоза, то это указывает на дефект контроля организма за персистенцией вируса [24] и на возможность возникновения кЛХ, ассоциированной с ВЭБ [25].

Ассоциация обнаружена и между риском возникновения кЛХ и аллелями HLA, а также однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в этом регионе. Хотя некоторые SNP, вероятно, связаны со всеми кЛХ, независимо от их ВЭБ-статуса, тип HLA-ассоциаций у ВЭБ-положительных и ВЭБ-негативных кЛХ значительно отличается [26–29]. Аллели генов HLA, как I, так и II класса, связаны с ВЭБ-положительной кЛХ, тогда как ВЭБ-негативная кЛХ в значительной степени ассоциирована с аллелями II класса [27, 28].

Литературные данные свидетельствуют о том, что ВЭБ-положительные случаи кЛХ не распределяются равномерно

среди всех случаев КЛХ. На частоту ВЭБ-положительных и ВЭБ-негативных случаев КЛХ оказывает существенное влияние демографическая характеристика изучаемой популяции [30, 31]. У детей раннего возраста (менее 10 лет) и лиц преклонного возраста (старше 50 лет) КЛХ чаще всего ассоциирована с ВЭБ, чем у подростков и молодых людей (15–34 года) [31, 32]. Среди случаев КЛХ, ассоциированных с ВЭБ, преобладают мужчины в отношении приблизительно 2:1, тогда как среди ВЭБ-негативных случаев мужчины и женщины представлены более равномерно [30]. В развивающихся странах, где детские КЛХ встречаются чаще, более высокая доля случаев болезни связана с ВЭБ [30, 31]. По данным международных канцер-регистров заболеваемость детей в возрасте до 15 лет КЛХ составляет 5,5–6,5 случая на 100 тыс. детского населения. В России заболеваемость детского населения в возрастной группе до 4 лет составляет 2,4 случая на 100 тыс., в возрасте 5–9 лет – 6,2, в возрасте 10–14 лет – 10,2 случая на 100 тыс. детского населения, и в группе от 15 до 17 лет – 20,7 случая на 100 тыс. населения [33]. Целью настоящей работы стали изучение характера экспрессии ВЭБ у детей, больных классической формой ЛХ в России, и оценка гуморального ответа к ВЭБ и вирусной нагрузки в плазме крови больных в качестве клинических маркеров болезни.

## Материалы и методы Группы больных и контрольных лиц

В исследование вошли 18 больных КЛХ, наблюдавшихся в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. Соотношение больных мужского и женского пола равнялось 1,57:1, средний возраст составил 14,8 года. Все случаи КЛХ были верифицированы в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. [24]. Во всех 18 случаях был диагностирован вариант – нодулярный склероз 1-го типа (КЛХ-NS-I). У всех больных диагностированы распространенные стадии заболевания: II стадия с массивным поражением лимфатических узлов, преимущественно средостения – [9 (50%), III [3 (16,7%)] и IV стадии [6 (33,3%)].

Из 18 пациентов, включенных в исследование, у 16 (88,9%) диагноз был установлен впервые, и лечение проводилось по протоколу НИИ ДОГ-ЛХ 2007, основу которого составляет схема полихимиотерапии BEACOPPesc ± лучевая терапия.

Двое (11,1%) больных были включены в исследование в рецидиве заболевания. Терапия проводилась по схеме ViGePP (а в одном случае с включением анти-CD30 моноклонального антитела брентуксимаба ведотина).

Все пациенты живы к моменту окончания терапии без признаков опухоли (время наблюдения за больными 26,3±9,2 мес).

У всех больных до лечения, в процессе его проведения, после окончания и в дальнейшем при наблюдении анализировали содержание таких клеточных элементов крови, как лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы и моноциты, которые реагируют в организме на внешние и внутренние воздействия и в известной мере отражают иммунный статус больных. Контрольную группу составили 35 здоровых детей в возрасте 10–14 лет и 27 юношей и девушек в возрасте 15–19 лет. Данное исследование, в которое вошли больные КЛХ и здоровые лица с их согласия в результате случайной выборки, было одобрено Комитетом по этике при НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина.

## Серологический тест на антитела к ВЭБ

Для тестирования плазмы крови на наличие ВЭБ-специфических антител использовали непрямую реакцию иммунофлуоресценции, в которой использовали клеточную линию Р3HR1, продуцирующую вирус и синтезирующую его ВКА, и вирус не продуцирующую клеточную линию Raji, синтезирующую после обработки индукторами РА вируса. Для усиления экспрессии вирусных антигенов клеточную линию Raji обрабатывали ТРА (12-О-тетрадеканойл-форбол-13-ацетат) в концентрации 20 нг/мл в сочетании с бутиратом Na в дозе 3 мМ/мл в течение 3–5 дней, а клеточную линию Р3HR1 обрабатывали одним ТРА в течение 3–6 дней

в той же дозе. Клеточные линии культивировали в среде RPMI 1640 с добавлением 10% эмбриональной сыворотки Gibco, при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Приготовленные таким образом культуры клеток наносили на предметные стекла, фиксировали и использовали в качестве антигенных препаратов, на которые наслаивали тестируемые образцы плазмы. Для визуализации реакции использовали конъюгированные FITC козы антитела против иммуноглобулина (Ig)G и IgA человека (Jackson Immune Research Laboratories, Inc.). При определении титров антител применяли 2-кратные разведения тестируемых и контрольных образцов плазмы. Реакцию оценивали с помощью флуоресцентного микроскопа фирмы «Nikon» (Германия). Присутствие антител к вирусу определяли по ярко-зеленому свечению клеток на фоне неокрашенных. Титром антител считали то последнее разведение плазмы, с которым обнаруживали не менее 5% специфически флуоресцирующих клеток (при четких позитивном и негативном контролях). В каждой группе обследуемых лиц подсчитывали средние геометрические значения (СГЗ) титров антител.

## Определение числа копий вирусной ДНК

Число копий ДНК ВЭБ в образцах плазмы крови и букальных смывах определяли посредством полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Для построения калибровочных кривых использовали ДНК диплоидных клеток Namalwa, содержащих 2 интегрированных вирусных генома; при этом исходили из соотношения 3,3 пг геномной ДНК – 1 копия вирусной ДНК. Для ПЦР-РВ использовали праймеры к фрагменту размером 76 пар нуклеотидов в области BamHI-W ДНК ВЭБ (GenBank accession number V01555): sense primer – W-44F (5'-CCCAACACTCCACCACACC); antisense primer – W-119R (5'-TCTTAGGAGCTGTCCGAGGG); флуоресцентный зонд W-67T (5'-FAM-CACACACTACACACAC-CCACCCGTCTC-RTQ1). В качестве контроля способности ДНК плазмы букальных смывов служить матрицей в ПЦР использовали уникальный ген K-RAS, как описано ранее [35]. Реакцию вели в 96-луночных планшетах на приборе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США) в 50 мкл реакционной смеси («Синтол», Россия), содержащей 0,3 мкМ каждого из праймеров, 25 нМ флуоресцентного зонда, 4 мМ MgCl<sub>2</sub>, 200 мМ каждого дНТФ, 1 ед. Taq-полимеразы, 10 мкл раствора ДНК в буфере TE (соответствует 50 мкл плазмы). В каждый анализ включали 2 негативных контроля (образцы, не содержащие ДНК). Условия ПЦР: денатурация 5 мин при температуре 95°C; 40 циклов 15 с при температуре 95°C и 30 с при температуре 56,5°C. Данные ПЦР-РВ анализировали при помощи программы Bio-Rad CFX manager.

## Статистический анализ

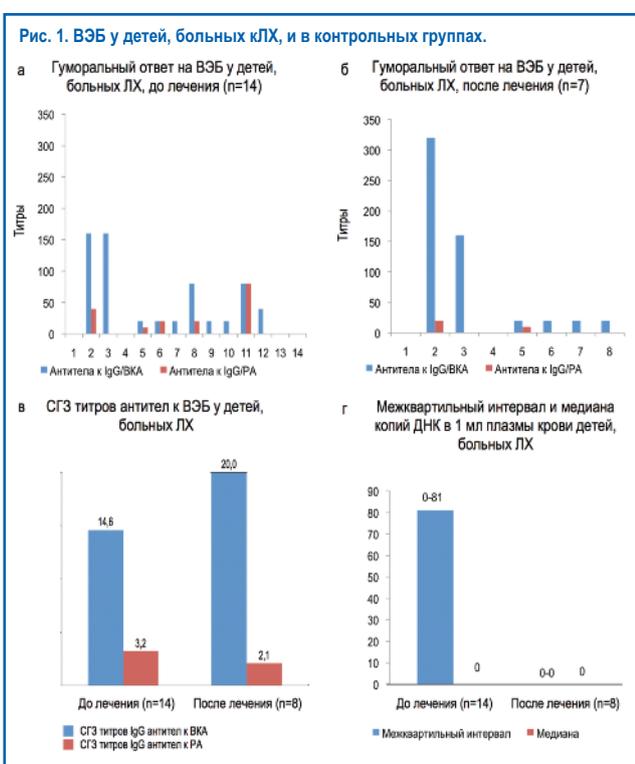
Точный тест Фишера был использован для сравнения достоверности различий между процентным содержанием вариантов LMP1 в биологических образцах двух сравниваемых групп. Значения  $p < 0,05$  указывали на наличие существенных различий.

## Результаты и обсуждение

Исследования показали, что процентное содержание серопозитивных лиц, т.е. лиц, содержащих IgG-антитела к ВКА (IgG/ВКА), у больных детей до и после терапии и здоровых детей в возрасте 10–14 и 15–19 лет существенно не отличалось (85,7% и 75,0% против 85,7% и 100% соответственно); табл. 1. Однако СГЗ этих титров в обеих группах больных детей были существенно ниже, чем у здоровых детей в возрасте 10–14 и 15–19 лет (14,6 и 20,0 против 111,0 и 100,0 соответственно;  $p < 0,05$ ). Примерно такую же картину наблюдали и при изучении в сравниваемых группах частоты IgG-антител к РА (IgG/РА). Процентное содержание антител указанной специфичности в крови больных до и после проведенной терапии (35,7 и 25,0%) было близким к их содержанию в крови здоровых детей (17,1 и 25,0%), в то время как их СГЗ значительно и статистически достоверно отличались (3,2 и 1,9 против 10,0 и 16,0;  $p < 0,05$ ). Важно отметить, что СГЗ титров IgG/ВКА и IgG/РА в группах больных детей до и после лечения были на одинаково низком уровне, и различие между ними было статистически недостоверным.

Число наблюдений	Возраст-годы (среднее арифметическое)	IgG/ВКА		IgG/РА		Копии ДНК ВЭБ/мл			
		ВКА СГЗ	поз (%)	РА СГЗ	поз (%)	Плазма крови		Букальный смыв	
						поз (%)	Медиана (МКИ)	поз (%)	Медиана (МКИ)
<b>Дети, больные КЛХ</b>									
<i>(I) До проведения терапии</i>									
14	12–18 (14,8)	14,6	85,7	3,2	35,7	3/9 (33,3)	0 (0–81)	6/10 (60,0)	0,2 (0–0,8)
<i>(II) После проведения терапии (ремиссия)</i>									
8	12–16 (14,8)	20,0	75,0	1,9	25,0	1/9 (11,1)	0 (0–0)	0/6 (0,0)	0 (0–0)
<b>Здоровые лица разных возрастных групп</b>									
35	10–14	111,0	85,7	10,0	17,1	-	-	-	-
27	15–19	100,0	100,0	16,0	25,0				
60	20–22	-	-	-	-	-	-	43,3 (26/60)	0,03 (0,02–0,05)

Примечание. Поз (%) – процент позитивных случаев из числа наблюдаемых/изучаемых.



Индивидуальные значения титров ВЭБ-специфических антител у каждого больного до и после лечения, а также показатели СГЗ соответствующих титров антител в двух сравниваемых группах отображены на рис. 1, а, б. Из рис. 1, а следует, что за исключением отдельных случаев, сохранивших нормальный уровень гуморального ответа к ВЭБ, у большинства больных до лечения обнаружены низкие титры вирус-специфических антител. Более того, из 14 больных детей, обследованных до лечения, IgG/ВКА и РА не были выявлены в 4 (28,6%) и 9 (64,3%) случаях соответственно. Аналогичную картину наблюдали и в группе больных в состоянии ремиссии после проведенного лечения (рис. 1, б). Лишь у двух больных титры IgG/ВКА были в пределах нормы (1:320 и 1:160 соответственно), в то время как остальные представители этой группы демонстрировали низкую серологическую активность к вирусу. О низком уровне серологического ответа к ВЭБ свидетельствуют и показатели СГЗ титров IgG-антител к обоим антигенам вируса у больных до и после лечения, которые оказались примерно в 5 раз ниже соответствующих показателей у здоровых детей (см. табл. 1, рис. 1, в). Таким образом, низкие титры антител к ВЭБ у детей, больных КЛХ, не предполагают возможности использования у них серологических маркеров вируса для диагно-

стики и/или оценки эффективности терапии. Такой вывод подтверждают и результаты динамического наблюдения за 3 больными (рис. 2). Из рис. 2 видно, что титры IgG/ВКА-антител у больных до лечения и в состоянии ремиссии после проведения 4 курсов полихимиотерапии оставались на прежнем уровне. Невысокие титры IgG/РА-антител (1:40) были выявлены только у больного детской лимфомой Ходжкина (ДХЛ)-03 до лечения, которые снизились до 1:20 после проведенной терапии, а у больных ДХЛ-15 и ДХЛ-4 они не определялись ни до, ни после лечения.

Результаты изучения вирусной нагрузки в плазме крови больных до и после лечения представлены в табл. 1 и рис. 1, г. Так, в плазме крови больных, обследованных до лечения, ДНК ВЭБ была выявлена в 33,3% (3/9) случаев, а медиана чисел копий ДНК равнялась 0 (межквартильный интервал – МКИ=0–81). В этой же группе больных содержание вирусной ДНК в смывах полости рта составило 60% (6/10), а медиана чисел их копий равнялась 0,2 (МКИ=0–0,8), что соответствует аналогичным показателям в группе здоровых лиц в возрасте 20–22 лет (M=0,03; МКИ=0,02–0,05). В то же время у больных в состоянии ремиссии после проведенного лечения копии вирусной ДНК ни в одном случае, ни в плазме, ни в смывах полости рта, обнаружены не были (см. табл. 1, рис. 1, г). Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что для детей, больных КЛХ, характерно существенное угнетение гуморального ответа к ВЭБ, о чем свидетельствуют низкие показатели СГЗ титров ВЭБ-специфических антител до и после лечения.

При этом концентрация вирусной ДНК, обнаруженная у некоторых больных в плазме и смывах полости рта до лечения, после лечения снижалась до нулевых значений. Примером могут служить результаты динамического наблюдения за двумя вирусными маркерами у 3 больных (см. рис. 2). Титры IgG/ВКА-антител у этих больных до и после лечения, как это было упомянуто выше, не отражали клиническое течение болезни. В то же время индивидуальные значения ДНК ВЭБ, выявленные у каждого больного при поступлении в клинику, в состоянии ремиссии после проведения лечения снизились до нулевых значений.

Как известно, клеточные элементы крови играют главную роль в специфической и неспецифической защите организма от внешних и внутренних патогенных агентов, а также участвуют в купировании разных патологических процессов. Лимфоциты, функционально подразделяемые на В-, Т- и НК-клетки, ответственны также за гуморальный и клеточный иммунитет. Исходя из этого, представлялось важным выяснить, зависит ли уровень экспрессии ВЭБ у детей, больных КЛХ, от количественного содержания форменных элементов крови, осуществляющих иммунную защиту организма и подверженных у этих больных воздействиям патологического процесса и химиотерапии.

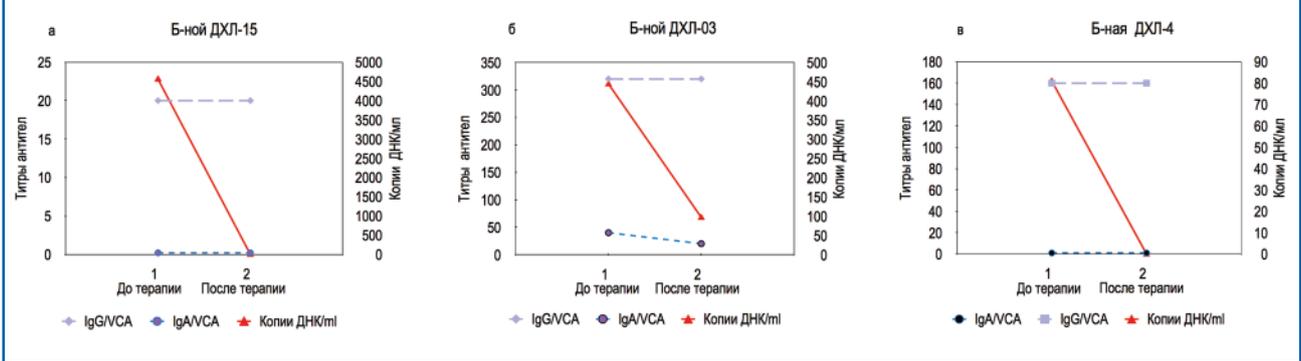
Для решения поставленной задачи мы сравнили содержание лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов в крови изучаемых больных до лечения и после его проведе-

Таблица 2. Форменные элементы лейкоцитарного роста у детей, больных КЛХ\*, до и после лечения в состоянии ремиссии и соответствующие показатели у здоровых детей

Лейкоциты ( $\times 10^9$ )				Здоровые** дети	Лимфоциты (%)				Здоровые дети
Больные дети		Больные дети			Больные дети		Больные дети		
до лечения (n=10)	после лечения (n=8)	до лечения (n=10)	после лечения (n=8)		до лечения (n=10)	после лечения (n=8)	до лечения (n=10)	после лечения (n=8)	
Медиана	МКИ	Медиана	МКИ	6–7	Медиана	МКИ	Медиана	МКИ	22–35
8,9	5,5–11,2	2,6	1,6–3,4		13,3	8,2–22,1	21,1	17,5–28,2	
Нейтрофилы (%)				Здоровые дети	Моноциты (%)				Здоровые дети
Больные дети		Больные дети			Больные дети		Больные дети		
до лечения (n=10)	после лечения (n=8)	до лечения (n=10)	после лечения (n=8)		до лечения (n=10)	после лечения (n=8)	до лечения (n=10)	после лечения (n=8)	
Медиана	МКИ	Медиана	МКИ	55–72	Медиана	МКИ	Медиана	МКИ	2–8
79,1	68,8–84,3	61,2	50,3–66,6		5,5	2,6–6,2	5,9	5,4–13,6	

\*Возраст детей, больных КЛХ, – 12–18 лет (среднее значение 14,8 года); \*\*нормальные показатели у детей старше 12 лет.  
Примечание. n= число изученных случаев.

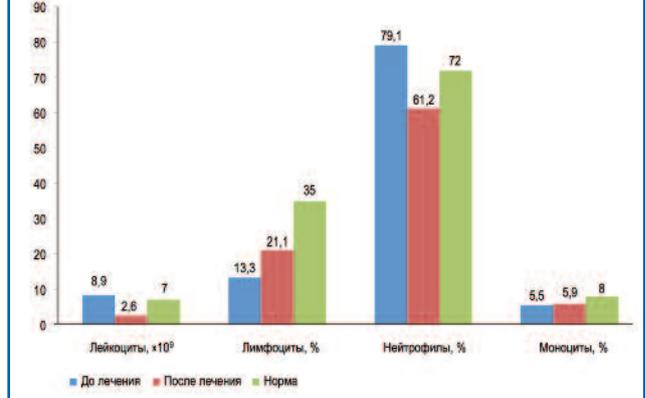
Рис. 2. ВЭБ-специфические маркеры (титры гуморальных антител и концентрации вирусной ДНК) у детей, больных КЛХ, до и после лечения.



ния в состоянии ремиссии. Контролем служили соответствующие показатели у здоровых детей примерно такого же возраста. Результаты представлены в табл. 2 и на рис. 3, из которых следует, что медиана чисел циркулирующих в крови лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) у больных детей до лечения – 8,9 (МКИ=5,5–11,2) даже несколько превышала соответствующий показатель у здоровых детей того же возраста (6–7), но после проведенной терапии снизилась более чем в 3 раза, до 2,6 (МКИ=1,6–3,4).

Различие между значениями медиан в сравниваемых группах больных детей статистически достоверно,  $p=0,0016$ . Напротив, медиана процентного содержания лимфоцитов у больных детей до лечения 13,3 (МКИ=8,2–22,1) оказалась в 1,6 раза ниже, чем таковая у детей после лечения, 21,1 (МКИ=17,5–28,2), и приблизительно в 2 раза ниже, чем соответствующий показатель у здоровых детей (22–35). Тем не менее различие между значениями медиан в 2 группах больных детей оказалось статистически недостоверным,  $p=0,14$ . Значения медиан процентного содержания нейтрофилов и моноцитов в группах детей до и после проведенного лечения было в пределах показателей у здоровых лиц (см. табл. 2). Хотя медиана процентного содержания нейтрофилов до лечения (79,1; МКИ=68,8–84,3) статистически достоверно отличалась от соответствующего показателя у больных после лечения [61,2 (МКИ=50,3–66,6;  $p=0,035$ )]. Полученные данные позволяют предположить, что изменение количественного содержания лейкоцитов и лимфоцитов у больных до или после проведенной терапии не оказывает у больных детей существенного влияния на уровень экспрессии ВЭБ, поскольку даже их нормальное содержание сопровождалось низкими титрами ВЭБ-специфических антител. Причина существенно ослабленного гуморального ответа на антигены вируса у детей, больных КЛХ, возможно, объясняется отсутствием ассоциации болезни у этих больных с ВЭБ. В то же время вирусная нагрузка в виде копий ДНК ВЭБ, обнаруженная в плазме крови отдельных больных до лечения, в случае успешно проведенной терапии снижается до нулевых значений, и этот маркер, по-видимому, может быть использован в клинической практике при оценке эффективности лечения.

Рис. 3. Медианы значений форменных элементов крови у детей, больных КЛХ, до и после лечения при сравнении с нормальными показателями.



При анализе собственных и литературных данных возникает вопрос, играет ли ВЭБ вообще какую-либо роль в патогенезе этого заболевания, или у этих больных он является «вирусом-пассажем». Согласно наблюдениям некоторых исследователей иммунная селекция, постоянно происходящая в организме человека, может привести к утрате вирусной эписомы из трансформированной вирусом клетки, как это доказано в случае не ассоциированных с вирусом вариантов лимфомы Беркитта, регистрируемой у населения экономически развитых стран. В этом случае вирусу отводится роль «беглеца», выполнившего трансформацию клеток и исчезнувшего (hit-and-run). Нельзя исключить, что принцип взаимодействия ВЭБ с клетками-мишенями по принципу hit-and-run имеет место и в патогенезе случаев КЛХ, не ассоциированных с вирусом, хотя приводятся аргументированные доказательства, отрицающие такую возможность [36]. Дальнейшие молекулярные исследования ВЭБ-негативных форм КЛХ, доминирующих в России, должны приблизить нас к пониманию патогенеза этой опухоли. При этом представляется важным выяснить, какое значение для патологи-

ческого процесса играет ДНК ВЭБ, обнаруживаемая в плазме крови больных до и после проведения лечения. Является ли эта группа больных более чувствительной или более резистентной к проводимой терапии, отличается ли длительностью ремиссии и лучшим или худшим прогнозом, и возможно ли использовать вирусную нагрузку в плазме крови для мониторинга больных. Если подтвердится факт роли ВЭБ в реализации патогенеза у больных ВЭБ-негативными формами КЛХ, то терапевтическое воздействие у этих боль-

ных может быть направлено либо непосредственно на вирус, либо на критические стадии молекулярного пути, через который вирус осуществляет лимфомагенез. В этом случае концентрация вирусной ДНК в плазме может стать критерием, позволяющим оценить степень минимальной остаточной болезни и вероятность рецидива заболевания.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

**Литература/References**

- Rickinson AB, Lane PJ. Epstein-Barr virus: Co-opting B-cell memory and migration. *Curr Biol* 2000; 10: R120–R123.
- Abbott RJ, Pachnio A, Pedrosa-Pacheco I et al. Asymptomatic Primary Infection with Epstein-Barr Virus: Observations on Young Adult Cases. *J Virol* 2017; 91 (21): e00382–17.
- Kang MS, Kieff E. Epstein-Barr virus latent genes. *Exp Mol Med* 2015; 47 (1): e131.
- Gallo A, Vella S, Miele M et al. Global profiling of viral and cellular non-coding RNAs in Epstein-Barr virus-induced lymphoblastoid cell lines and released exosome cargos. *Cancer Lett* 2017; 388: 334–43.
- Piedade D, Azevedo-Pereira JM. The Role of microRNAs in the Pathogenesis of Herpesvirus Infection. *Viruses* 2016; 8 (6). pii: E156. DOI: 10.3390/v8060156
- Young LS, Murray PG. Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. *Oncogene* 2003; 22: 5108–21.
- Alexander FE, Jarrett RF, Laurence D et al. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other. *Br J Cancer* 2000; 82: 1117–21.
- Mueller N, Evans A, Harris NL et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 689–95.
- Anagnostopoulos I, Herbst H, Niedobitek G et al. Demonstration of monoclonal EBV genomes in Hodgkin's disease and Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma by combined Southern blot and in situ hybridization. *Blood* 1989; 74: 810–6.
- Tanyildiz HG, Yildiz I, Bassullu N et al. The Role of Epstein-Barr Virus LMP-1 Immunohistochemical Staining in Childhood Hodgkin Lymphoma. *Iran J Pediatr* 2015; 25: e2359.
- Iwakiri D, Takada K. Role of EBERS in the pathogenesis of EBV infection. *Adv Cancer Res* 2010; 107: 119–36.
- Vockeroth M, Wei W, Nagy E et al. Suppression of the LMP2A target gene, EGR-1, protects Hodgkin's lymphoma cells from entry to the EBV lytic cycle. *J Pathol* 2013; 230: 399–409.
- Anderson LJ, Longnecker R. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A exploits Notch1 to alter B-cell identity in vivo. *Blood* 2009; 113: 108–16.
- Soni V, Cabir-McFarland E, Kieff E. LMP1 TRAFicking activates growth and survival pathways. *Adv Exp Med Biol* 2007; 597: 173–87.
- Eliopoulos AG, Young LS. LMP1 structure and signal transduction. *Semin Cancer Biol* 2001; 11: 435–44.
- Wang F, Gregory C, Sample C et al. Epstein-Barr virus latent membrane protein (LMP1) and nuclear proteins 2 and 3C are effectors of phenotypic changes in B lymphocytes: EBNA-2 and LMP1 cooperatively induce CD23. *J Virol* 1990; 64: 2309–18.
- Henderson S, Rowe M, Gregory C et al. Induction of bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death. *Cell* 1991; 65: 1107–15.
- Laberty CD, Hu HM, Opirari AW et al. The Epstein-Barr virus LMP1 gene product induces A20 zinc finger protein expression by activating nuclear factor kappa B. *J Biol Chem* 1992; 267: 24157–60.
- Uchida J, Yasui T, Takaoka-Shibchigo Y et al. Mimicry of CD40 signals by Epstein-Barr virus LMP1 in B lymphocyte responses. *Science* 1999; 286: 300–3.
- Schwarzer R, Dorken B, Jundt F. Notch is an essential upstream regulator of NF-kappaB and is relevant for survival of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Leukemia* 2012; 26: 806–13.
- Khan G, Miyasbata EM, Yang B et al. Is EBV persistence in vivo a model for B cell homeostasis? *Immunity* 1996; 5: 173–9.
- Alexander FE, McKimmey PA, Williams J et al. Epidemiological evidence for the 'two-disease hypothesis' in Hodgkin's disease. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 354–61.
- Levin LI, Chang ET, Ambinder RF et al. Atypical prediagnosis Epstein-Barr virus serology restricted to EBV-positive Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 120: 3750–5.
- Henle W, Henle G, Andersson J et al. Antibody responses to Epstein-Barr virus-determined nuclear antigen (EBNA)-1 and EBNA-2 in acute and chronic Epstein-Barr virus infection. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1987; 84: 570–4.
- Chang ET, Zheng T, Lennette ET et al. Heterogeneity of risk factors and antibody profiles in Epstein-Barr virus genome-positive and -negative Hodgkin lymphoma. *J Infect Dis* 2004; 189: 2271–81.
- Diepstra A, Niens M, Vellenga E et al. Association with HLA class I in Epstein-Barr-virus-positive and with HLA class III in Epstein-Barr-virus-negative Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2005; 365: 2216–24.
- Huang X, Kushekkar K, Nolte I et al. HLA associations in classical Hodgkin lymphoma: EBV status matters. *PLoS One* 2012; 7: e39986.
- Nielsen M, Jarrett RF, Hepkema B et al. HLA-A\*02 is associated with a reduced risk and HLA-A\*01 with an increased risk of developing EBV+ Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 110: 3310–5.
- Urayama KY, Jarrett RF, Hjalgrim H et al. Genome-wide association study of classical Hodgkin lymphoma and Epstein-Barr virus status-defined subgroups. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 240–53.
- Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL et al. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 1997; 70: 375–82.
- Jarrett AF, Armstrong AA, Alexander E. Epidemiology of EBV and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1996; 7 (4): 5–10.
- Jarrett RF, Gallagher A, Jones DB et al. Detection of Epstein-Barr virus genomes in Hodgkin's disease: relation to age. *J Clin Pathol* 1991; 44: 844–8.
- Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. МД. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Майковой. М.: Издательская группа РОНЦ, 2012. / *Detskaja onkologija. Natsional'noe rukovodstvo*. Pod red. MD. Alieva, V.G. Poliakova, G.L. Mentkevicha, S.A. Maiakovoj. M.: Izdatel'skaja grupa RONTs, 2012. [in Russian]
- Stein H, Delsol G, Pileri SA et al. Classical Hodgkin lymphoma, introduction. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC, Lyon, 2008.
- Botezatu IV, Kondratova VN, Shelepov VP et al. DNA melting analysis: application of the "open tube" format for detection of mutant KRAS. *Anal Biochem* 2011; 419: 302–8.
- Gallagher A, Perry J, Freeland J et al. Hodgkin lymphoma and Epstein-Barr virus (EBV): no evidence to support hit-and-run mechanism in cases classified as non-EBV-associated. *Int J Cancer* 2003; 104: 624–30.

**Сведения об авторах**

- Ботезату Ирина Викторовна** – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. биохимии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Валиев Тимур Теймуразович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Душенькина Татьяна Егоровна** – лаб.-исследователь лаб. вирусного канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Смирнова Ксения Валерьевна** – канд. биол. наук, зав. лаб. вирусного канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Равшанова Рано Саидовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Максимович Дмитрий Михайлович** – канд. матем. наук, ст. науч. сотр. отд. эпидемиологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Лихтенштейн Анатолий Владимирович** – д-р. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. биохимии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Гурцевич Владимир Эдуардович** – д-р. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. вирусного канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: vlad-88@yandex.ru  
**Попа Александр Валентинович** – д-р. мед. наук, зав. отд. химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Сенюта Наталья Борисовна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. вирусного канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

# Применение низкомолекулярного гепарина Эниксум® в профилактике и лечении тромбозов в онкологии

О.В.Сомонова✉, А.Л.Елизарова, И.И.Матвеева

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

✉somonova@mail.ru

Тромбоэмболические осложнения часто развиваются у пациентов с разными формами злокачественных новообразований, а возникновение тромбозов затрудняет противоопухолевое лечение и ухудшает показатели выживаемости больных. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск развития тромботических осложнений в 4–7 раз. Ведущую роль в патогенезе тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями играют изменения системы гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и методами лечения. В настоящее время низкомолекулярные гепарины являются основными препаратами в профилактике и лечении тромботических осложнений у онкологических больных. Антикоагулянт прямого действия отечественного производства – Эниксум® (ЗАО ФармФирма «Сотекс», Россия, регистрационное удостоверение №ЛП-002330) по химической структуре представляет собой эноксапарин натрия, по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам соответствует оригинальному препарату Клексан® (Санofi, Франция). Открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование на территории России (№ К1/0811-1/2) препаратов Эниксум® и Клексан® у пациентов с высоким риском развития тромботических/тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде показало, что эффективность и безопасность препарата Эниксум® равнозначна эффективности и безопасности оригинального препарата Клексан®. Применение Эниксума для профилактики тромботических осложнений в послеоперационном периоде у онкогинекологических больных и терапии острых тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии на разных этапах комплексного лечения доказало высокую эффективность и безопасность данного низкомолекулярного гепарина.

**Ключевые слова:** онкологические больные, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины, Эниксум, эноксапарин натрия.

**Для цитирования:** Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Матвеева И.И. Применение низкомолекулярного гепарина Эниксум® в профилактике и лечении тромбозов в онкологии. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 29–34.

## Original article

## The use of low molecular weight heparin Enixum® in the prevention and treatment of thrombosis in oncology

O.V.Somonova✉, A.L.Elizarova, I.I.Matveeva

N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉somonova@mail.ru

### Abstract

Thromboembolic complications often develop in patients with various forms of malignant neoplasms, and the occurrence of thromboses complicates antitumor treatment and worsens the survival rates of patients. In modern studies it has been shown that oncological disease increases the risk of developing thrombotic complications 4–7 times. The leading role in the pathogenesis of thrombotic complications in patients with malignant neoplasms is played by changes in the hemostatic system, caused both by the tumor itself and by treatment methods. At present, low molecular weight heparins are the main drugs in the prevention and treatment of thrombotic complications in cancer patients. Anticoagulant of direct action of domestic production – Enixum® (Pharmfirma Soteks, Russia, registration certificate No. ЛП-002330) in chemical structure is sodium enoxaparin, according to pharmacokinetic and pharmacodynamic properties it corresponds to the original drug – Clexan® (Sanofi Winthrop Industry, France). An open comparative randomized multicenter clinical trial in Russia of the drug Enixum® and Clexan® in patients with a high risk of thrombotic/thromboembolic complications in the postoperative period showed that the efficacy and safety of the Enixum® product is equivalent to the efficacy and safety of the Clexan® drug. The use of Enixum® for the prevention of thrombotic complications in the postoperative period in oncogynecologic patients and in the treatment of acute thromboses and PE during various stages of complex treatment has proved the high efficacy and safety of this low molecular weight heparin.

**Key words:** oncological patients, thrombotic complications, low molecular weight heparins, Enixum® (sodium enoxaparin).

**For citation:** Somonova O.V., Elizarova A.L., Matveeva I.I. The use of low molecular weight heparin Enixum® in the prevention and treatment of thrombosis in oncology. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 29–34.

Связь между злокачественной опухолью и тромбозом была установлена более 150 лет назад. В 1865 г. Armand Trousseau установил, что злокачественная опухоль способствует специфической предрасположенности крови больного к гиперкоагуляции даже при отсутствии

воспалительных изменений [1]. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск развития тромботических осложнений в 4–7 раз. Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти

**Таблица 1. Показатели системы гемостаза у онкологических больных до начала лечения (Х±м)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=40)	Больные (n=210)
АЧТВ, с	32±0,4	29±0,4
Концентрация фибриногена, мг/дл	288±4,2	460±8,2*
Протромбиновая активность по Quick, %	93±1,3	91±1,3
FM-тест, мкг/мл	2,9±0,1	7,0±10,5*
Д-димер, мкг/мл	0,3±0,01	1,7 ±0,2*
Фактор Виллебранда, %	109±4,9	200±8,5*
Антитромбин III, %	106±1,6	90±1,5*
Протеин С, %	115±1,7	115±3,2
Плазминоген, %	117±1,8	110±3,0
Степень агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом, %	74±1,0	78±1,5

\*Различия достоверны по сравнению с контрольной группой (здоровые люди).

больных злокачественными новообразованиями [2, 3]. Так, на аутопсии признаки тромбозов осложняются обнаруживаются у 50% онкологических пациентов; тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) являлась причиной смерти у 15% больных и у 43% больных – фоном для других смертельных осложнений [4]. Существенная часть онкологических больных с фатальными ТЭЛА имели ограниченное заболевание или метастатический процесс минимальной распространенности, т.е. речь шла о пациентах с высоким шансом на излечение или длительную жизнь.

По данным S.Barsam и соавт. идиопатический тромбоз может быть первым проявлением злокачественного процесса у 20% пациентов, при этом большинство новообразований выявляются в течение первых 6–12 мес после тромботического эпизода [5].

Причины активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта, а также прокоагулянтную активность моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток в ответ на опухоль. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [6, 7]. Современные исследования свидетельствуют, что постоянная активация свертывания крови является не только фактором риска развития тромбоза и ТЭЛА, но и показателем агрессивности опухоли.

Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств, поскольку длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови. По мнению ряда авторов, операции с промежуточным или низким риском тромбозов/эмболий у больных с опухолями следует относить к категории высоко-го риска этих осложнений, сопоставимого с риском при ортопедических вмешательствах. В ряде исследований показано, что на фоне замедления венозного кровотока у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [8, 9].

Таким образом, онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромботических осложнений и нуждаются в профилактике и лечении тромбозов адекватными дозами антикоагулянтов. Тромбоземболические осложнения нередко являются причиной снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

В настоящее время низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются основными препаратами в профилактике и лечении тромботических осложнений у онкологических больных.

В отличие от нефракционированного гепарина (НФГ) НМГ имеет короткие полисахаридные цепи, что значительно увеличивает биодоступность препарата при подкожном введении и обеспечивает более медленный клиренс, который осуществляется преимущественно почками. НМГ по сравнению с НФГ теряет часть антитромбиновой активности, взамен приобретая способность селективно подавлять Ха-фактор, благодаря чему риск геморрагических осложнений значительно снижается. НМГ также обладает способностью стимулировать выход из клеток эндотелия сосудов ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), что для онкологических больных имеет особое значение. Кроме стандартного антикоагулянтного действия НМГ оказывает ряд позитивных плейотропных эффектов на тканевый активатор плазминогена и его ингибитор, фактор Виллебранда, систему активированного протеина С, эндотелиальные факторы роста, а также обеспечивает противовоспалительное, антипролиферативное и иммунологическое действие [10–12].

В настоящее время в Российской Федерации появился антикоагулянт прямого действия отечественного производства – Эниксум® (ЗАО ФармФирма «Сотекс», Россия, регистрационное удостоверение №ЛП-002330), который по химической структуре представляет собой эноксапарин натрия и по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам соответствует оригинальному препарату Клексан® (Санофи Винтроп Индустрия, Франция). На территории России проводилось открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование (№ К1/0811-1/2) по оценке клинической эффективности и безопасности препаратов Эниксум® и Клексан® у пациентов, которым проводится операция эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, с высоким риском развития тромботических/тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. Результаты исследования показали, что эффективность и безопасность препарата Эниксум® равнозначны эффективности и безопасности препарата Клексан®. Эниксум® имеет максимальный набор дозировок, что обеспечивает максимальные возможности при подборе терапии. Дозировки: 10 000 анти-Ха МЕ/мл (0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 мл).

Цель настоящей работы – оценить эффективность и безопасность применения препарата Эниксум® для профилактики и лечения тромбозов у онкологических больных.

### Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 210 больных онкологическими заболеваниями органов женской половой системы и 40 здоровых лиц (контрольная группа). Рак тела матки был диагностирован у 102 пациенток, рак яичников – у 100, рак вульвы – у 8.

Возраст больных колебался от 40 до 78 лет. I и II стадии заболевания были установлены у 68% больных, III и IV стадии заболевания – у 32%.

У 52% больных выявлены дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений: ишемическая бо-

лезнь сердца, гипертоническая болезнь, ожирение, хроническая венозная недостаточность и др.

Для изучения влияния НМГ (Эниксум®) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений онкологические больные (80 человек – 1-я группа) получали Эниксум® в течение 7–20 сут послеоперационного периода. Профилактические дозы эноксапарина натрия (Эниксум®) – 3000 МЕ, 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки. 2-я группа (130 человек) – больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа). Группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии, объему хирургического вмешательства. Больным проводилось доплерографическое исследование вен нижних конечностей.

Под нашим наблюдением также находилось 30 онкологических больных с острыми тромбозами и ТЭЛА, которые развились на различных этапах комплексного лечения. Из них: 5 больных раком яичников, 5 – раком молочной железы, 6 – раком сигмовидной кишки, 4 – раком поперечно-ободочной кишки, 2 – раком почки, 4 – раком легкого, 4 – раком желудка.

Больные получали лечебные дозы НМГ: эноксапарин натрия (Эниксум®) – 200 МЕ/кг 1 раз в сутки (200 МЕ анти-Ха активности на 1 кг массы тела 1 раз в сутки) или 100 МЕ/кг 2 раза в сутки (100 МЕ анти-Ха активности на 1 кг массы тела 2 раза в сутки).

Оценка показателей системы гемостаза была проведена по 10 параметрам, наиболее точно отражающим состояние основных звеньев системы гемостаза: прокагулянтное, тромбоцитарное, антикоагулянтное, фибринолитическое с маркерами внутрисосудистого свертывания крови. Исследования системы гемостаза проводились на автоматических коагулологических анализаторах «STA-R Evolution» и агрегометре фирмы «Chrono-log» до операции и на 1–20-е сутки после операции.

На автоматическом анализаторе «STA-R Evolution» определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновую активность по Quick, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность анти-тромбина III, протеина С, плазминогена,  $\alpha_2$ -антиплазмина, FM-тест, концентрацию Д-димера, фактор Виллебранда. Агрегацию тромбоцитов исследовали на агрегометре фирмы «Chrono-log». Статистическую обработку результатов проводили, рассчитывая средние арифметические значения и стандартное отклонение ( $M \pm m$ ). Сравнение количественных данных в двух несвязанных группах проводилось с использованием  $t$  – критерия Стьюдента для независимых выборок. Достоверными считались результаты с ошибкой менее 5% ( $p < 0,05$ ). Проведенные исследования выполнялись в соответствии с принципами Хельсинской Декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией.

## Результаты исследований

При изучении исходного состояния системы гемостаза у онкологических больных (табл. 1) установлено достоверное увеличение концентрации фибриногена в 1,5 раза, что свидетельствует об активации прокагулянтного звена свертывающей системы крови.

Активация прокагулянтного звена системы гемостаза ведет к появлению тромбина, повышенному отложению фибрина с последующим его лизисом, о чем свидетельствует увеличение маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Установлено повышение уровня фибрин-мономеров (ранних маркеров внутрисосудистого свертывания) у онкологических больных до начала лечения (в 2,4 раза), что свидетельствует о длительной и ранней активации внутрисосудистого свертывания крови при развитии злокачественного процесса. Концентрация Д-димера, конечного продукта тромбообразования, также была существенно увеличена (в 5,6 раза).

При изучении фактора Виллебранда, который является показателем повреждения стенки сосуда и активации системы гемостаза, было выявлено повышение исследуемого фактора в 1,8 раза.

**Таблица 2. Влияние НМГ (Эниксум®) на систему гемостаза у онкологических больных (n=210, M±m)**

Исследуемые показатели	Группы	До операции	Послеоперационный период (сут)			
			2	5–6	9–10	15–16
Концентрация фибриногена, мг/дл	Эниксум®	464±10,2	463±11,3#	533±14,8*#	540±16,9*#	548±12,8*#
	Контроль	456±8,5	621±8,3*	654±11,3*	648±12,8*	610±9,5*
Д-димер, мкг/мл	Эниксум®	1,8±0,3	3,3±0,3*	2,8±0,2*#	2,4±0,1#	1,6±0,2#
	Контроль	1,6±0,2	3,9±0,4*	4,1±0,3*	3,8±0,2*	3,9±0,4*
Антитромбин III, %	Эниксум®	91±1,5	85±1,2*#	93±2,0 #	103±2,1*#	101±1,1*#
	Контроль	88±1,4	68±1,9*	68±2,3*#	80±2,8*	78±3,1*
Фактор Виллебранда, %	Эниксум®	197±11,0	323±10,1*#	254±7,2*#	290±5,9*#	291±7,8*#
	Контроль	203±9,5	365±16,1*	380±11,0*	350±10,1*	348±12,0*

\*Различия достоверны по сравнению с дооперационным периодом. #Различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

**Таблица 3. Показатели системы гемостаза у онкологических больных с тромбозами (M±m)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=40)	Больные без тромбозов (n=120)	Больные с тромбозами (n=30)
Концентрация фибриногена, мг/дл	288±4,2	460±8,5*	680±8,9*#
Д-димер, мкг/мл	0,3±0,01	1,6±0,2*	8,8±0,4*#
Фактор Виллебранда, %	109±4,9	190±8,0*	350±8,2*#
Антитромбин III, %	106±1,6	91±2,0*	62±2,1*#

\*Различия достоверны по сравнению с контрольной группой (здоровые люди). #Различия достоверны по сравнению с больными без тромбозов.

В ответ на усиленное внутрисосудистое свертывание крови происходит расходование естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз. У больных выявлено снижение уровня естественных антикоагулянтов (уровня антитромбина III).

Таким образом, у онкологических больных, поступающих на лечение, имеет место гиперкоагуляция с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови.

Оперативное вмешательство вызывает дальнейшую активизацию системы гемостаза (табл. 2). У больных контрольной группы, не получавших профилактической терапии, отмечалось постепенное нарастание концентрации фибриногена в послеоперационном периоде. На 5–6-е сутки после операции концентрация фибриногена увеличивалась в 1,4 раза (654 мг/дл) и оставалась высокой весь период наблюдений.

Под влиянием оперативного вмешательства наблюдалось дальнейшее нарастание маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Концентрация Д-димера у больных контрольной группы увеличивалась к 5–6-м суткам в 2,5 раза и сохранялась высокой до 15–16-го дня после операции. При исследовании концентрации фактора Виллебранда в плазме у больных, не получавших профилактической терапии, установлено повышение его уровня в послеоперационном периоде. На 5–6-е сутки после операции у больных этой группы концентрация фактора Виллебранда увеличилась в 1,8 раза по сравнению с исходным уровнем.

Выявлено снижение уровня антитромбина III – в 1,3 раза на 5–6-е сутки после операции (см. табл. 2) в послеоперационном периоде у больных контрольной группы, не получавших профилактической терапии.

Применение НМГ эноксапарина натрия (Эниксум®) с первых суток послеоперационного периода у онкологических больных существенно снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде у больных, получавших эноксапарин натрия, достоверно нарастала более медленно (533 мг/дл на 5–6-е сутки после операции) по сравнению с показателями больных контрольной группы, что указывает на умеренное фибринообразование. Концентрация Д-димера, одного из наиболее чувствительных маркеров тромбообразования, у больных, получавших НМГ, увеличивалась после операции в меньшей степени, достоверно отличаясь на 5–6-е сутки от больных контрольной группы.

Начиная со 2-х суток послеоперационного периода концентрация фактора Виллебранда повышалась в меньшей

степени по сравнению с больными, не получавшими профилактической терапии (см. табл. 2).

Низкомолекулярные гепарины способствуют сохранению естественных ингибиторов тромбина и защите организма от тромбообразования: содержание антитромбина III после операции практически не отличалось от исходных показателей.

Об эффективности применения эноксапарина натрия (Эниксум®) свидетельствуют клинические данные. В группе больных, не получавших медикаментозной профилактики (2-я группа), частота тромботических послеоперационных осложнений составила 17 (13%) случаев, в группе больных, получавших низкомолекулярные гепарины (1-я группа), – 3 (4%) случая.

При анализе тромботических осложнений было обнаружено, что тромбоз глубоких вен нижних конечностей развился у 15 больных, тромбоз поверхностных вен нижних конечностей – у 5 больных.

Анализ геморрагических осложнений показал низкую частоту появления гематурии (у 2 больных, получавших эноксапарин натрия).

Изучена система гемостаза у онкологических больных с острыми тромбозами и ТЭЛА, возникшими на различных этапах комплексного лечения (до операции и в послеоперационном периоде, на фоне химиотерапии и лучевой терапии и т.д.); табл. 3.

У онкологических больных с тромбозами установлено достоверное укорочение АЧТВ и резкое повышение концентрации фибриногена (в 1,4 раза по сравнению с больными без тромбозов и в 2,2 раза по сравнению со здоровыми людьми).

При изучении маркеров внутрисосудистого свертывания крови выявлено существенное повышение содержания Д-димера (до 8,8 мкг/мл – в 6 раз по сравнению с больными без тромбозов). У онкологических больных с тромбозами наблюдается значительное увеличение фактора Виллебранда (в 1,8 раза по сравнению с больными без тромбозов и в 3,2 раза по сравнению с контрольной группой), который является маркером повреждения сосудистой стенки и активации системы гемостаза.

Значительная активация внутрисосудистого свертывания крови сопровождается снижением антитромбиновой активности плазмы: уровень антитромбина III у больных с тромбозами снижался в 1,5 раза по сравнению с больными без тромбозов.

Следовательно, у онкологических больных с тромбозами по сравнению с больными без тромбозов имеет место выра-

женная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови.

Больные с тромбозами получали лечебные дозы эноксапарина натрия (Эниксум®). На фоне проводимого лечения отмечалось снижение уровня гиперкоагуляции, снижались концентрация фибриногена и уровень Д-димера, в меньшей степени уровень фактора Виллебранда, постепенно восстанавливалась антитромбиновая активность плазмы. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) венозные тромбозы не определялись, либо наступала реканализация просвета сосуда.

## Заключение

Тромбоэмболические осложнения у онкологических больных остаются актуальной клинической проблемой. Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, как было показано еще Р.Вирховым (1846–1856 гг.), являются: повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является особенно значимым и определяющим фактором у больных злокачественными новообразованиями.

Наши исследования системы гемостаза показали, что у онкологических больных, поступающих на лечение, имеет место гиперкоагуляция с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Госпитализация и оперативное вмешательство вызывают дальнейшую активизацию системы гемостаза, повышая риск развития тромбозов в послеоперационном периоде. Международные конференции последних лет (ASCO-2013, ACCP-2012, ESMO-2013, NCCN-2014) рекомендуют проведение антитромботической профилактики НМГ всем стационарным онкологическим больным при отсутствии противопоказаний. Онкологическим больным, подвергшимся лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 мин, рекомендуется проведение профилактики в течение 7–10 дней. Пациентам с обширными оперативными вмешательствами, особенно на органах брюшной полости и малого таза, при наличии дополнительных факторов риска рекомендуется проведение антитромботической профилактики в течение 4 нед послеоперационного периода [13–15].

В нашем исследовании применение НМГ эноксапарина натрия (Эниксум®) с первых суток послеоперационного периода у онкологических больных существенно снижало активацию прокоагулянтного звена системы гемостаза, что связано с выраженной анти-Ха активностью НМГ и высвобождением ингибитора пути тканевого фактора, который тормозит комплекс тканевой фактор – фактор VIIa. При этом снижался уровень маркеров внутрисосудистого свер-

тывания крови и тромбообразования (Д-димер), фактора Виллебранда. Кроме того, эноксапарин натрия способствовал восстановлению естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз.

НМГ являются патогенетически обоснованным методом профилактики тромботических осложнений. У онкологических больных в контрольной группе, не получавшей анти-тромботической профилактики, тромбозы развились в 13% случаев после операции, в группе больных, получавших эноксапарин натрия (Эниксум®), – в 4% случаев.

Согласно клиническим рекомендациям (American College of Chest Physicians – ACCP, 2016, Российских флебологических рекомендаций, 2015) для лечения и вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с онкологическим заболеванием необходима терапия НМГ [16, 17].

Проведенные исследования показали, что у онкологических больных с тромбозами имеет место выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови по сравнению с больными без тромбозов. При наличии тромбоза проводилось лечение НМГ (Эниксум®) в стандартном режиме 10–14 дней. Затем дозу НМГ уменьшали (75–80% первоначальной дозы, т.е. 150 МЕ/кг в сутки) и продолжали лечить НМГ. Возможен перевод больного на антагонисты витамина К (АВК) под контролем международного нормализованного отношения в пределах 2–3.

На фоне проводимого лечения отмечалось снижение уровня гиперкоагуляции, снижалась концентрация фибриногена и уровень Д-димера, в меньшей степени уровень фактора Виллебранда, постепенно восстанавливалась анти-тромбиновая активность плазмы. По данным УЗИ венозные тромбозы не определялись, либо наступала реканализация просвета сосуда.

Длительность первоначального лечения тромбозов у пациентов с онкологическим заболеванием должна составлять не менее 3–6 мес, достигая неопределенно долгого периода, т.е. до тех пор, пока пациент получает противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений [18, 19].

В ряде исследований (в частности, исследование CLOT) было показано, что вероятность клинически выраженного рецидива проксимального тромбоза глубоких вен или ТЭЛА у онкологических больных, получавших НМГ, достоверно ниже по сравнению с последовательной терапией НМГ+АВК [20]. Согласно рекомендациям ACCP (2012 г.) для онкологических больных рекомендуется длительная монотерапия НМГ [21].

Таким образом, НМГ эноксапарин натрия (Эниксум®) показал высокую эффективность и безопасность для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями.

## Литература/References

1. Trousseau A. *Phegmasia Alba Dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris, London: New Sydenham Society, 1872.*
2. Agnelli G, Verso M. *Management of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2011; 9 (Suppl. 1): 316–24.*
3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. *Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCR Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (Suppl): 338S–400S.*
4. Kakkar AK, Haas S, Walsh D et al. *Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract). Thromb Haemost 2001; 86 (Suppl): 0c1732.*
5. Barsam SJ, Patel R, Arya. *Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. Br J Haematol 2013; 161 (Iss. 6): 764–77.*
6. Amin C, Mackman N, Key NC. *Microparticles and cancer. Pathophysiol Haemost Thromb 2008; 36: 177–83.*
7. Magnus N, D'Asti E, Meehan B et al. *Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. Thromb Res 2014; 133 (Suppl. 2): S1–S9.*
8. Lee AY. *The roles of anticoagulants in patients with cancer. Thromb Res 2010; 125 (Suppl. 2): S8–S11.*
9. Levine MN, Lee AY, Kakkar AK. *Thrombosis and cancer. American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting, 2005; p. 748–77.*
10. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al. *Heparin and low molecular weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. Chest 2001; 119 (Suppl. 1): 64S–94S.*
11. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. *Guide to Anticoagulant therapy: Heparin. A Statement for healthcare Professionals from the American Heart Association. Circulation 2001; 103 (24): 2994–3018. PubMed PMID: 11413093.*
12. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY et al. *Meta-analysis of low-molecular-weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg 2001; 88: 913–30.*
13. Lyman GH, Bobbitt K, Khorana AA et al. *Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update 2014. J Clin Oncol 2015; 33: 654–6.*

14. Kuderer NM, Lyman GH. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thromb Res* 2014; 133 (Suppl. 2): S122–S127.
15. Mandala M. Management of venous thromboembolism in cancer patients. *ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl. 6): vi85–vi92.
16. Kearon C, Akl EA, Ormelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest* 2016; 149 (2): 315–52.
17. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 4 (2): 2–52. / Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhenii (VTEO). *Flebologiya*. 2015; 4 (2): 2–52. [in Russian]
18. Guyatt GH, Akl EA, Grouthber M et al. Executive Summary. Antithrombotic therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl. 2): 7S–47S.
19. Watson HG, Keeling DM, Laffan M et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *British J Haematology* 2015; 170 (Iss. 5): 640–8.
20. Lee AY, Levine MN, Baker MD et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New Eng J Med* 2003; 349: 146–53.
21. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2): 419S–430S.

**Сведения об авторах**

**Сомонова Оксана Васильевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: somonova@mail.ru

**Елизарова Анна Львовна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

**Матвеева Ирина Ивановна** – д-р мед. наук, зав. клинико-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

# Терапия рамуцирумабом при раке желудка поздних стадий: обсуждение клинических случаев

Р.В.Орлова<sup>1</sup>, Л.Г.Жукова<sup>2</sup>, И.П.Ганьшина<sup>2</sup>, Д.Ю.Юкальчук<sup>3</sup>, Д.М.Пономаренко<sup>3</sup>, Н.П.Беляк<sup>4</sup>, О.О.Гордеева<sup>2</sup>, С.П.Эрдниев<sup>4</sup>, А.А.Минасян<sup>5</sup>, А.А.Дашкова<sup>5</sup>, Э.Р.Сопия<sup>5</sup>, Е.А.Шолохова<sup>✉5</sup>, А.Б.Гурочкин<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер». 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32;

<sup>4</sup>СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56;

<sup>5</sup>Eli Lilly and Company. 123112, Россия, Москва, Пресненская наб., д. 10

✉Sholokhova\_evgeniya@lilly.com

**Обоснование.** Рак желудка занимает 5-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями в мире, причем у многих пациентов болезнь диагностируется уже на поздних стадиях. В большинстве случаев при поздних стадиях рака желудка в качестве 1-й линии лечения применяют химиотерапию, однако многим пациентам требуется проведение 2-й линии лечения. Рамуцирумаб (Цирамза®, Eli Lilly and Company, Индианаполис, США) недавно был зарегистрирован как препарат для 2-й линии лечения рака желудка Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США и в других странах мира.

**Клинические случаи.** В работе обсуждается серия из 5 клинических случаев рака желудка поздних стадий, включая постановку диагноза и проведенное лечение. Все пациенты получали внутривенно рамуцирумаб (8 мг/кг, 1 и 15-й дни) в комбинации с паклитакселом (80 или 100 мг/м<sup>2</sup>, 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла) после регистрации прогрессирования заболевания в период или после 1-й линии химиотерапии. Приводится описание результатов лечения, в том числе нежелательные явления, связанные с лечением, и данные о качестве жизни. У всех пациентов отмечен клинический эффект или стабилизация заболевания.

**Заключение.** Представленная серия клинических случаев показывает, что рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом является эффективным методом лечения с хорошей переносимостью при раке желудка поздних стадий для пациентов, у которых зарегистрировано прогрессирование заболевания после 1-й линии химиотерапии.

**Ключевые слова:** рак желудка, рамуцирумаб, паклитаксел, клинические случаи, рецептор типа 2 фактора роста эндотелия сосудов.

**Для цитирования:** Орлова Р.В., Жукова Л.Г., Ганьшина И.П. и др. Терапия рамуцирумабом при раке желудка поздних стадий: обсуждение клинических случаев. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 35–41.

## Case reports

### Ramucirumab therapy in patients with advanced gastric cancer: discussion of a case series

R.V.Orlova<sup>1</sup>, L.G.Zhukova<sup>2</sup>, I.P.Ganshina<sup>2</sup>, D.Yu.Yukalchuk<sup>3</sup>, D.M.Ponomarenko<sup>3</sup>, N.P.Beliak<sup>4</sup>, O.O.Gordeeva<sup>2</sup>, S.P.Erdniev<sup>4</sup>, A.A.Minasyan<sup>5</sup>, A.A.Dashkova<sup>5</sup>, E.R.Sopiya<sup>5</sup>, E.A.Sholokhova<sup>✉5</sup>, A.B.Gurochkin<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya nab., d. 7/9;

<sup>2</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

<sup>3</sup>Irkutsk Regional Oncological Dispensary. 664035, Russian Federation, Irkutsk, ul. Frunze, d. 32;

<sup>4</sup>City Clinical Oncology Dispensary. 198255, Russian Federation, Saint Petersburg, Prospect Veteranov, d. 56;

<sup>5</sup>Eli Lilly and Company. 123112, Russian Federation, Moscow, Presnenskaya nab., d. 10

✉Sholokhova\_evgeniya@lilly.com

#### Abstract

**Background.** Gastric cancer is the fifth most common malignancy worldwide with diagnosis often occurring at an advanced stage. For the majority of advanced gastric cancer patients, chemotherapy typically is used as first-line treatment, although many patients will also require second-line treatment. Ramucirumab (Cyramza®, Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, USA) recently has received worldwide and United States Food and Drug Administration approval for gastric cancer in the second-line setting.

**Case reports.** A series of five advanced gastric cancer cases is presented, outlining each patient's diagnosis and treatment. All patients were treated with intravenous ramucirumab (8 mg/kg on days 1 and 15) plus paclitaxel (80 or 100 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle) after disease progression on or after first-line chemotherapy. Patient outcomes are described including an outline of treatment-related adverse events and quality of life. All patients were able to achieve a clinical response and stable disease.

**Conclusion.** Our case series demonstrates that ramucirumab, in conjunction with paclitaxel, is an effective and well-tolerated treatment option for advanced gastric cancer patients who have disease progression following first-line chemotherapy.

**Key words:** gastric cancer, ramucirumab, paclitaxel, case reports, vascular endothelial growth factor receptor-2.

**For citation:** Orlova R.V., Zhukova L.G., Ganshina I.P. et al. Ramucirumab therapy in patients with advanced gastric cancer: discussion of a case series. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 35–41.

**Введение**

Рак желудка занимает 5-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями в мире [1]. В России рак желудка представляет одну из наиболее часто диагностируемых форм рака с заболеваемостью 8% и смертностью 11%. Во всем мире в качестве признанных режимов 1-й линии химиотерапии (ХТ) считаются комбинации на основе производных платины и фторпиримидинов [2], однако выбор вариантов лечения при прогрессировании заболевания после 1-й линии остается небольшим.

Рамуцирумаб – человеческое моноклональное антитело класса иммуноглобулинов G1 к рецептору типа 2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [3], который является основным медиатором ангиогенеза, индуцированного VEGF [4]. Проведено два международных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследования III фазы по оценке рамуцирумаба во 2-й линии лечения рака желудка в режиме монотерапии (REGARD) [5] и в комбинации с паклитакселом (RAINBOW) [6]. Оба исследования показали увеличение общей выживаемости у пациентов с поздними стадиями рака желудка, получавших рамуцирумаб, по сравнению с группой плацебо [5, 6]. Это преимущество наблюдалось при адекватном профиле безопасности. На основании проведенных исследований рамуцирумаб (Цирамза®, Eli Lilly and Company, Индианаполис, США) был зарегистрирован как препарат для 2-й линии лечения рака желудка Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США и других странах мира [7, 8].

В представленной серии клинических случаев приводятся описание хода лечения и его результаты у 5 российских пациентов, получавших рамуцирумаб во 2-й линии лечения рака желудка после регистрации прогрессирования заболевания в период или после 1-й линии ХТ в рамках Программы безвозмездной передачи препарата пациентам по жизненным показаниям. В эту программу за период с января 2016 г. был включен 281 пациент с диагнозом рака желудка поздних стадий. Программа безвозмездной передачи препарата пациентам по жизненным показаниям была закончена после регистрации рамуцирумаба в России 31 октября 2017 г.

**Клинические случаи**

**Случай 1.** Пациент мужского пола, 63 года, обратился с жалобами на снижение массы тела на 10 кг за последние 6 мес. По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и рентгенологического исследования желудка выявлена инфильтративная форма рака желудка, субтотальное поражение. Гистологически – низкодифференцированная аденокарцинома. В декабре 2014 г. выполнена операция: лапаротомия, биопсия брюшины. На операции выявлен канцероматоз брюшины, который подтвержден морфологически. При ИГХ-исследовании на парафиновых срезах обнаружена опухоль желудка с отрицательным статусом по HER2/neu 0. Выставлен диагноз: рак желудка, IV стадия, T3N1M1, канцероматоз брюшины. Соматически пациент был сохранен, статус по ECOG – 0, нет сопутствующей патологии. С января 2015 г. начата ХТ по схеме ELF (этопозид 120 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1–3-й дни, лейковорин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1–3-й дни, фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1–3-й дни). На контрольном обследовании после 4-го цикла по ЭГДС отмечалось улучшение эндоскопической картины и морфологически подтвержден лечебный патоморфоз 3-й степени. Терапия продолжена в прежнем объеме. По компьютерной томографии (КТ) и ЭГДС после 8-го цикла наблюдалась стабилизация процесса. Учитывая отсутствие гематологической и негематологической токсичности, лечение было продолжено без коррекции доз. Проведено 18 циклов ХТ 1-й линии. На контрольном обследовании в феврале 2016 г. по мультиспиральной КТ органов брюшной полости диагностирован единичный метастаз в правой доле печени. В марте 2016 г. выполнена операция: химиоэмболизация печени смесью доксорубицина 50 мг с разведением липиодолом 10 мл. Далее продолжена ХТ 1-й линии, всего проведено 22 цикла по схеме ELF. На контрольном обследовании по КТ и эзофаго-

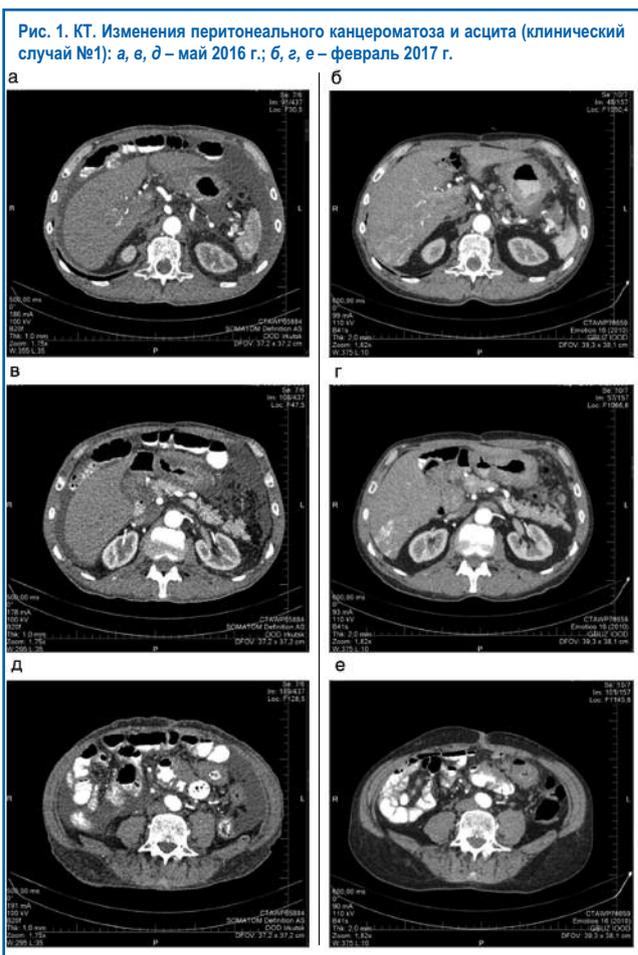
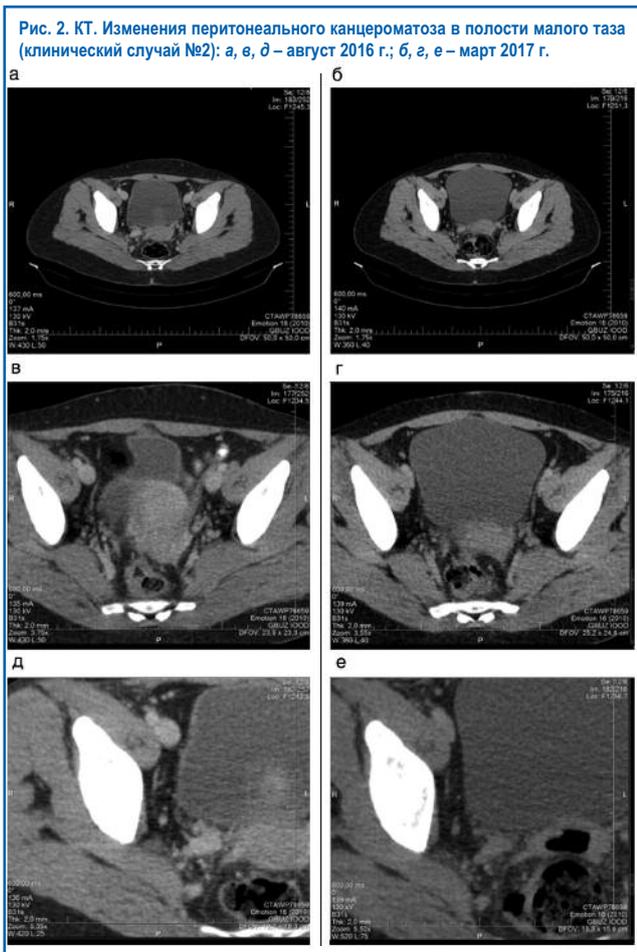


Рис. 1. КТ. Изменения перитонеального канцероматоза и асцита (клинический случай №1): а, в, д – май 2016 г.; б, г, е – февраль 2017 г.

гастроскопии констатировано прогрессирование заболевания в виде появления новых метастазов в печени, легких и забрюшинных лимфоузлах, увеличение асцита. Состояние по ECOG – 1, лабораторные показатели без клинически значимых отклонений от нормы. С июня 2016 г. начата терапия 2-й линии по схеме рамуцирумаб 8 мг/кг внутривенно, 1 и 15-й дни + паклитаксел 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла. Контрольное обследование проводилось каждые 2 мес. На контрольных обследованиях по мультиспиральной КТ после 2, 4 и 6-го месяцев терапии при оценке опухоли по критериям RECIST констатирована стабилизация процесса с небольшой положительной динамикой в виде уменьшения асцита. После 9 мес терапии рамуцирумабом и паклитакселом радиологически подтверждена частичная регрессия опухоли (рис. 1).

На данный момент терапия проводится на протяжении 10 мес. Пациент ведет активный образ жизни, масса тела стабильная, состояние по шкале ECOG – 1. За время терапии рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом нежелательных явлений (НЯ), связанных с лечением, не отмечено. Гематологической и негематологической токсичности не зафиксировано. Планируется продолжить терапию рамуцирумабом и паклитакселом до прогрессирования с оценкой эффективности каждые 2 мес.

**Случай 2.** Пациентка женского пола, 33 года, мать 5 детей, обратилась в клинику с жалобами на боли в эпигастриальной области на фоне беременности 17–18 нед. При обследовании по ЭГДС выявлен рак тела желудка. Гистологически – низкодифференцированная аденокарцинома с перстеневидными клетками. Пациентка вопреки рекомендациям онкологов принимает решение вынашивать беременность. При обследовании в июле 2015 г. на сроке беременности 33–34 нед по ультразвуковому исследованию брюшной полости и малого таза диагностированы метастаз в правый яичник, канцероматоз брюшины, асцит, гидроторакс справа. Роды на 34-й неделе беременности, ребенок живой. Состояние по шкале ECOG – 1. Неделю спустя начата 1-я линия



ХТ по схеме FOLFOX4 (лейковорин, фторурацил и оксалиплатин). Проведено 4 введения ХТ по схеме FOLFOX4, на контрольном обследовании – уменьшение асцита и гидроторакса справа. В октябре 2015 г. появились выраженные боли в правой подвздошной области, тошнота, рвота желчью. По экстренным показаниям по поводу перекрута ножки опухоли правого яичника выполнена операция: лапароскопическая двусторонняя сальпинго-оофорэктомия и оментэктомия. Гистологически подтвержден метастаз в правый яичник низкодифференцированной аденокарциномы рака желудка. После операции продолжена ХТ 1-й линии по схеме FOLFOX4, проведено 16 циклов. В апреле 2016 г. лечение закончено, достигнута частичная регрессия опухоли. Пациентка отпущена под динамическое наблюдение. На контрольном обследовании в августе 2016 г. по КТ брюшной полости констатируется прогрессирование заболевания в виде канцероматоза малого таза. С сентября 2016 г. начата терапия 2-й линии по схеме рамуцирумаб 8 мг/кг внутривенно, 1 и 15-й дни + паклитаксел 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла. Контрольное обследование проводилось каждые 2 мес. После 7 мес терапии 2-й линии радиологически подтверждена частичная регрессия опухоли (рис. 2).

На данный момент пациентка получает терапию 2-й линии рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом на протяжении 7 мес. Масса тела стабильная, состояние по шкале ECOG – 0. Пациентка ведет активный образ жизни, воспитывает 6 детей. За время терапии рамуцирумабом и паклитакселом НЯ, связанных с лечением, не отмечено. Гематологической и негематологической токсичности не зафиксировано. Планируется продолжить терапию рамуцирумабом и паклитакселом до прогрессирования с оценкой эффективности каждые 2 мес.

**Случай 3.** Пациент мужского пола, 68 лет, был госпитализирован в январе 2015 г. с прогрессирующим снижением массы тела, составившим 10 кг, и дискомфортом в области живота за последние 4 мес. В анамнезе: ишемическая бо-

лезнь сердца, артериальная гипертензия 2-й степени, ожирение 2-й степени, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, варикозное расширение вен нижних конечностей и хроническая венозная недостаточность 1-й степени. По данным ЭГДС на передней стенке желудка в 6 см от кардии выявлена опухоль с экзофитным ростом, имеющая грубую поверхность, распространяющаяся на пилорический отдел. При биопсии опухоли диагностирована низкодифференцированная аденокарцинома с биомаркерами: HER-2-отрицательным статусом и Ki-67 30%.

КТ грудной клетки, брюшной полости и таза показала наличие изолированных образований в левом легком – С5 (3 и 5 мм) и в правом легком – С4 (5 мм). Опухоль в теле желудка распространялась до пилорического отдела, обнаружено утолщение стенки желудка до 33 мм неправильной формы. Впереди желудка определялось экстрапаренхиматозное поражение. Множественные метастазы в лимфоузлы до 10 мм в воротах печени и парагастральной области, множественные образования в печени в С6 (44×43 мм) и С7 (57×54 мм). Утолщение ободочной кишки до 16 мм и более 20 мм в области правого изгиба. Предстательная железа гетерогенной структуры, 58×69 мм. Множественные лимфоузлы в паравезикальной жировой клетчатке и по ходу подвздошных сосудов до 11×9×8 мм. Диагностирован рак желудка IV стадии, T<sub>x</sub>N<sub>x</sub>M1.

В феврале 2015 г. по данным фиброколоноскопии выявлен полипоз ободочной кишки. Биопсия не подтвердила злокачественный характер образований. Перед началом противоопухолевой терапии пациенту выполнена эмболизация обоих подвздошных сосудов, снабжающих кровью предстательную железу. Биопсия выявила склероз ткани предстательной железы с элементами атрофии и простатит. Пациенту проведены 6 циклов ХТ по схеме FOLFOX (лейковорин, фторурацил и оксалиплатин), затем поддерживающая терапия капецитабином (1000 мг, 2 раза в сутки).

Пациент находился в стабильном состоянии до сентября 2016 г., когда было зарегистрировано прогрессирование заболевания. По данным КТ грудной клетки и брюшной полости обнаружена опухоль в желудке с признаками утолщения стенки до 19 мм. Новые образования в печени и рост существующих очагов (С8: 30×18 мм; С7: 23×21 мм), абдоминальная и ретроабдоминальная лимфаденопатия и асцит.

В октябре 2016 г. начата терапия 2-й линии паклитакселом 80 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 1, 8 и 15-й дни, в комбинации с рамуцирумабом 8 мг/кг внутривенно, 1 и 15-й дни 28-дневного цикла.

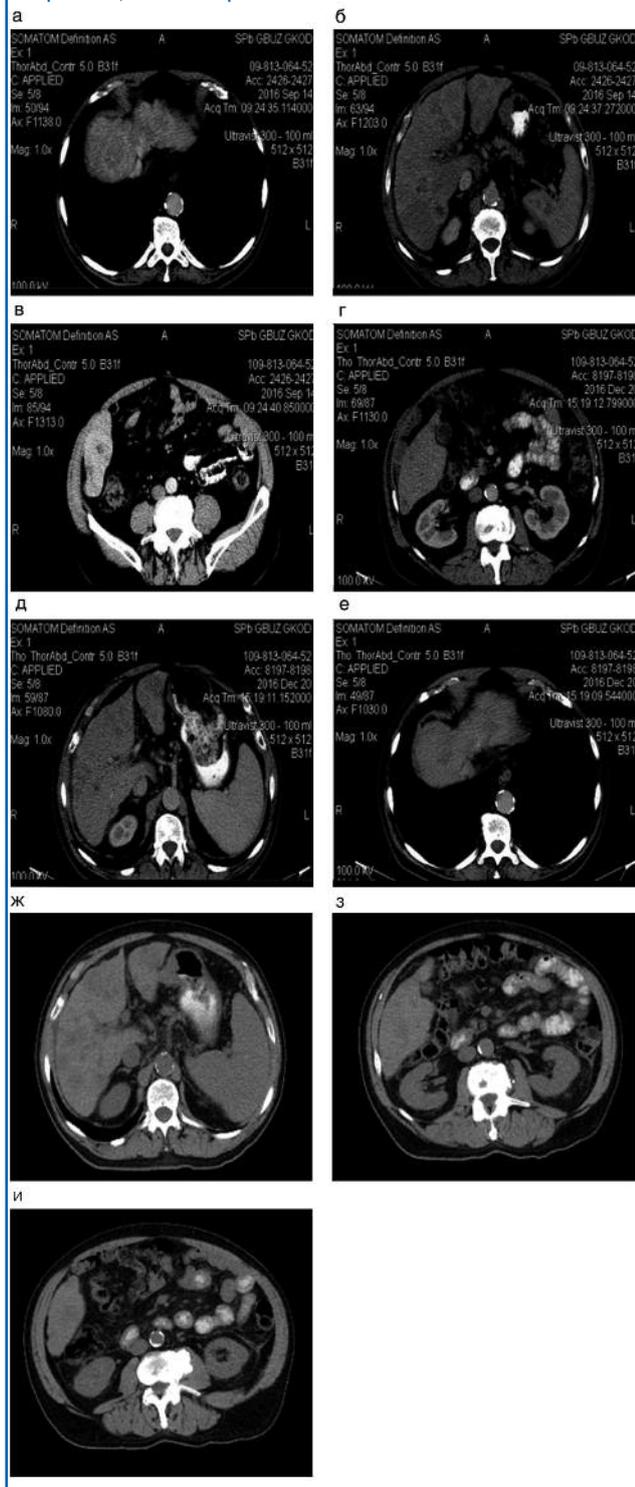
В период лечения было отмечено единственное НЯ – клинически незначимое носовое кровотечение 1-й степени.

По данным КТ грудной клетки и брюшной полости в декабре 2016 г. зарегистрирован частичный противоопухолевый ответ: уменьшение размера индикаторных очагов в печени на 30% (С8: 21×18 мм; С7: 16×13 мм). Опухоль в желудке с утолщением стенки до 19 мм и абдоминальная и ретроабдоминальная лимфаденопатия – без изменений.

По результатам ЭГДС в феврале 2017 г. установлено улучшение в эндоскопической картине в целом: инфильтрация опухоли с изолированным экзофитным ростом 5 см вдоль средней трети тела желудка. В отношении НЯ отмечены утомляемость, периодический дискомфорт в области живота после еды, периодический стоматит, онемение кожи и носовое кровотечение. Осложнения основного заболевания включали анемию 1-й степени, гепатомегалию, боль 1-й степени, утомляемость 1–2-й степени и синдром опухолевой интоксикации. Несмотря на указанные осложнения, пациент ведет активный образ жизни (общее состояние по шкале ECOG – 1), продолжая руководить университетской кафедрой и вести преподавательскую работу. Контрольные КТ в июле и сентябре 2017 г. показали стабилизацию заболевания и частичную регрессию как наилучший ответ (рис. 3).

**Случай 4.** Пациентка женского пола, 46 лет, обратилась к врачу с жалобами на дискомфорт в области живота с июня 2015 г. По данным ЭГДС в августе 2015 г. выявлено наличие объемного образования в желудке. В октябре 2015 г. пациентке выполнена диагностическая лапароскопия с биопсией перитонеального метастаза, которая показала низкодиффе-

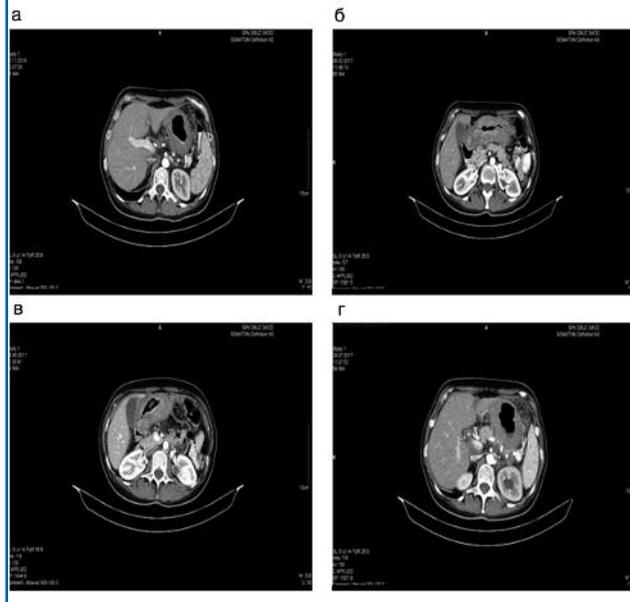
Рис. 3. КТ. Опухолевое образование в желудке и частичная регрессия очагов в печени, а также уменьшение абдоминальной и ретроабдоминальной лимфаденопатии (клинический случай №3). Опухолевое образование в желудке с утолщением стенки до 19 мм. Наблюдается частичный ответ в виде уменьшения числа и размера печеночных метастазов: а–в – сентябрь 2016 г.; а–е – декабрь 2016 г.; ж–и – сентябрь 2017 г.



ренцированную перстневидноклеточную аденокарциному желудка T3NXM1: опухолевые биомаркеры: HER-2 – отрицательный статус, BRCA, EGFR, PD-L1 отсутствуют, мутация KRAS (G125), промежуточный статус VEGF. Начата ХТ по схеме FLOT (доцетаксел 50 мг/м<sup>2</sup>, оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, фторурацил 2600 мг/м<sup>2</sup>). В период с сентября 2015 г. по май 2016 г. пациентка получила 11 циклов.

В июне 2016 г. пациентка была госпитализирована с жалобами на дискомфорт в области живота. По данным КТ грудной клетки, брюшной полости и таза выявлено про-

Рис. 4. КТ. Стабилизация заболевания (клинический случай №4). Визуализируются опухоль в теле желудка с регионарной лимфаденопатией и канцероматозом, а также свободная жидкость в дугласовом пространстве. Более поздние томограммы демонстрируют стабилизацию заболевания: а – ноябрь 2016 г.; б – февраль 2017 г.; в – июнь 2017 г.; г – июль 2017 г.



грессирование заболевания с увеличением основной опухоли. Осложнения заболевания включали анемию 1-й степени, астению 2-й степени, дисфагию 1-й степени и боль 1-й степени. Начата терапия 2-й линии рамуцирумабом 8 мг/кг внутривенно, 1 и 15-й дни, в комбинации с паклитакселом 80 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла. Пациентка получила 17 циклов терапии 2-й линии.

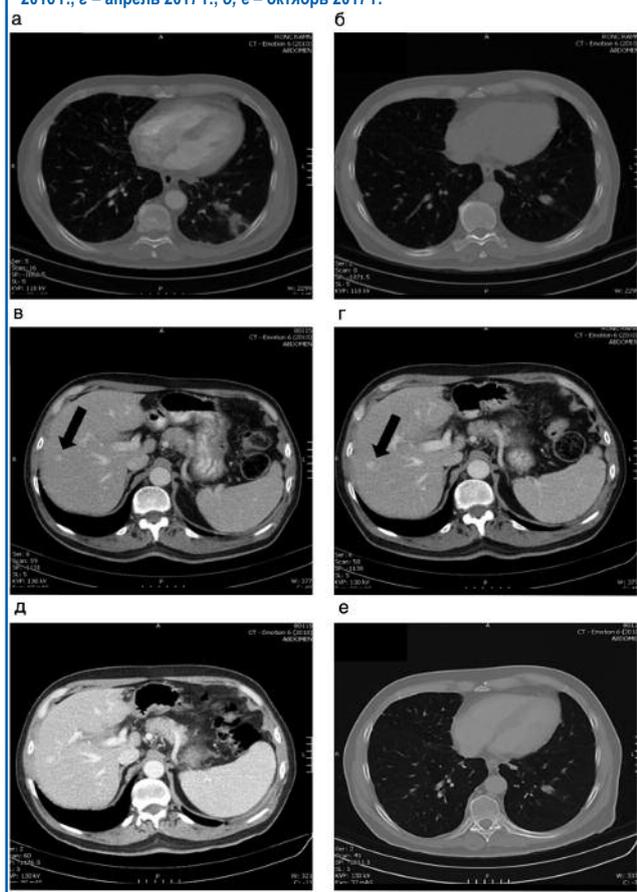
За период с сентября 2016 г. по июнь 2017 г. проведено несколько КТ-обследований грудной клетки, брюшной полости и таза (рис. 4). Установлена стабилизация заболевания по оценке опухоли в теле желудка, регионарной лимфаденопатии и канцероматозу. В период лечения было зарегистрировано единственное НЯ – клинически незначимое носовое кровотечение 1-й степени. В настоящее время пациентка ведет активный образ жизни (общее состояние по шкале ECOG – 1) и получает амбулаторное лечение. Планируется продолжить лечение рамуцирумабом и паклитакселом до прогрессирования заболевания с регулярными обследованиями для оценки эффекта.

**Случай 5.** Пациент мужского пола, 68 лет, в марте 2016 г. начал предъявлять жалобы на боли в грудной клетке слева и кашель. По данным КТ органов грудной клетки выявлены множественные очаговые образования в ткани обоих легких, увеличенные измененные лимфоузлы средостения. По данным гистологического исследования очагов в легких – недифференцированный рак без органной принадлежности.

При дообследовании по данным ЭГДС в области большой кривизны обнаружен подслизистый инфильтрат размером до 3 см с изъязвлением. При гистологическом исследовании – недифференцированный рак с перстневидноклеточными элементами, гиперэкспрессии HER-2 не обнаружено. По результатам КТ органов брюшной полости были обнаружены очаги в печени (единичные до 0,8 см), селезенке (до 0,7 см), левой почке, костях (в грудных, поясничных позвонках, крестце, ребрах). Установлен клинический диагноз: рак желудка TXN3M1 (IV стадия), метастазы в легких, лимфоузлах средостения, печени, селезенке, левой почке, костях.

В июле – августе 2016 г. проведено 2 цикла ХТ 1-й линии по схеме PF (цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + продленная 5-суточная инфузия фторурацила 800 мг/м<sup>2</sup> в сутки, 28-дневный цикл), начата терапия бисфосфонатами. По результатам контрольного обследования – прогрессирование процесса за счет нарастания размеров очагов в легких, появления лимфогематогенного метастазирования в легких, плеврита, увеличения очагов в печени.

Рис. 5. КТ. Лимфогенное метастазирование в легкие и метастазы в печени (клинический случай №5): а – август 2016 г.; б – апрель 2017 г.; в – ноябрь 2016 г.; г – апрель 2017 г.; д, е – октябрь 2017 г.



С сентября 2016 г. пациенту проводится терапия 2-й линии рамуцирумабом 8 мг/кг внутривенно, 1 и 15-й дни, в комбинации с паклитакселом 80 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла. Проведено 10 циклов терапии. На этом фоне достигнуты частичная регрессия очагов в легких, значимое уменьшение явлений лимфогематогенного метастазирования в легких; по остальным очагам (печень, левая почка, селезенка, кости) достигнут контроль над заболеванием – стабилизация процесса. Следует отметить, что клинический ответ был достигнут уже через 8 нед терапии. Переносимость лечения была приемлемая, клинически значимой токсичности, потребовавшей бы модификации режима лечения, не отмечено. Спустя 6 нед терапии отмечено развитие носового кровотечения 1-й степени, интенсивность которого не усиливается. С января 2017 г. отмечено появление сенсорной периферической полинейропатии, с апреля 2017 г. – онихолизис 1-й степени. Общая продолжительность терапии 2-й линии – 10 мес без клинически значимой токсичности. Последующие обследования в июле и октябре 2017 г. подтвердили стабилизацию заболевания (рис. 5).

### Обсуждение

При раке желудка поздних стадий ХТ, как правило, проводятся в 1-й линии лечения, однако многим пациентам требуется 2-я линия терапии. К сожалению, выбор режимов для пациентов с прогрессированием заболевания после 1-й линии лечения ограничен. В статье представлено 5 клинических случаев рака желудка поздних стадий: 3 – у мужчин 63, 68 лет и 2 – у женщин 33 и 46 лет. Пациенты получали

рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом после регистрации прогрессирования заболевания в период или после 1-й линии ХТ.

Применение рамуцирумаба ассоциируется с рядом НЯ, в том числе гематологической токсичностью, отмеченных в клинических исследованиях III фазы [5, 6, 9]. В представленных клинических случаях чаще всего регистрировали носовое кровотечение 1-й степени тяжести. Также отмечались утомляемость и анемия 1-й степени. Клинически незначимые явления легко купировались и, что важно отметить, не влияли на ход лечения, поэтому пациенты могли продолжать терапию рамуцирумабом в течение длительного времени, что позволило добиться максимальной клинической пользы. Таким образом, применение рамуцирумаба и паклитаксела во 2-й линии лечения не приводило к снижению качества жизни пациентов. В период лечения пациенты могли вести активный образ жизни, получая рамуцирумаб и паклитаксел безопасно в амбулаторных условиях. У всех пациентов зарегистрирована стабилизация заболевания. В 1, 2 и 3-м случаях получен частичный противоопухолевый ответ на 2-й линии терапии рамуцирумабом. Важно отметить, что у 4 и 5-го пациентов стабилизация заболевания сохранялась почти год. У 5-го пациента клинический ответ был зарегистрирован через 8 нед 2-й линии терапии, при том что в его случае заболевание было рефрактерным к терапии 1-й линии. Особый интерес вызывает клинический случай №2, так как рак желудка у беременных встречается редко и его трудно диагностировать, поскольку симптомы рака желудка можно интерпретировать как явления, обусловленные беременностью [10]. Проведенный в недавнее время экспериментальный анализ соотношения экспозиция/ответ указывает на положительную корреляцию между эффективностью и экспозицией рамуцирумаба с управляемой токсичностью при экспозиции выше 8 мг/кг [11]. В настоящее время в рамках международного рандомизированного исследования III фазы проходит изучение альтернативного режима рамуцирумаба (8 мг/кг внутривенно, 1 и 8-й дни 21-дневного цикла). В этом исследовании оценивают комбинацию капецитабина и дисульфата с рамуцирумабом или без такового в 1-й линии терапии метастатической аденокарциномы желудка (RAINFALL, NCT02314117) [12].

Для антиангиогенных препаратов, в том числе рамуцирумаба, до настоящего времени не идентифицировано валидированных биомаркеров. Их изучение, возможно, будет иметь большое значение для лечения пациентов. Следует продолжить изучение дозовых режимов рамуцирумаба и исследования по выявлению соответствующих биомаркеров у пациентов, страдающих раком желудка поздних стадий.

### Благодарности

Исследование проведено при финансовой поддержке Eli Lilly and Company. Выражаем благодарность пациентам и персоналу в каждом медучреждении. Поддержку в осуществлении проекта оказывала Эстер Гонзалес (Esther Gonzalez) из Eli Lilly and Company. Помощь в написании статьи оказала Лиза Коссенс (Lisa Cossens), в редакторской работе помогла Каси Поланко (Casie Polanco) из INC Research/inVentiv Health Clinical при финансовой поддержке Eli Lilly and Company.

### Конфликт интересов

Несколько авторов публикации являются сотрудниками фармацевтической компании-производителя обсуждаемого препарата. Компания-производитель предоставила данный препарат медицинским учреждениям, указанным в статье.

### Литература/References

1. Ervik M, Lam F, Ferlay J et al. *Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. *Cancer Today* 2016. <http://gco.iarc.fr/today>
2. Wagner AD, Grotbe W, Haerting J et al. *Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data*. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18): 2903–9.

3. Sprattlin JL, Coben RB, Eadens M et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010; 28 (5): 780–7.
4. Tian S, Quan H, Xie C et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo. *Cancer Sci* 2011; 102 (7): 1374–80.
5. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383 (9911): 31–9.
6. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (11): 1224–35.
7. *Cyramza [product guide]*: Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company, 2016. [http://www.cyramzabcp.com/img/pdf/CYRAMZA\\_Product\\_Guide.pdf](http://www.cyramzabcp.com/img/pdf/CYRAMZA_Product_Guide.pdf)
8. European Medicines Agency. *Cyramza, summary of product characteristics*. 2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002829/WC500180724.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf)
9. Hammvik OP, Choueiri TK, Turchin A et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* 2015; 121 (2): 311–9.
10. Pacheco S, Norero E, Canales C et al. The Rare and Challenging Presentation of Gastric Cancer during Pregnancy: A Report of Three Cases. *J Gastric Cancer* 2016; 16 (4): 271–6.
11. Tabernero T, Ohtsu A, Muro K et al. Exposure-Response Analyses of Ramucirumab from Two Randomized, Phase III Trials of Second-Line Treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Mol Cancer Ther* 2017; 16 (10): 2215–22.
12. Fuchs CS, Tabernero J, I-Batran SE et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin plus a fluoropyrimidine with or without ramucirumab as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (RAINFALL, NCT02314117). *J Clin Oncol* 2016; 33 (4 Suppl): TPS178.

### Сведения об авторах

**Орлова Рашида Вахидовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ

**Жукова Людмила Григорьевна** – д-р мед. наук, и.о. зав. отд-нием химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: zhukova.lyudmila@rambler.ru

**Ганьшина Инна Петровна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

**Юкальчук Денис Юрьевич** – канд. мед. наук, врач высшей категории ГБУЗ ИООД

**Пономаренко Дмитрий Михайлович** – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ ИООД, врач высшей категории

**Беляк Наталья Петровна** – канд. мед. наук, врач-онколог 11-го химиотерапевтического отд-ния СПб ГБУЗ ГКОД

**Гордеева Ольга Олеговна** – аспирант отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

**Эрдниев Санал Петрович** – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием СПб ГБУЗ ГКОД

**Минасян Ани Араевна** – науч. советник по клин. исследованиям Eli Lilly and Company

**Дашкова Анастасия Альбертовна** – канд. мед. наук, мед. конс. по онкологии Eli Lilly and Company

**Сопия Элисо Ревазовна** – канд. мед. наук, ст. мед. конс. по онкологии Eli Lilly and Company

**Шолохова Евгения Александровна** – ст. мед. советник по онкологии Eli Lilly and Company

**Гурочкин Алексей Борисович** – канд. мед. наук, мед. дир., Россия, Израиль, СНГ Eli Lilly and Company

# Дерматомиозит и полимиозит у больных раком молочной железы: клинические случаи

И.П.Ганьшина<sup>✉1</sup>, Л.Г.Жукова<sup>1</sup>, Э.З.Бурневич<sup>2</sup>, О.О.Гордеева<sup>1</sup>, О.Е.Кондратьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>✉</sup>ganshinainna77@mail.ru

Дерматомиозит и полимиозит – это аутоиммунные заболевания, характеризующиеся поражением скелетной мускулатуры и кожных покровов. Чаще всего эта патология выявляется как самостоятельное заболевание, однако в литературе описана ассоциация между дерматомиозитом, полимиозитом и злокачественными новообразованиями. Представлены клинические наблюдения двух пациенток, у одной из которых дерматомиозит и рак молочной железы манифестировали одновременно, у другой – развитие полимиозита предшествовало рецидиву заболевания после длительно сохраняющейся ремиссии. Также описаны диагностические и терапевтические возможности для обеих патологий.

**Ключевые слова:** дерматомиозит, рак молочной железы, паранеопластический синдром, анти-HER2 терапия.

**Для цитирования:** Ганьшина И.П., Жукова Л.Г., Бурневич Э.З. и др. Дерматомиозит и полимиозит у больных раком молочной железы: клинические случаи. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 42–44.

## Case reports

### Dermatomyositis and polymyositis in breast cancer patients: a case reports

I.P.Ganshina<sup>✉1</sup>, L.G.Zhukova<sup>1</sup>, E.Z.Burnevitch<sup>2</sup>, O.O.Gordeeva<sup>1</sup>, O.E.Kondratieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

<sup>✉</sup>ganshinainna77@mail.ru

#### Abstract

Dermatomyositis and polymyositis are an autoimmune disease which is characterized by proximal skeletal muscle weakness, muscle inflammation and associated with a variety of skin manifestations. Both autoimmune conditions are mainly observed as an independent disease, though an association between dermato- and polymyositis and malignancy were described. Case reports of two patients are presented, in one of which dermatomyositis and breast cancer were manifested simultaneously, in the other – the development of polymyositis preceded the recurrence of the disease after a long-term remission. Also diagnostic and therapeutic options of both conditions are shown.

**Key words:** dermatomyositis, polymyositis, breast cancer, paraneoplastic syndrome, anti-HER2 therapy.

**For citation:** Ganshina I.P., Zhukova L.G., Burnevitch E.Z. et al. Dermatomyositis and polymyositis in breast cancer patients: a case reports. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 42–44.

**Д**ерматомиозит и полимиозит – это системные воспалительные заболевания с неизвестной этиологией, поражающие как мышцы скелета (чаще всего проксимальные), так и кожный покров, характеризующиеся наличием аутоантител, определяемых в крови пациента [1].

Эта аутоиммунная патология может быть ассоциирована с рядом других нозологий: артриты системных заболеваний, интерстициальное заболевание легких, синдром Рейно. В литературе описана возможная ассоциация данных аутоиммунных состояний, более выраженная при дерматомиозите, со злокачественными заболеваниями. Риск развития злокачественного процесса составляет 4,4 для пациентов с дерматомиозитом и 2,1 – для пациентов с полимиозитом [2]. Вероятность выявить злокачественное новообразование у пациента с дерматомиозитом в 5–7 раз выше, чем у пациента, не имеющего этой системной патологии [3]. Чаще всего выявляются следующие новообразования: рак шейки матки, легкого, яичников, поджелудочной железы, мочевого пузыря, желудка – суммарно на их долю приходится 70%

всех карцином у пациентов с дерматомиозитом [4]. Злокачественное новообразование может быть диагностировано как до, так и после установки диагноза дермато- или полимиозита, при этом дерматомиозит чаще выявляется одновременно с установлением диагноза злокачественной опухоли или в течение 1 года, в то время как развитие полимиозита более характерно уже в процессе терапии злокачественной опухоли и может отражать активность новообразования. Таким образом, пациенты с впервые выявленным дерматомиозитом должны быть обследованы на предмет наличия злокачественного новообразования, а развитие этих аутоиммунных состояний (прежде всего полимиозита) уже в процессе терапии опухоли может являться первым признаком прогрессирования болезни, что требует более тщательного наблюдения за подобными больными.

К клиническим проявлениям полимиозита и дерматомиозита относятся симметричная слабость в проксимальных скелетных мышцах, миалгии, эритематозные высыпания, симптом Готтрона, пойкилодермия, а также дисфагия,

Рис. 1. Внешний вид больной до начала терапии.



Рис. 2. Вид кистей рук до начала лечения.



Рис. 3. Внешний вид больной в процессе терапии глюкокортикоидами.



Рис. 4. Вид кистей рук в процессе терапии глюкокортикоидами.



полиартрит, синдром Рейно и кальциноз кожи (более характерен для ювенильных форм). Следует помнить также и о вовлечении сердечной мышцы в системный процесс. Чаще всего это характеризуется наличием аритмий и нарушениями в проводящей системе сердца, однако в целом пациенты, страдающие дерматомиозитом, имеют повышенный риск развития инфаркта миокарда [5]. До 1/3 пациентов могут иметь клинические проявления антисинтеза синдрома, характеризующегося острым началом, наличием жара, снижением массы тела, системным артритом, полимиозитом и синдромом Рейно [6].

В лабораторных анализах чаще всего на себя обращает внимание повышение мышечных ферментов: креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы, аспаргатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ). Уровень КФК у пациентов, не получавших системной терапии, может быть повышен более чем в 10 раз. Кроме того, возможно определение в крови пациента миозит-специфических антител: антисинтезные антитела, анти-SRP-антитела, анти-Mi2-антитела [7, 8]. К другим диагностическим тестам относятся гистологическое исследование мышечной ткани, электромиография, а также магнитно-резонансная томография, которые позволяют выявить отек, фиброз и кальциноз мышечной ткани.

Основой терапии и полимиозита, и дерматомиозита является назначение системных глюкокортикостероидов. Также возможно назначение иммуносупрессивных препаратов, таких как азатиоприн и метотрексат, для тех пациентов, кому назначение стероидов противопоказано. Несмотря на то, что кожные проявления дерматомиозита купируются на фоне терапии стероидами, зуд, особенно беспокоящий пациентов, может потребовать отдельной терапии: антигистаминных препаратов, amitриптилина и т.д. Важно также назначение сопутствующей терапии, направленной на нивелирование нежелательных явлений системной терапии стероидами, таких как остеопороз.

HER2-положительный рак молочной железы (РМЖ) – это один из самых агрессивных подтипов РМЖ, склонный к быстрому регионарному и отдаленному метастазированию, выявляемый чаще всего на более поздних стадиях, чем люминальные подтипы, и характеризующийся чувствительностью к таргетной терапии [9, 10]. В мировой литературе описаны лишь единичные случаи ассоциации дерматомиозита или полимиозита и РМЖ, в том числе HER2-положительного [11]. В связи с этим мы полагаем, что представляемые клинические случаи – это уникальные наблюдения, демонстрирующие возможности терапии этой сочетанной патологии.

### Клинический случай 1

Пациентка Х., 50 лет, обратилась в клинику в октябре 2017 г. В начале октября отметила появление плотного новообразования в левой подмышечной области. При осмотре в ткани левой молочной железы определяется плотный узел до 5 см в диаметре, кожа над образованием слегка отечна.

В правой молочной железе узловые образования не пальпируются. В левой аксиллярной области пальпируется вколоченный конгломерат размером до 3 см, болезненный при пальпации. Другие лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. При гистологическом исследовании узла в молочной железе – инфильтративный рак неспецифического типа 3-й степени злокачественности. Рецепторы эстрогенов (РЭ) 0б, рецепторы прогестерона (РП) 0б, HER2 «3+», Ki-67 – 97%. При дообследовании данных об отдаленных метастазах не получено. Установлен клинический диагноз: рак левой молочной железы T4N2M0. Обращала на себя внимание также эритематозная сыпь на коже лица (щеки, крылья носа), груди, пальцев рук, которая впервые появилась в середине октября (рис. 1, 2). Кроме того, при поступлении в клинику пациентку беспокоили выраженная мышечная слабость и боли в ногах (преимущественно в четырехглавых мышцах).

По данным лабораторных исследований клинически значимых отклонений в общем анализе крови, мочи, коагулограммы не выявлено. В биохимическом анализе повышение трансаминаз 2-й степени: АСТ до 227 Ед/л, АЛТ до 93,5 Ед/л, повышение билирубина отмечено не было. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) печени данных о диффузном процессе или наличии узловых образований не получено. Учитывая совокупность клинических и лабораторных данных, был заподозрен дерматомиозит, проведен анализ на КФК. По данным анализа КФК – 4680 Ед/л. Пациентке была начата стероидная терапия – преднизолон 0,5 мг/кг в сутки.

В связи с тем, что повышение трансаминаз было связано с системным процессом, а не повреждением печени, а также учитывая агрессивный подтип опухоли, было принято решение о начале специфического противоопухолевого лечения по схеме доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб с поддержкой гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

В течение 1-й недели после начала терапии глюкокортикоидами пациентка отметила выраженное снижение болевого синдрома, мышечной слабости, однако по данным биохимического анализа крови трансаминазы продолжали расти: АЛТ до 125 Ед/л, АСТ – до 283 Ед/л. Через 3 нед после начала 1-го курса химиотерапии достигнуто выраженное снижение плотности и размеров пальпируемого узла в левой молочной железе. Наряду с наблюдаемым эффектом противоопухолевой терапии по данным биохимического анализа крови определялись снижение АСТ до 107 Ед/л, АЛТ – до 80 Ед/л, КФК – 1024 Ед/л, а также значимое уменьшение кожных проявлений дерматомиозита (рис. 3, 4). В декабре 2017 г. пациентка начала 2-й запланированный курс химиотаргетной терапии и продолжила прием системных глюкокортикоидов с постепенным снижением дозы преднизолона.

Данное клиническое наблюдение представлено, прежде всего, для демонстрации индивидуального подхода к пациенту и его клинической ситуации. Имея данные, не укладывающиеся в классическую картину основного заболевания,

на наш взгляд, стоит продолжать диагностический поиск и обсуждать возможные решения со специалистами смежных клинических направлений.

Интересно также и то, что клинические проявления сопутствующего заболевания (дерматомиозита) регрессировали не только на фоне стероидной терапии, но и ответили на противоопухолевое лечение. Таким образом, уделяя достаточное внимание как основному заболеванию, так и сопутствующей патологии, можно не только добиться хороших результатов лечения, но и улучшить качество жизни пациента.

### Клинический случай 2

В мае 2004 г. у больной К, 44 года, был установлен диагноз: рак левой молочной железы T4N2M0. По данным гистологического исследования – инфильтративный протоковый рак 2-й степени злокачественности; при иммуногистохимическом исследовании экспрессии PЭ и PП не выявлено, HER2 «3+». В рамках международного исследования NOAH (была рандомизирована в группу терапии без трастузумаба) больная получила 10 курсов неoadъювантной химиотерапии: 3 цикла доксорубинин + Таксол, далее 4 курса Таксола и еще 3 курса CMF. На фоне лечения опухоль стала операбельной, и 25.02.2005 была выполнена радикальная мастэктомия слева. По результатам гистологического исследования – резидуальная опухоль без признаков лечебного патоморфоза с инфильтрацией кожи, множественными внутриорганными метастазами, в 3 из 10 изученных лимфоузлов – метастазы. В послеоперационном периоде длительное время сохранялась зона диастаза шва, и в октябре 2005 г. цитологически был подтвержден рецидив в послеоперационном рубце (около 1 см). 10 ноября 2005 г. выполнено иссечение рецидива. При гистологическом исследовании – опухолевый узел имеет строение протокового инфильтративного рака, растет в фиброзно-жировой и поперечно-мышечной ткани с периневральным ростом, рост опухоли среди остатков шовного материала, в нижнем и боковом крае резекции разрастание опухоли. Иммуногистохимическое исследование: PЭ и PП отрицательные, HER2 «3+». В декабре 2005 г. проведена лучевая терапия на область послеоперационного рубца и зоны регионарного метастазирования: суммарная очаговая доза 50 иГр. С января по май 2006 г. проведено 4 курса карбоплатин + паклитаксел, в течение 1 года (по февраль 2007 г.) применялся трастузумаб.

В феврале 2012 г. вновь выявлен метастаз в мягкие ткани в области рукоятки грудины 4,4x2,9 см. По данным гистологического исследования – инфильтративный протоковый рак с лимфоинвазией; иммуногистохимическое исследование: PЭ – 0б, PП – 0б, HER2 «2+»/FISH+, Ki-67 – 40%. По октябрь 2012 г. больная получила 9 курсов доцетаксел + эверолимус, возобновлено применение трастузумаба. На фоне лечения достигнут выраженный эффект, опухоль уменьшилась до

2,0x1,6 см. В декабре 2012 г. проведена лучевая терапия на область рецидива по левому краю грудины, суммарная очаговая доза 56 иГр. Терапия трастузумабом продолжалась до апреля 2017 г.

В апреле 2017 г. отмечено повышение АЛТ до 123 Ед/л, АСТ – до 175 Ед/л. Вирусная природа повышения печеночных ферментов была исключена. При обследовании отмечено увеличение размеров рецидивной опухоли. По данным УЗИ определяется образование размером 5,2x1,9 см, неоднородной структуры с активным кровотоком. Получена цитологическая верификация рецидива. По данным иммуноцитохимического исследования опухоль рецептор-отрицательная и HER2-положительна. С июня 2017 г. начата терапия карбоплатин АUC-5 + Кадсила. После 1-го курса отмечено повышение АЛТ до 202 Ед/л и АСТ – до 308 Ед/л. Начата дезинтоксикационная и гепатотропная терапия, на фоне которой удалось снизить уровень печеночных ферментов до 109 и 145 Ед/л соответственно и продолжить противоопухолевое лечение.

Однако в ноябре вновь отмечено повышение и АЛТ, и АСТ. Несмотря на проводимую дезинтоксикационную и гепатотропную терапию, сохранялся повышенный, в пределах 2-й степени, уровень АЛТ (129 Ед/л) и АСТ (165 Ед/л), уровень  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы сохранялся в пределах нормы. С целью уточнения природы отмечаемых лабораторных изменений была выполнена биопсия печени. По результатам гистологического исследования биоптата печени – частицы ткани печени с очагом фиброза вокруг внутривенного желчного протока, элементы опухолевого роста не выявлены.

После исключения токсического, инфекционного и опухолевого генеза повышения печеночных ферментов 23.11.2017 был определен уровень КФК и составил 2702 Ед/л. Совокупность клинических и лабораторных данных позволила выставить диагноз паранеоплазматического полимиозита. Начата терапия преднизолоном по 40 мг/сут. на фоне чего уже через 2 нед уровень КФК снизился до 1813 Ед/л, также отмечено снижение и уровня АЛТ до 65,1 Ед/л и АСТ – до 122 Ед/л. Пациентка продолжает получать химиотерапию в прежнем режиме, нарастает положительная динамика в виде сокращения размеров рецидивной опухоли. Ретроспективно можно говорить о том, что у данной больной паранеоплазматический полимиозит оказался первым проявлением прогрессирования болезни после длительной ремиссии.

Итак, дерматомиозит и полимиозит при РМЖ могут являться проявлениями паранеоплазматического синдрома как при манифестации болезни, так и предшествовать рецидиву заболевания. Повышение печеночных ферментов, не связанное с поражением печени, нетипичная сыпь и неврологическая симптоматика должны нацелить врача на подозрение о наличии паранеоплазматического процесса, в том числе и дерматомиозита или полимиозита.

### Литература/References

1. Dalakas MC, Hobbfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362 (9388): 971.
2. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1855–9.
3. Barnes BE, Maurer B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med* 1976; 84 (1): 68.
4. Sigurgeirsson B, Lindelöf B et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992; 326 (6): 363.
5. Rai SK, Choi HK et al. Risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in adults with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55 (3): 461–9. Epub 2015 Sep 30.
6. Mimori T, Imura Y et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19 (6): 523.
7. Brouwer R, Hengstman GJ et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (2): 116.
8. Koenig M, Fritzler MJ et al. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 (4): R78.
9. Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). *Современ. онкология*. 2014; 4: 10–21. / Koliadina IV, Poddubnaia IV. Sovremennye vozmozhnosti terapii HER2-polozhitelnogo raka molochnoi zhelezy (po materialam klinicheskikh issledovaniy). *Sovremen. onkologiya*. 2014; 4: 10–21. [in Russian]
10. Колядина И.В., Поддубная И.В. и др. Гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое и прогностическое значение. Злокачественные опухоли. 2015; 1: 31–42. / Koliadina IV, Poddubnaia IV, et al. Geterogenost' raka molochnoi zhelezy I stadii: biologicheskoe i prognosticheskoe znachenie. *Zlokachestvennye opukholi*. 2015; 1: 31–42. [in Russian]
11. Hendren E, Vinik O. Breast cancer and dermatomyositis: a case study and literature review. *Curr Oncol* 2017; 24 (5): e429–e433.

### Сведения об авторах

**Ганьшина Инна Петровна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru  
**Жукова Людмила Григорьевна** – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Бурневич Эдуард Збигневич** – канд. мед. наук, доцент каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»  
**Гордеева Ольга Олеговна** – аспирант отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Кондратьева Оксана Евгеньевна** – ординатор отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

# Клинические случаи лечения пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком

В.В.Петкау<sup>1,2</sup>, О.А.Гладков<sup>3</sup>, П.Н.Филатов<sup>4</sup>, М.В.Райгородский<sup>3</sup>, А.А.Тарханов<sup>1</sup>, А.В.Климушкин<sup>4</sup>, Л.Ю.Никитина<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». 620059, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;

<sup>3</sup>ООО «Эвимед». 454048, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 9В;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». 460021, Россия, Оренбург, пр. Гагарина, д. 11

✉vpetkau@yandex.ru

В статье представлены клинические случаи комплексного подхода к лечению пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком в повседневной клинической практике. Применение таргетной терапии препаратами сорафениб и регорафениб приводило к длительному контролю за заболеванием даже в случае исходно массивного поражения печени и тяжелого общего состояния пациентов.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, сорафениб, химиоэмболизация.

**Для цитирования:** Петкау В.В., Гладков О.А., Филатов П.Н. и др. Клинические случаи лечения пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 46–49.

## Case reports

### Clinical cases of treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma

V.V.Petkau<sup>1,2</sup>, O.A.Gladkov<sup>3</sup>, P.N.Filatov<sup>4</sup>, M.V.Raigorodskii<sup>3</sup>, A.A.Tarkhanov<sup>1</sup>, A.V.Klimushkin<sup>4</sup>, L.Yu.Nikitina<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary. 620059, Russian Federation, Ekaterinburg, ul. Soboleva, d. 29;

<sup>2</sup>Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russian Federation, Ekaterinburg, ul. Repina, d. 3;

<sup>3</sup>Evimed. 454048, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Bliukhera, d. 9V;

<sup>4</sup>Orendurg Regional Clinical Oncology Dispensary. 460021, Russian Federation, Orenburg, pr. Gagarina, d. 11

✉vpetkau@yandex.ru

#### Abstract

The article presents the clinical cases of complex approach to the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma in everyday clinical practice. The use of targeted therapy with sorafenib and regorafenib lead to the long-term disease control even among the patients with massive liver lesions and among the patients with poor performance status.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, sorafenib, chemoembolization.

**For citation:** Petkau V.V., Gladkov O.A., Filatov P.N. et al. Clinical cases of treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 46–49.

## Введение

Россия относится к странам с низкой заболеваемостью гепатоцеллюлярным раком – ГЦР (в 2015 г. – 6,77 случая на 100 тыс. населения). Но продолжающийся рост числа новых случаев не позволяет оставить эту проблему без внимания. К сожалению, большая часть пациентов обращаются с запущенными стадиями или в тяжелом общем состоянии, что ограничивает возможности лечения [1, 2].

Существуют подробные классификации ГЦР, клинические рекомендации и алгоритмы ведения пациентов с ГЦР. При этом врачи стран Европы и Америки в клинической практике ориентируются на шкалу Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) [3]. Азиатский регион отдает предпочтение Гонконгской классификации рака печени, которая нацелена на более агрессивный хирургический подход [4]. Однако, когда возможности локальных методов (операции, абляции, эмболизации) ограничены распространенностью ГЦР, функцией печени или сопутствующей патологией, таргетная терапия такими препаратами, как сорафениб и регорафениб, остается единственно возможным вариантом лечения [5–7].

Комплексный подход в ряде случаев позволяет осуществлять длительный контроль за заболеванием, в том числе и при распространенных стадиях ГЦР. Ниже приведены клинические примеры реализации современного представления о лечении ГЦР.

## Клинический случай 1

Пациентка К., 1960 года рождения, болеет с декабря 2013 г., когда стали беспокоить дискомфорт в правом подреберье и снижение массы тела со 100 до 92 кг. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости от января 2014 г. выявлено образование 70 мм в левой доле печени и не менее 4 образований в правой доле печени, наиболее крупный из которых в VI сегменте 33×8 мм. После проведенного обследования (фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, МСКТ грудной клетки, УЗИ малого таза) первичный очаг был не выявлен. В январе 2014 г. выполнена пункция образования левой доли печени под УЗИ-контролем. Цитология: высокодифференцированный ГЦР. Диагноз: ГЦР сT3aN0M0, стадия C по BCLC.  $\alpha$ -Фетопrotein (АФП) 353,5 МЕ/мл. Сопутствующая патология: сахарный диабет типа 2, ожирение 2-й степени, артериальная гипертензия II стадии. В анамнезе – ампутация матки по поводу фибромиомы матки.

В феврале 2014 г. выполнена селективная трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) левой печеночной артерии (химиоэмболизат НераSphere с доксорубицином) без осложнений. Начата терапия препаратом сорафениб по 400 мг внутрь 2 раза в день ежедневно. При МСКТ-контроле в июне 2014 г. определялось появление выраженной каль-

Рис. 1. КТ-изображения пациентки К. до начала лечения и через 9 мес после ТАХЭ на фоне приема сорафениба (КТ в артериальную фазу).

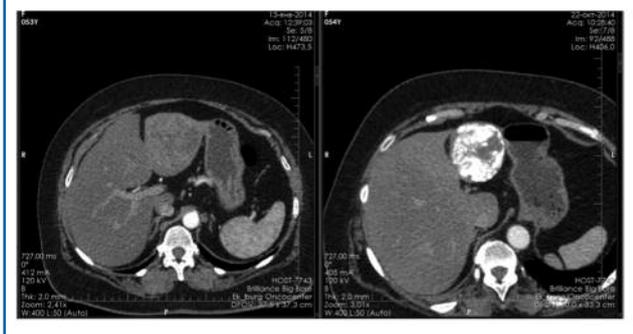


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей пациента М.

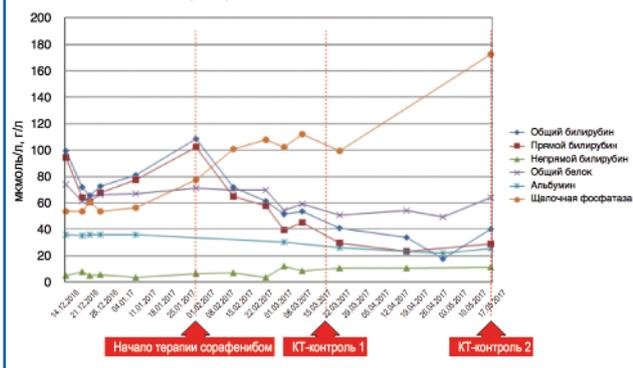
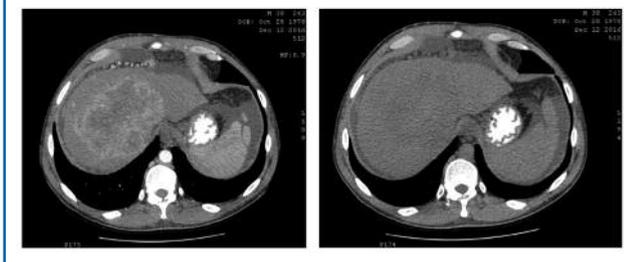


Рис. 3. КТ-изображения пациента М. до начала лечения в артериальную и портальную фазы.



цинации и зон некроза в образовании левой доли печени, остальные очаги без динамики. АФП снизился до 38 МЕ/мл. Изменения на КТ представлены на рис. 1.

В июле 2014 г. повторно выполнена ТАХЭ левой печеночной артерии (химиоэмболизат НераSphere с доксорубицином) без осложнений. Пациентка продолжила принимать сорафениб. Лечение переносила удовлетворительно, вела активный образ жизни, продолжала работать. На фоне приема сорафениба отмечала колебания артериального давления, что потребовало коррекции антигипертензивной терапии. Клинически и по данным КТ, которая выполнялась каждые 6 мес, у пациентки наблюдалась стабилизация до июня 2017 г.

С мая 2017 г. стала отмечать периодические дискомфорт и боли в правом подреберье, тошноту при приеме пищи, общую слабость. Самочувствие быстро ухудшалось. При обращении на прием общее состояние ECOG – 2. В июне 2017 г. выполнена МСКТ брюшной полости: объемное образование в левой доле печени увеличилось до 74×98 мм, появились конгломераты лимфоузлов вдоль передней стенки желудка на уровне поджелудочной железы – 88×109 мм, на уровне почечных ножек – до 102×140 мм, в области левой ножки диафрагмы – 25×26 мм. АФП 60 500 МЕ/мл. Аспаратаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ) повысились до двух норм. С учетом прогрессирования заболевания лечение сорафенибом прекращено. Рекомендована симптоматическая терапия.

У пациентки с распространенным ГЦР и выраженной сопутствующей патологией применен комплексный подход: ТАХЭ с целью локального контроля за наиболее крупным очагом в печени и таргетная терапия препаратом сорафениб. Это привело к стойкой стабилизации процесса в течение более чем 3 лет (38 мес) при полном сохранении качества жизни.

### Клинический случай 2

Пациент М., 1978 года рождения, болеет с августа 2016 г., когда появились боли в животе, в поясничной области, ощущение вздутия живота. С данной симптоматической картиной к врачу не обращался. В сентябре 2016 г. появились резкие, пронизывающие боли в животе, пациент был госпитализирован в неотложном порядке с направлятельными диагнозами: «острый панкреатит? хронический гепатит?». По данным КТ брюшной полости выявлено объемное образование печени. Пациент был направлен в областной онкологический диспансер.

Первое обращение пациента к онкологу было спустя 3 мес от начала заболевания (декабрь 2016 г.). Статус ECOG – 2. Клинические проявления: иктеричность кожи и слизистых; лабораторные: гипербилирубинемия. Динамика лабораторных показателей отражена на рис. 2.

Проведено комплексное обследование.

По результатам рентгенографии органов грудной клетки – в легких без дополнительных очаговых и инфильтративных теней, сгущен легочный рисунок в нижней доле правого легкого, которая компримирована.

На МСКТ брюшной полости с контрастным усилением (рис. 3) – асцит, гепатоспленомегалия, аортальная гипертензия. ГЦР правой доли печени больших размеров 130×100 мм с опухолевым тромбозом правой портальной вены, инфильтрацией печеночного сегмента нижней полой вены и всех печеночных вен. Метастатическое поражение левой доли печени, лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства, диссеминация в правое поддиафрагмальное пространство, узлы до 44×26 мм.

По результатам аспирата асцитической жидкости: цитология – клетки мезотелия.

Был выставлен клинический диагноз: ГЦР cT4N2M1, стадия D по VCLC, метастазы в печень, лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства, в правое поддиафрагмальное пространство. Фоновое заболевание: хронический гепатит С минимальной степени активности с нарушением пигментообразующей функции печени.

С учетом диагноза, стадии, единственно возможным вариантом лечения была таргетная терапия. С января 2017 г. начата терапия препаратом сорафениб (Нексавар) по 400 мг внутрь 2 раза в день ежедневно. Параллельно проводилась гепатотропная терапия: адеметионин (позднее Ремаксол), преднизолон. В марте 2017 г. выполнен лапароцентез. Цитология: пролиферирующий мезотелий, опухолевого роста нет. Установлен катетер с клапаном для обеспечения пациента возможностью самостоятельного эвакуировать экссудат из брюшной полости по потребности.

В марте 2017 г. выполнено контрольное обследование – МСКТ: стабилизация опухолевого процесса в печени в виде сохранения теневых характеристик и размеров узловых образований в обеих долях, как первичного узла, так и метастатических очагов; положительная динамика в виде купирования проявлений диссеминации в правое поддиафрагмальное пространство. Уменьшились количество и размеры увеличенных лимфоузлов в полости живота, наибольшие парааортальные на супраренальном уровне до 2

отделов нижних долей обоих легких. Стабилизация опухолевого процесса в печени в виде сохранения теневых характеристик и размеров узловых образований в обеих долях, как первичного узла, так и метастатических очагов; количество и размеры увеличенных лимфоузлов также не изменились, наибольшие парааортальные на супраренальном уровне до 23×14 мм. С учетом стабилизации продолжена терапия сорафенибом.

На конец октября 2017 г. общее состояние по ECOG – 1. Переносимость сорафениба на всем протяжении терапии удовлетворительная. Явных нежелательных явлений не наблюдалось. Редукции дозы или перерыва в терапии не требовалось. Общее время приема сорафениба составляет 11 мес.

Данный клинический случай демонстрирует, что проведение терапии сорафенибом параллельно с оптимальной поддерживающей терапией эффективно даже у пациентов в тяжелом состоянии и в стадии ГЦР BCLC D, когда ожидаемая общая выживаемость – менее 3 мес. Применение сорафениба привело не только к рентгенологической и лабораторной стабилизации процесса и значительному продлению жизни, но и к сохранению и улучшению качества жизни у такого пациента (при поступлении ECOG – 2, на фоне лечения – ECOG – 1).

### Клинический случай 3

Пациентка П., 1983 года рождения. В феврале 2016 г. при обследовании по месту жительства по данным УЗИ была выявлена опухоль печени. В дальнейшем проводилось комплексное обследование в клинике г. Вены (Австрия), где был установлен диагноз ГЦР 08.05.2016 производилась попытка химиоэмболизации. Манипуляция осложнилась кровотечением в брюшную полость и не была завершена.

В дальнейшем пациентке был выставлен клинический диагноз: ГЦР сТ3bN0M0, стадия С по BCLC, цирроз печени, класс А по Child–Pugh.

С мая 2016 г. был начат прием сорафениба по 800 мг в день. Лечение пациентка переносила удовлетворительно. Нежелательных явлений не было. После 2 мес приема пре-

парата отмечены повышение АСТ и АЛТ 1-й степени, анемия 2-й степени.

При контрольном КТ-обследовании (июль 2016 г.) выявлено периферическое образование S10 левого легкого 12×11 мм, гигантское гиперваскулярное образование правой доли печени 190×145 мм, полиочаговое поражение печени от 20 до 57 мм, забрюшинная лимфаденопатия до 11 мм. Зарегистрировано прогрессирование процесса за счет значительного увеличения в размерах очагов и появления нового очага в S5 печени диаметром 43 мм.

С учетом быстрого прогрессирования ГЦР на фоне терапии сорафенибом и на основании исследования III фазы RESORCE в качестве терапии «спасения» (salvage therapy) рекомендован прием препарата регорафениб (Стиварга) 160 мг/сут ежедневно с 1 по 21-й день 28-дневного цикла. С 12.07.2016 пациентка начала прием регорафениба.

05.08.2016 при контрольной МСКТ зарегистрирована стабилизация процесса. Лечение регорафенибом продолжено. Переносимость терапии была удовлетворительная. Значимой токсичности не отмечено. Сохранились лабораторные отклонения: повышение АСТ и АЛТ 1-й степени, анемия 1–2-й степени.

16.09.2017 при контрольном обследовании выявлено увеличение очагов в печени: на 20% одного очага и на 26% второго, появление асцита. С учетом прогрессирования заболевания регорафениб был отменен.

Таким образом, пациентка получала таргетную терапию препаратами сорафениб и регорафениб в течение 16 мес при прогнозируемой для стадии С по BCLC медиане общей выживаемости 6–11 мес.

### Заключение

Несмотря на то, что распространенный ГЦР остается на сегодня неизлечимым заболеванием, современный комплексный подход с применением методов локального воздействия (например, ТАХЭ) и системной таргетной терапии препаратами сорафениб и регорафениб позволяет длительно контролировать заболевание даже при исходно плохом прогнозе и тяжелом общем состоянии пациента.

### Литература/References

1. Каприн АД, Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. / Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNI OI im. P.A.Gertsena, filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii, 2017. [in Russian]
2. McGlynn KA, London WT. The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma, Present and Future. Clin Liver Dis 2011; 15 (2): 223–45.
3. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999; 19: 329–38.
4. Yau T, Tang VY, Yao TJ et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2014; 146: 1691–700.e3.
5. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl. 7): vii41–vii48.
6. National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary Cancers (Version 2.2017). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf)
7. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. В.М.Моисеевко. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2016. / Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu zlokachestvennykh opukholei (RUSSCO). Pod red. V.M.Moiseenko. M.: Obschberositskaia obschbestvennaia organizatsiia "Rossiiskoe obschbestvo klinicheskoi onkologii", 2016. [in Russian]

### Сведения об авторах

Петкау Владислав Владимирович – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. поликлиническим отделением ГБУЗ СО СООД, доц. каф. онкологии и медицинской радиологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: vpetkau@yandex.ru

Гладков Олег Александрович – д-р мед. наук, проф., врач-онколог, дир. ООО «Эвимед»

Филатов Павел Николаевич – врач онколог-химиотерапевт ГБУЗ ООКОД

Райгородский Максим Владимирович – врач-онколог ООО «Эвимед»

Тарханов Андрей Андреевич – врач-онколог, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ СО СООД

Климушкин Алексей Викторович – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ООКОД

Никитина Лариса Юрьевна – зав. поликлиническим отделением ГБУЗ ООКОД

# Предоперационная химиолучевая терапия в комплексном лечении больных местно-распространенным раком грудного отдела пищевода

М.С.Шогенов<sup>✉</sup>, М.М.Давыдов, А.К.Аллахвердиев, А.К.Чекини, А.А.Филатов, П.И.Ахмедов, М.В.Серебрянская, А.А.Королева, И.А.Дадыев, Е.И.Чичиков, В.А.Григоренко, Н.А.Козлов, П.Б.Назиев, О.А.Малихова, А.А.Трякин  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23  
<sup>✉</sup>myrik\_shogenov@mail.ru

**Целью** данного исследования являлась оценка предварительных результатов комплексного лечения больных местно-распространенным раком грудного отдела пищевода с использованием предоперационной химиолучевой терапии.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 26 пациентов (мужчины и женщины старше 18 лет) с плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода с распространенностью болезни  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ . Всем пациентам в плане комплексного лечения проводилась предоперационная химиотерапия по схеме: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день; цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день; лейковорин 50 мг в 1–3-й дни; 5-фторурацил 425 мг/м<sup>2</sup> струйно в 1–3-й дни или вместо лейковорина и 5-фторурацила использовали капецитабин 1500 мг/м<sup>2</sup> (1–14-й дни), каждые 3 нед с последующим химиолучевым лечением (РОД 2 Гр, СОД 44–46 Гр) на фоне еженедельного введения паклитаксела 50 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатина АUC2. Оценка предварительных результатов проводилась по уровню выраженности токсичности лекарственной терапии, степени лечебного патоморфоза и частоте послеоперационных осложнений.

**Результаты исследования.** R0-резекции выполнены 24 (92%) пациентам. Микроскопические проявления опухоли в проксимальном крае резекции (R1) выявлены у 2 (8%) больных. Лечебный лекарственный патоморфоз был изучен у всех 26 пациентов. При морфологическом исследовании удаленного препарата у 8 (31%) пациентов не выявлено опухолевых клеток, что было расценено как полный эффект проведенной в предоперационном периоде химиотерапии. Патоморфоз 3-й степени наблюдали у 9 пациентов, что составило 35%.

Таким образом, используемая стратегия предоперационной химиотерапии и химиолучевой терапии является перспективным направлением в улучшении отдаленных результатов лечения.

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак пищевода, комплексное лечение рака пищевода, индукционная химиотерапия, лечебный патоморфоз.

**Для цитирования:** Шогенов М.С., Давыдов М.М., Аллахвердиев А.К. и др. Предоперационная химиолучевая терапия в комплексном лечении больных местно-распространенным раком грудного отдела пищевода. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 50–53.

## Original article

## Pre-operative chemoradiation therapy in complex treatment of patients with locally advanced tumors of the thoracic esophagus

M.S.Shogenov<sup>✉</sup>, M.M.Davydov, A.K.Allakhverdiyev, A.K.Chekini, A.A.Filatov, P.I.Akhmedov, M.V.Serebryanskaya, A.A.Korolyeva, I.A.Dadyev, E.I.Chichikov, V.A.Grigorenko, N.A.Kozlov, P.B.Nazliyev, O.A.Malikhova, A.A.Tryakin  
N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23  
<sup>✉</sup>myrik\_shogenov@mail.ru

### Abstract

The objective of this study was to evaluate the preliminary results of the complex treatment of patients with locally advanced tumors of the thoracic esophagus after pre-operative chemoradiation therapy.

**Materials and methods.** Men and women (n=26) over 18 years of age with histologically squamous cell carcinoma tumors  $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$  of the thoracic esophagus were included in our study. In this group of patients we performed pre-operative chemotherapy: paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> first day; cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> first day; leucovorin 50 mg 1–3 days; 5-fluoruracil 425 mg/m<sup>2</sup> 1–3 days or instead of leucovorin and 5-fluoruracil we used capecitabine 1500 mg/m<sup>2</sup> 1–14 days, every 3 weeks followed by chemoradiation therapy (РОД 2 Gy, СОД 44–46 Gy) with weekly used of chemotherapy.

We analyzed the preliminary results of the complex treatment in terms of the severity of toxicity, therapeutic pathomorphosis and reduction in the tumor stage and the number of postoperative complications.

R0-resections were performed in 24 (92%) patients. Microscopic manifestations of the tumor in the proximal margin of resection (R1) were detected only in 2 (8%) patients.

Therapeutic pathomorphosis was studied in all 26 patients. In the histological study, 8 (31%) patients did not have tumor cells, which was regarded as the complete effect of chemotherapy in the preoperative period. Pathomorphosis of grade 3 was observed in 9 patients, which was 35%.

Thus, the used strategy of preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy is a promising direction in improving long-term treatment outcomes.

**Key words:** locally advanced tumors of the esophagus, complex treatment of the esophagus cancer, induction chemotherapy, therapeutic (curative) pathomorphosis.

**For citation:** Shogenov M.S., Davydov M.M., Allakhverdiyev A.K. et al. Pre-operative chemoradiation therapy in complex treatment of patients with locally advanced tumors of the thoracic esophagus. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 50–53.

## Введение

Рак пищевода (РП) является высокозлокачественной опухолью, который характеризуется ранней лимфогенной диссеминацией и местным распространением на окружающие органы и ткани.

В настоящее время в связи с некоторым увеличением частоты, а также эпидемиологическими особенностями распространения РП привлекает к себе все большее внимание. Несмотря на то, что среди онкологических заболеваний в мире РП занимает 8-е место, каждый год во всем мире регистрируется 481 тыс. новых случаев, что составляет 3,8% от общего числа выявления рака. Ежегодно от РП погибает 401 тыс. человек, что составляет 5,4% в структуре общей смертности от онкологических заболеваний [1].

В России в 2012 г. выявлены 7299 новых случаев заболевания РП [2]. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2012 г. составил среди мужчин –  $6,35 \pm 0,09$ , среди женщин –  $0,93 \pm 0,03$  случая в год на 100 тыс. населения. Число умерших от РП в 2012 г. составило 6496 человек. В Чукотском автономном округе зарегистрирован наибольший показатель заболеваемости на территории России в 2012 г. ( $17,61 \pm 9,72$  случая на 100 тыс. населения). Индекс агрессивности опухоли (соотношение числа умерших больных к числу заболевших) РП в России составил 0,89 в 2012 г. [2].

Борьба с курением и употреблением алкоголя привела к снижению заболеваемости плоскоклеточным РП, в то время как частота аденокарциномы пищевода возрастает, что отчетливо прослеживается как в США, так и в Европе, особенно среди белого населения [3–5]. В развивающихся странах показатели заболеваемости плоскоклеточным РП остаются достаточно стабильными или имеют небольшую тенденцию к снижению [6].

До настоящего времени стандартом лечения больных РП является хирургический метод, однако отдаленные результаты остаются неудовлетворительными. Так, по данным J.Muller и соавт. [7], 5-летняя выживаемость после хирургического лечения составляет 20%. На исход заболевания оказывают влияние как развитие локального рецидива, так и появление отдаленных метастазов. Для улучшения результа-

тов лечения РП было проведено множество исследований, направленных на сравнение результатов разных терапевтических подходов в лечении данной патологии.

Целью нашего исследования являлось изучение непосредственных результатов комплексного лечения больных плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода, получавших на первом этапе химиолучевую терапию (ХЛТ) с последующим хирургическим лечением. Результаты исследовались на основании переносимости проведенного лечения, оценке токсичности и лечебного патоморфоза, изучении частоты послеоперационных осложнений и летальности.

## Материалы и методы

Данное исследование является проспективным. В период 2012–2017 гг. в отделении торакальной хирургии и в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России пролечены 26 пациентов с местно-распространенным резектабельным раком грудного отдела пищевода с распространенностью опухоли  $cT_{2-4a}N_{0-3}M_0$ . Критериями исключения явились: проведение химиотерапии или лучевой терапии по поводу злокачественных новообразований, наличие опухолевых свищей, статус ECOG > 2, а также выраженная сопутствующая патология. Для оценки распространенности опухолевого процесса выполнялось инструментальное обследование больных, включающее фиброэзофагогастро-дуоденоскопию, эндосонографию, спиральную компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости с пероральным и внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование мягких тканей шеи и органов брюшной полости, бронхоскопию. Клиническое стадирование проводилось по системе TNM классификации Американского объединенного противоракового комитета (AJCC, 2009, 7-й пересмотр).

Средний возраст пациентов составил  $58,96 \pm 8,83$  года, среди которых 17 (65,4%) мужчин и 9 (34,6%) женщин.

Распределение больных в зависимости от локализации опухоли, клинической стадии заболевания представлены в табл. 1, 2.

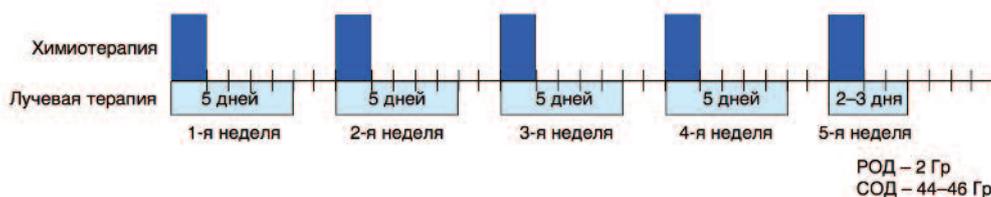
Таблица 1. Распределение больных в зависимости от локализации опухоли

Локализация опухоли	Число пациентов	
	абс.	%
Верхнегрудной отдел	1	3,84
Среднегрудной отдел	1	3,84
Нижнегрудной отдел	13	50
Верхне- и среднегрудной отдел	5	19,25
Средне- и нижнегрудной отдел	6	23,07

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Стадия	Первичная опухоль	Регионарные лимфоузлы	Отдаленные метастазы	Число больных	%
IB	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	0	0
IIA	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	2	7,69
IIIB	T <sub>1,2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>	6	23,07
IIIA	T <sub>4a</sub> T <sub>3</sub> T <sub>1,2</sub>	N <sub>0</sub> N <sub>1</sub> N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>	7	26,92
IIIB	T <sub>3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>	7	26,92
IIIC	T <sub>4a</sub> T <sub>4b</sub> Любая T	N <sub>1,2</sub> Любая N N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub> M <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	2	7,69
IV	Любая T	Любая N	M <sub>1</sub>	2	7,69

Схема проведения ХЛТ.



Всем пациентам на первом этапе лечения были проведены 2 курса индукционной полихимиотерапии: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день; цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день; лейковорин 50 мг в 1–3-й дни; 5-фторурацил 425 мг/м<sup>2</sup> струйно в 1–3-й дни или вместо лейковорина и 5-фторурацила использовали капецитабин 1500 мг/м<sup>2</sup> (1–14-й дни), каждые 3 нед. После химиотерапии пациентам проводили химиолучевое лечение. Лучевая терапия проводилась с использованием линейных ускорителей электронов с энергией фотонного пучка 6–18 МэВ. Разовая очаговая доза составляла 2,0 Гр, суммарная очаговая доза для предоперационного курса – 44,0–46,0 Гр. В объем облучения включались первичная опухоль, лимфоузлы средостения, парагастральные и шейно-надключичные лимфатические узлы. Лучевая терапия сопровождалась 4–5 еженедельными введениями химиопрепаратов (паклитаксел 50 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин АUC2); см. рисунок.

Всем пациентам в период планирования лечения проводили тщательное обследование, позволяющее адекватно оценить распространенность онкологического процесса и функциональный статус больного. После постановки предварительного диагноза все пациенты обсуждались коллегиально с участием торакального хирурга, химиотерапевта, радиолога и анестезиолога-реаниматолога. Консилиум определял тактику лечения, необходимость дополнительного обследования и назначения консультации профильных специалистов при наличии клинически значимой сопутствующей патологии.

Комплексную оценку эффекта предоперационного лечения проводили через 2–4 нед после ХЛТ с использованием фиброэзофагогастродуоденоскопии с эндосонографией и компьютерной томографии с внутривенным контрастированием. Важным клиническим признаком оценки эффекта предоперационного лечения является уменьшение степени дисфагии. Для оценки токсичности выполняли общий анализ крови, биохимический анализ, коагулограмму, которые проводили еженедельно в течение всего курса предоперационного лечения.

Всем пациентам в сроки от 4 до 8 нед после окончания лечения выполнялась субтотальная резекция пищевода с одномоментной пластикой.

Статистические расчеты проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, USA).

## Результаты исследования

Полный запланированный курс предоперационного лечения проведен всем 26 пациентам.

Наиболее частыми проявлениями гематологической токсичности явились нейтропения и тромбоцитопения. Нейтропения развилась у 15 (57,69%) пациентов. У большинства больных нейтропения была невыраженной и носила преходящий характер, требующий специальной терапевтической коррекции. Тромбоцитопения отмечена у 15 (57,69%) больных. Преимущественно диагностировалась тромбоцитопения 1 и 2-й степени – у 14 (53,84%) больных, тромбоцитопения 2 и 3-й степень наблюдалась у 2 (7,69%) пациентов.

У 8 (30,77%) пациентов наблюдались явления тошноты с эпизодами рвоты 1-й степени. При адекватном использовании современных противорвотных препаратов данного осложнения удавалось избежать, а при наличии купировать.

Несмотря на то что осложнения в процессе ХЛТ развились у подавляющего числа пациентов, степень их тяжести не была значимой, и практически во всех случаях они под-

давались коррекции. У большинства пациентов – 16 (61,53%) лучевое лечение сопровождалось эзофагитом, у 15 (57,69%) больных – 1 и 2-й степени и лишь у одного пациента – 3-й степени выраженности.

Все пациенты были прооперированы в течение 4–8 нед после окончания предоперационной терапии в объеме субтотальной резекции пищевода с одномоментной эзофагопластикой.

Полный морфологический ответ в опухоли после предоперационного лечения был достигнут у 8 из 26 пациентов – 30,7% (ypT<sub>0</sub>N<sub>0</sub>); у 9 (34,7%) пациентов наблюдали 3-ю степень лечебного патоморфоза и у 5 (19,23%) пациентов отмечалась умеренная или минимальная регрессия (1–2-я степень лечебного патоморфоза).

Прооперировать радикально (R0) удалось 24 (92%) пациента. Микроскопические проявления опухоли в проксимальном крае резекции (R1) выявлены всего у 2 (8%) пациентов.

Летальный исход в послеоперационном периоде наблюдался у 1 (3,84%) пациента. Причиной смерти явились сепсис на фоне двусторонней пневмонии и развитие полиорганной недостаточности.

## Обсуждение

На сегодняшний день хирургическое вмешательство является основным и наиболее эффективным методом лечения РП. На ранних стадиях заболевания 5-летняя выживаемость составляет более 70% [8]. Однако большая часть пациентов на момент обращения имеют стадию болезни T>2xN>0, и эффективность одного лишь хирургического лечения является неудовлетворительной [9].

Низкая эффективность хирургического метода, высокая эффективность ХЛТ стали основанием для изучения результатов неoadьювантного лечения при потенциально операбельном РП [10].

Существует несколько возможных объяснений преимущества ХЛТ при РП. Прежде всего, химиотерапия оказывает радиосенсибилизирующий эффект, усиливающий воздействие лучевой терапии. Также она уменьшает вероятность прогрессирования заболевания во время предоперационного лечения, ингибируя пролиферацию опухолевых клеток, уменьшает продолжительность предоперационного лечения. В исследовании RTOG 85-01 при сравнении эффективности ХЛТ и лучевой терапии у больных местно-распространенным РП 5-летняя выживаемость составила 27 и 0% соответственно [10]. На основании результатов данного исследования ХЛТ стала стандартом лечения для этой категории больных.

По результатам метаанализа, проведенного в исследованиях D.Wang и соавт., гистологическая принадлежность опухоли определяет чувствительность к ХЛТ. По данным этого исследования, пациенты с плоскоклеточным РП имеют лучший эффект от комплексного лечения в сравнении с аденокарциномой [11]. Данный факт может иметь несколько объяснений. Во-первых, плоскоклеточный РП имеет более выраженный злокачественный потенциал и чаще метастазирует во внутригрудные и шейные лимфоузлы, что диктует необходимость выполнения более агрессивной лимфодиссекции. Кроме того, плоскоклеточный РП более чувствителен к лучевой терапии и химиотерапии, чем аденокарцинома [11]. Таким образом, добавление ХЛТ в алгоритм лечения потенциально улучшает терапевтический результат.

В качестве параметра оценки результатов лечения больных резектабельным РП, получавших предоперационную ХЛТ, большинство авторов используют частоту выполнения радикальных R0 резекций [12]. К примеру, в исследовании CROSS частота резекций R0 среди больных, получавших ХЛТ, составила 92% в сравнении с группой, получившей только хирургическое лечение (69%) [13]. В нашем исследовании частота выполнения резекций R0 составила 90%. Помимо частоты выполнения резекций R0 немаловажным параметром, учитываемым большинством исследователей, является безрецидивная выживаемость, которая значительно выше у больных, получавших комплексное лечение, чем у пациентов, получавших только хирургическое лечение.

Частота полного морфологического ответа в нашем исследовании составила 30,7%, а в исследовании CROSS данный показатель для пациентов с плоскоклеточным раком достигал 50%, что может объясняться меньшей распространенностью опухолевого процесса у больных в зарубежном исследовании [13].

Также немаловажным фактором является частота послеоперационных осложнений, ассоциированных с проведением ХЛТ, которая, по мнению многих авторов, существен-

но не отличается от пациентов, оперированных и не получавших неоадьювантного лечения [14, 15].

Проведение неоадьювантной химиотерапии в режиме паклитаксел + цисплатин + 5-фторурацил на первом этапе лечения в нашем исследовании сопровождалось объективным эффектом, включая уменьшение степени дисфагии. За счет последнего фактора удавалось скорректировать нутритивный статус больных, что способствовало улучшению переносимости ХЛТ и позволяло пациентам достичь этапа оперативного лечения без значимого дефицита массы тела.

Лечение пациентов с РП является актуальной проблемой современной клинической онкологии. Выбор тактики лечения зависит от стадии заболевания, локализации опухоли, гистологического типа и функционального статуса пациента. Предоперационная ХЛТ позволяет добиться полной регрессии опухоли у 30,7% пациентов и не сопровождается клинически значимыми осложнениями. Сочетание предоперационной химиотерапии, предоперационной ХЛТ с последующим хирургическим лечением при местнораспространенном раке грудного отдела пищевода может улучшить онкологические результаты, однако данный факт требует дальнейшего исследования.

## Литература/References

1. Ferlay J, Sbin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–917.
2. Каприн АД., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году: заболеваемость и смертность. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2014. / Kaprin AD., Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2012 godu: zabolevaemost' i smertnost'. M.: MNI OI im. P.A. Gertsena, 2014. [in Russian]
3. Trivers KF, Sabatino SA, Stewart SL. Trends in esophageal cancer incidence by histology, United States, 1998–2003. *Int J Cancer* 2008; 123: 1422–8.
4. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83: 2049–53.
5. Steevens J, Botterweck AAM, Dirx MJM et al. Trends in incidence of oesophageal and stomach cancer subtypes in Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 669–78.
6. Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 729–35.
7. Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, Pichlmaier U. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77: 845–57.
8. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: Esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1721–4.
9. Pennathur A et al. Esophagectomy for T1 esophageal cancer: Outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1048–54.
10. Cooper J et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group. JAMA* 1999; 281 (17): 1623–7.
11. Wang DB, Zhang X, Han HL et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy could improve survival outcomes for esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Digestive Dis Sci* 2012; 57: 3226–33.
12. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H et al. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Brit J Surg* 2011; 98: 768–83.
13. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC et al. CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (9): 1090–8.
14. Cao XF, He XT, Ji L et al. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esoph* 2009; 22: 477–81.
15. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 305–13.

## Сведения об авторах

Шогенов Мурат Сергеевич – врач-онколог хирургического торакального отд-ния торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина».

E-mail: myrik\_shogenov@mail.ru

Давыдов Михаил Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зав. хирургическим торакальным отд-нием торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Аллахвердиев Ариф Керимович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. хирургического торакального отд-ния торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Чекини Антонио Константинович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического торакального отд-ния торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Филатов Антон Александрович – врач-онколог хирургического торакального отд-ния торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Ахмедов Парвин Илгарович – ординатор хирургического торакального отд-ния торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Серебрянская Марина Вячеславовна – аспирант хирургического торакального отд-ния торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Королева Анна Анатольевна – аспирант хирургического торакального отд-ния торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Дадыев Ислам Артурович – аспирант хирургического торакального отд-ния торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Чичиков Евгений Игоревич – врач-онколог отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Григоренко Василий Андреевич – врач-радиотерапевт отд-ния радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Козлов Николай Александрович – канд. мед. наук, зав. отд-нием патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Назлиев Павел Борисович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Малихова Ольга Александровна – д-р мед. наук, зав. отд-нием эндоскопии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Трякин Алексей Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния клин. фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

# Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на депрессивную симптоматику, интенсивность боли и качество жизни после хирургического лечения рака молочной железы

И.А.Волчегорский<sup>1</sup>, А.В.Важенин<sup>1,2</sup>, М.С.Зюзина<sup>✉</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42

✉zyzina-marina@mail.ru

**Цель исследования.** Сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на депрессивную симптоматику, интенсивность боли и качество жизни после хирургического лечения рака молочной железы.

**Материалы и методы.** Проведено краткосрочное проспективное плацебо-контролируемое простое слепое рандомизированное исследование влияния 14-дневного курсового применения эмоксипина (150 мг в день внутривенно), реамберина (400,0 мл – 1,5% в сутки внутривенно) и мексидола (300 мг/сут ежедневно внутривенно) на выраженность депрессии, динамику послеоперационной боли и качество жизни.

**Результаты.** Двухнедельное применение эмоксипина, реамберина и мексидола на фоне стандартной терапии снижало выраженность ноцицептивной боли с одновременным нарастанием генерических и онкоспецифических параметров качества жизни в послеоперационном периоде онкомаммологического вмешательства. Антиноцицептивное действие мексидола и его позитивное влияние на качество жизни сопровождались развитием значимого антидепрессивного эффекта.

**Заключение.** Наиболее эффективным препаратом в ряду изученных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты следует считать мексидол, повышающий качество жизни за счет параллельного развития антиноцицептивного и антидепрессивного эффектов.

**Ключевые слова:** хирургическое лечение рака молочной железы, депрессия, боль, качество жизни, производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты.

**Для цитирования:** Волчегорский И.А., Важенин А.В., Зюзина М.С. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на депрессивную симптоматику, интенсивность боли и качество жизни после хирургического лечения рака молочной железы. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 54–59.

## Original article

## The effect of derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acids on depressive symptoms, pain intensity and quality of life after surgical treatment of breast cancer

I.A.Volchegorskii<sup>1</sup>, A.V.Vazhenin<sup>1,2</sup>, M.S.Zyuzina<sup>✉</sup>

<sup>1</sup>Medical University of South Ural State of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64;

<sup>2</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. 454087, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Bliukhera, d. 42

✉zyzina-marina@mail.ru

### Abstract

**Aim.** A comparative analysis of the impact of derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acids on depressive symptoms, the pain intensity and quality of life after surgical treatment of breast cancer.

**Materials and methods.** A short-term prospective placebo-controlled simple «blind» randomized study of the effect of 14 – day course of application of Emoxipin (150 mg daily intravenously), Reamberin (400.0 ml – 1.5% per day intravenously) and Mexidol (300 mg/day daily intravenously) for severity of depression, the dynamics of postoperative pain and quality of life was conducted.

**Results.** Two-week application of Emoxipin, Reamberin, Mexidol on the background of standard therapy reduces the intensity of nociceptive pain with a simultaneous increase in generic and oncospecific parameters of quality of life in the postoperative period of oncomammologic intervention. Antinociceptive effect of Mexidol and its positive impact on quality of life were accompanied by the development of a significant antidepressant effect.

**Conclusion.** Mexidol, which improved the quality of life due to the parallel development of antinociceptive and antidepressant effects, should be considered the most effective drug in the series of studied derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acid.

**Key words:** surgical treatment of breast cancer, depression, pain, quality of life, derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acid.

**For citation:** Volchegorskii I.A., Vazhenin A.V., Zyuzina M.S. The effect of derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acids on depressive symptoms, pain intensity and quality of life after surgical treatment of breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 54–59.

**К**линическая манифестация онкологических заболеваний и их последующее лечение закономерно связаны со страхом фатального исхода болезни, развитием симптомов депрессии и сопутствующим снижением качества жизни (КЖ) [1, 2]. Это в полной мере касается рака молочной железы (РМЖ), являющегося наиболее распространенной онкопатологией у женщин [2]. Аффективные нарушения у больных РМЖ в значительной степени обусловлены необходимостью хирургического лечения, связанного с общеизвестными рисками косметического ущерба, расстройств половой жизни и фертильности [2–4]. Послеоперационная боль и воспалительный процесс, вызванный хирургической травмой, также вносят существенный вклад в развитие РМЖ-ассоциированных аффективных расстройств [1, 2]. Нежелательные побочные действия антибластных и гормональных средств, а также осложнения лучевой терапии являются не менее важной причиной развития коморбидной депрессии, ассоциированной с РМЖ, и параллельного ухудшения КЖ [3]. Важно подчеркнуть, что даже субсиндромальные проявления депрессии снижают комплаентность больных РМЖ, отягощают течение данного заболевания и ухудшают его прогноз [1]. Это иллюстрирует необходимость патогенетически обоснованной коррекции аффективных нарушений при РМЖ. Потенциально перспективным лекарственным средством (ЛС) для такой коррекции является мексидол. Такая возможность иллюстрируется ранее полученными данными о том, что назначение мексидола после удаления грыж межпозвоночных дисков приводит к уменьшению болевого синдрома, развитию тимоаналептического эффекта и повышению КЖ [5]. Кроме того, мексидол обладает радиопротекторной активностью и препятствует развитию нежелательных побочных действий противоопухолевых ЛС без ущерба для их терапевтической эффективности [6–8]. Данное обстоятельство является дополнительным основанием для включения мексидола в схемы комплексного лечения РМЖ. По своей химической структуре мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) одновременно является производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты. Это позволяет предположить, что изолированные производные 3-оксипиридина (эмоксипин; 2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид) и янтарной кислоты [реамберин; N-(1-дезоксид-Д-глутитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат] могут обладать сходным с мексидолом влиянием на депрессивную симптоматику и КЖ у больных РМЖ. В связи с данным предположением уместно заметить, что эмоксипин и реамберин, так же как мексидол, оказывают выраженное антидепрессивное действие как в эксперименте [9, 10], так и в клинике [5]. Представленная статья посвящена сравнительному анализу влияния эмоксипина, реамберина и мексидола на динамику проявлений депрессии, интенсивность боли и КЖ в ранние сроки после хирургического лечения РМЖ.

## Материалы и методы

Проведено краткосрочное проспективное плацебо-контролируемое простое слепое рандомизированное исследование влияния эмоксипина, реамберина и мексидола на динамику депрессивной симптоматики и болевого синдрома в сопоставлении с изменениями КЖ в раннем послеоперационном периоде у больных РМЖ. Организация исследования основывалась на положениях Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Сеул, Корея, 2008) с учетом пояснительных записок к параграфам 29 (Вашингтон, 2002) и 30 (Токио, 2004). План исследования был одобрен этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол №10 от 09.10.2015). На основании письменного информированного согласия для исследования были отобраны 132 женщины в возрасте от 38 до 84 лет, поступившие в отделение опухолей молочной железы Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины для оперативного лечения РМЖ. Пациенток включали в исследование через 1–10 дней после хирургического вмешательства, на следующие сутки после исчезновения клинических признаков риска послеоперационного

кровотечения, вероятность которого оценивали при перевязках. Учитывая известный вклад болевого синдрома в развитие депрессии [11], еще одним критерием включения являлась послеоперационная боль выраженностью не менее 2 баллов по данным нумерологической оценочной шкалы (НОШ) [12]. В качестве критериев исключения рассматривали сохранение риска кровотечения на протяжении более 10 дней после операции, гистологическое исключение РМЖ, самооценку послеоперационной боли менее 2 баллов по НОШ, отказ от стационарного лечения, наличие инфекционных, наркологических и/или психических заболеваний, а также отказ от дальнейшего применения изучаемых препаратов и любые негативные изменения клинического состояния пациенток в процессе исследования. В динамике исследования из него выбыли 6 пациенток (1 – отказ от стационарного лечения, 2 – отказ от дальнейшего участия в исследовании, 1 – в связи с жалобами на тошноту, 1 – в связи с развитием тромбоза легочной артерии, 1 – гистологическое исключение РМЖ). Закончили исследование 126 больных.

Средний возраст закончивших исследование женщин составил  $63,9 \pm 0,9$  года. У всех больных был гистологически верифицирован РМЖ 0–III стадий. В большинстве случаев (94 больных; 74,6%) была выявлена инвазивная карцинома неспецифического типа умеренной степени злокачественности G2, значительно реже встречались инвазивная дольковая карцинома, солидный вариант низкой степени злокачественности G1 (15; 11,9%), и инвазивная карцинома неспецифического типа высокой степени злокачественности G3 (9; 7,1%). В отдельных случаях были диагностированы рак Педжета и инвазивная криброформная карцинома (по 2 больных; 1,6%). В единичных случаях выявлены дольковая карцинома *in situ*, карцинома с мультицентричным ростом, инвазивная папиллярная карцинома и карцинома в состоянии полного терапевтического патоморфоза 4-й степени (по 1 пациентке; 0,8% в каждом случае). У 12 (9,5%) пациенток был выявлен первично-множественный рак. Всем пациенткам проведено радикальное хирургическое лечение в соответствии с действующими федеральными рекомендациями. Наиболее часто выполнялась радикальная мастэктомия по Маддену (79 случаев; 62,7%). Существенно реже проводили органосохраняющее лечение (38; 30,2%). У 7 (5,6%) пациенток была выполнена мастэктомия по Пейти и у 2 (1,6%) – проведена ампутация молочной железы. В большинстве случаев (119; 94,4%) оперативное лечение РМЖ явилось первым этапом оказания онкологической помощи. Исключение составили 7 (5,6%) больных, получавших химиотерапию и лучевое лечение в предоперационном режиме. В период проведения исследования больные не получали противоопухолевых препаратов и лучевой терапии.

В послеоперационном периоде пациенток ежедневно перевязывали. При жалобах на боль и/или лихорадку фебрильного уровня больные получали нестероидные противовоспалительные препараты (кетопрофен, метамизол натрия, ацетилсалициловую кислоту). При наличии риска тромбоэмболических осложнений пациенткам назначали фраксипарин.

У пациенток, включенных в исследование, были выявлены сопутствующие заболевания, а именно: гипертоническая болезнь (107 женщин; 84,9%), варикозная болезнь нижних конечностей (44; 34,9%), ишемическая болезнь сердца (31; 24,6%), ожирение (27; 21,4%), сахарный диабет и хронический холецистит (по 23 случая; 18,3%). У 11 (8,7%) женщин отмечалась фибрилляция предсердий. Реже встречались хронический бронхит (10; 7,9%), бронхиальная астма, хронический пиелонефрит и хроническая ишемия головного мозга (по 8 случаев; 6,3%), хронический гастрит (7; 5,6%) и анемия (6; 4,8%). В отдельных случаях (с частотой менее 4%) у больных наблюдались узловатый зоб, постхолецистэктомический синдром, язвенная болезнь желудка, хронический панкреатит и язвенный колит. Лечение сопутствующих заболеваний проводилось в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и национальными рекомендациями.

С помощью процедуры динамической (альтернативной) рандомизации [13] больные, включенные в исследование,

были разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту, гистологическому типу РМЖ, объему операции, характеру послеоперационной фармакотерапии, частоте сопутствующих заболеваний и характеру их лечения ( $p=0,071-1,0$ ). Единственным исключением явилась неоднородность межгруппового распределения по стадиям РМЖ ( $p=0,026$ ): частота РМЖ I стадии в 3-й группе оказалась существенно меньше, чем во 2-й ( $p=0,034$ ) и 4-й ( $p=0,011$ ); табл. 1. Исходные различия такого рода допустимы в контролируемых исследованиях ЛС при условии сопоставимости групп по большинству клинически значимых параметров [13]. В рамках проведенного исследования к числу таких параметров относятся однородно распределенные частоты РМЖ 0, Па–IIIc стадий ( $p=0,14-0,92$ ). Сформированные группы не различались по частоте и причинам исключения больных из исследования ( $p=0,42-0,562$ ).

Больным 1-й группы проводили ежедневное внутривенное капельное введение 400 мл раствора 0,9% NaCl. Данное воздействие рассматривалось как активная плацебо-терапия [14]. Больные 2-й группы ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 150 мг эмоксипина (ФГУП «Московский эндокринный завод»), разведенного в 400 мл 0,9% NaCl. Пациенткам 3-й группы ежедневно проводилось внутривенное капельное введение 400 мл 1,5% раствора реамберина (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург). Больным 4-й группы тем же путем 1 раз в сутки вводили 300 мг мексидола (ООО «Фармасофт», Москва), разведенного в 400 мл изотонического раствора NaCl. Длительность инфузионной терапии во всех группах составила 14 дней. За 1 сут до начала введения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты и через 1 день после завершения их курсового применения у больных проводили оценку депрессивной симптоматики с параллельным изучением генерических и онкоспецифических параметров КЖ. Дополнительно в те же сроки исследовали состояние когнитивной сферы и динамику послеоперационной боли.

Выраженность симптомов депрессии регистрировали с помощью шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory – BDI), переведенной на русский язык с последующей лингвистической адаптацией и валидизацией для применения в России [15, 16]. Анализ депрессивной симптоматики основывался на раздельной оценке каждой из 21 категории симптомов и жалоб, предусмотренных BDI, с последующим расчетом интегрированных параметров когнитивно-аффективной и соматизированной симптоматики, а также суммарного показателя тяжести проявлений депрессии. В качестве критерия клинически значимой депрессивной симптоматики рассматривали суммарный показатель  $BDI \geq 12$  баллов [16]. О развитии тимоаналептического эффекта судили по снижению интегративного показателя BDI не менее чем в 2 раза от исходных значений [17]. С учетом известного негативного влияния депрессии на состояние когнитивной сферы [18] проводилось дополнительное обследование пациенток с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) [15].

О динамике послеоперационного болевого синдрома судили по изменениям ноцицептивной и нейропатической составляющих боли. Динамику ноцицептивного компонента боли изучали с помощью НОШ [12]. Нейропатический компонент боли оценивали по шкале DN4 [12].

Для анализа КЖ использовали русскоязычную версию генерического опросника Medical Outcome Survey Short Form – 36 (SF-36), подготовленную и апробированную в Институте клинико-фармакологических исследований (Санкт-Петербург, компания «Эвиденс») [19]. Максимальная оценка по основным шкалам SF-36 составляет 100, что соответствует наилучшему уровню КЖ. Минимальное (наихудшее) значение шкал КЖ соответствует нулевой оценке. Оценки по основным шкалам SF-36 интегрируются в обобщенные показатели физического и психологического компонентов здоровья. Исходя из рекомендаций, размещенных на официальном сайте разработчиков оригинальной версии SF-36 ([www.sf-36.org](http://www.sf-36.org)), инструкция по его заполнению была приведена в соответствии с длительностью исследования. Данный

вариант инструкции к SF-36 предусматривает быстрый отклик (acute recall), характеризующий КЖ в течение последней недели. Это позволило оценивать динамику показателей SF-36 через 14 дней от начала инфузионной терапии. Онкоспецифические параметры КЖ регистрировали с помощью русскоязычного варианта 4-й версии опросника FACT-G [20], размещенного на официальном сайте FACT.org. Данный опросник, так же как использованная форма SF-36, предназначается для оценки КЖ в течение последних 7 дней. Использованная версия FACT-G представлена 4 основными подшкалами и предусматривает возможность расчета интегрального показателя КЖ. Нарастание показателей FACT-G отражает улучшение КЖ онкобольных.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS-17.0. Количественные и порядковые данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Анализ динамики соответствующих показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона. О достоверности межгрупповых различий на заключительном этапе исследования судили по U-критерию Манна–Уитни. Во всех случаях сопоставимость (однородность) сформированных групп перед началом лечения и после его завершения оценивали с помощью критерия Краскелла–Уоллеса. Для исключения статистических ошибок I рода [13] результаты терапии считали значимыми только при возникновении неоднородности групп в процессе лечения на фоне параллельных достоверных различий с исходным уровнем в группах, где применялись изученные препараты, и с конечными показателями в группе «активная плацебо-терапия». Достоверность межгрупповых различий по частоте тимоаналептического эффекта оценивали при помощи точного критерия Фишера. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену ( $r_s$ ). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости  $p=0,05$ .

## Результаты

Анализ послеоперационного состояния больных РМЖ в интегральной совокупности обследованных пациенток ( $n=126$ ) продемонстрировал благоприятную динамику ранозаживления с исключением риска кровотечения в среднем через  $3,6 \pm 0,19$  дня после радикальной операции. В данные сроки у пациенток отмечался слабый выраженный болевой синдром со средней оценкой  $3,2 \pm 0,08$  балла по НОШ и подпороговыми проявлениями нейропатической боли ( $3,2 \pm 0,15$  балла по DN4). На этом фоне у больных наблюдалась реакция острой фазы, проявлявшаяся 6-кратным увеличением средней концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови ( $30,7 \pm 2,5$  мг/л) относительно верхней границы нормы. Усредненные показатели стандартного клинико-гематологического обследования не выходили за границы диапазона нормы. Несмотря на удивительно хорошее состояние больных в раннем послеоперационном периоде, у 65,9% женщин (83 из 126 пациенток) суммарный показатель BDI превысил пороговую величину (12 баллов), что иллюстрирует развитие клинически значимой депрессивной симптоматики [16]. Средняя величина интегральной оценки BDI ( $13,9 \pm 0,4$  балла) соответствовала легкой депрессии (субдепрессии; F32.0 по МКБ-10) [16]. Состояние когнитивной сферы пациенток по данным MMSE ( $27,54 \pm 0,17$  балла) укладывалось в диапазон нормы, несмотря на слабую отрицательную корреляцию с интегральным значением BDI ( $r_s = -0,197$ ;  $p = 0,027$ ). Не исключено, что сохранность когнитивного потенциала способствовала гипотимии в связи с навязчивыми размышлениями о риске неблагоприятного исхода РМЖ. По-видимому, послеоперационные проявления депрессии у обследованных больных имели психогенное (нозогенное) происхождение и не зависели от выраженности болевого синдрома и сопутствующей острофазовой реакции. Справедливость данного положения подтверждается результатами корреляционного анализа, продемонстрировавшего отсутствие какой-либо связи суммарного показателя BDI с оценками по НОШ и DN4, а также с уров-

Таблица 1. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на тяжесть депрессивной симптоматики, интенсивность боли, содержание циркулирующих тромбоцитов и показатели реакции острой фазы после хирургического лечения РМЖ (M±m)

Группа	1-я		2-я		3-я		4-я	
	Активная плацебо-терапия (n=31)		Эмоксипин (n=31)		Реамберин (n=31)		Мексидол (n=33)	
Показатель	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	<b>Когнитивный статус (по MMSE), баллы</b>							
Оценка MMSE	27,65±0,31	<b>27,9±0,29*</b>	27,45±0,33	28,48±0,23	27,55±0,38	28,19±0,43	27,52±0,31	28,76±0,20
<b>Показатели депрессивной симптоматики (по BDI), баллы</b>								
Когнитивно-аффективная симптоматика	7,06±0,60	<b>4,42±0,67*</b>	7,45±0,58	4,16±0,50	7,55±0,73	4,71±0,68	7,3±0,47	<b>2,58±0,42**</b>
Соматизированная симптоматика	6,84±0,52	<b>5,13±0,45*</b>	6,48±0,36	4,81±0,39	6,45±0,49	5,13±0,52	6,64±0,42	4,0±0,34
Интегральный показатель	13,90±0,97	<b>9,55±0,91*</b>	13,94±0,85	8,97±0,68	14,0±1,07	9,84±1,04	13,94±0,71	<b>6,58±0,57**</b>
Частота развития тимоаналептического эффекта#		19,4% (6/31)		25,8% (8/31)		19,4% (6/31)		<b>57,6% (19/33)##</b>
<b>Послеоперационный болевой синдром, баллы</b>								
Ноцицептивная боль (по НОШ)	3,03±0,14	<b>1,81±0,19*</b>	3,39±0,18	<b>1,23±0,12**</b>	3,16±0,14	<b>1,32±0,18**</b>	3,21±0,17	<b>1,06±0,15**</b>
Нейропатическая боль (по DN4)	3,0±0,33	<b>2,13±0,23*</b>	3,52±0,25	1,84±0,2	3,03±0,28	1,71±0,21	3,24±0,33	1,48±0,19
<b>Содержание циркулирующих тромбоцитов и показатели реакции острой фазы</b>								
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> л	246±12,36	<b>328±14,06*</b>	227±10,13	<b>272±15,15**</b>	222±9,12	293 ±15,22	237±15,71	<b>287±17,12**</b>
СОЭ, мм/ч	15,7±1,54	<b>12,8±1,4*</b>	14,45±2,71	<b>8,32 ±0,97**</b>	14,45±1,85	9,61±1,20	15,12±1,24	<b>7,66±0,89**</b>
СРБ, мг/л	29,29±3,19	27±4,76	37,12±7,45	13±2,55	25,52±2,97	15±3,05	30,72±5,10	20±4,98
Примечание. Группы не различались по исходным величинам изученных показателей (p=0,501–0,983 по критерию Краскелла–Уоллиса). Здесь и далее в табл. 2: длительность инфузионной терапии во всех группах составляла 14 дней; полужирным шрифтом выделены показатели, достоверно отличающиеся от группы «активная плацебо-терапия». Здесь и далее в табл. 2: *Достоверные изменения относительно исходных значений в группе «активная плацебо-терапия» (p<0,05; парный критерий Вилкоксона); **параллельные достоверные различия с исходными показателями в группе с применением изученных ЛС (p<0,05; парный критерий Вилкоксона) и конечными величинами в группе «активная плацебо-терапия» (p<0,05; U-критерий Манна–Уитни) при значимой неоднородности конечных показателей в изученных группах (p<0,05; критерий Краскелла–Уоллиса). #О развитии тимоаналептического эффекта судили по снижению суммарной оценки BDI в 2 раза и более от исходных значений; данные выражены в процентах от численности больных в группе, в скобках представлены абсолютные значения: числитель – число больных с антидепрессивным эффектом, знаменатель – общее число больных в группе; ##достоверные отличия от группы «активная плацебо-терапия» (p<0,05 по точному критерию Фишера).								

нем циркулирующего СРБ (rs=0,048–0,056; p=0,591–0,533). Проявления депрессии в значительной степени определяли снижение КЖ в послеоперационном периоде. Это отмечалось отрицательной корреляцией суммарного показателя BDI со всеми параметрами SF-36 и большинством показателей FACT-G (rs=-0,186–-0,421; p=0,037–<0,001). Единственное исключение составила шкала социального благополучия по FACT-G, значения которой не зависели от общей оценки BDI. Важно заметить, что показатели КЖ зависели не только от выраженности депрессивной симптоматики, но и от послеоперационной боли. В наибольшей степени данная закономерность касалась подпороговой нейропатической боли, интенсивность которой по DN4 отрицательно коррелировала (rs=-0,178–-0,289; p=0,046–0,001) с четырьмя параметрами SF-36 (PF – физическое функционирование, GH – общее состояние здоровья, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH – психическое здоровье) и тремя показателями FACT-G (физическое благополучие, функциональное благополучие и интегральное значение FACT-G). Аналогичная, но менее выраженная закономерность касалась НОШ, величины отрицательно коррелировали (rs=-0,175–-0,421; p=0,05–<0,001) с тремя перечисленными показателями FACT-G и только с двумя шкалами SF-36 (PF – физическое функционирование и SF – социальное функционирование).

Через 14 дней от начала введения изучаемых ЛС у больных группы «активная плацебо-терапия» было отмечено существенное улучшение аффективного статуса. Это проявилось достоверным уменьшением показателей когнитивно-аффективного и соматизированного кластера депрессивной симптоматики, а также снижением средней интегральной оценки BDI до уровня нормы (см. табл. 1). В 19,4% случаев наблюдалось не менее чем двукратное снижение суммарного показателя BDI относительно исходных значений, что соответствует критерию развития тимоаналептического

эффекта [17]. Нормализация аффективного статуса сопровождалась значимым улучшением когнитивных функций (по данным MMSE) и достоверным уменьшением выраженности болевого синдрома (по данным НОШ и DN4); см. табл. 1. Одновременно отмечалось достоверное нарастание большинства показателей КЖ, по данным онкоспецифического опросника FACT-G. Аналогичная позитивная динамика была продемонстрирована для трех первичных шкал генерического опросника SF-36 (PF – физическое функционирование, VT – жизненная активность, MH – психическое здоровье). При этом заметную негативную динамику продемонстрировали первичные шкалы: VP – интенсивность боли и SF – социальное функционирование (табл. 2). По-видимому, ограничение социальных контактов в связи с продолжительным пребыванием в стационаре формирует основу для ухудшения социального функционирования пациенток. Длительная персистенция болевого синдрома, несмотря на постепенное снижение его выраженности (по НОШ и DN4), является возможной причиной ухудшения КЖ в связи с интенсивностью боли (по SF-36). Сравнительный анализ динамики интегративных шкал SF-36 в группе «активная плацебо-терапия» продемонстрировал разнонаправленность их слабовыраженных (но статистически достоверных) изменений. Это проявилось некоторым улучшением психологического компонента здоровья на фоне определенного ухудшения его физического компонента (см. табл. 2). Клинико-гематологические показатели обсуждаемой группы больных практически не претерпели никакой динамики. Исключение составили содержание циркулирующих тромбоцитов, число которых возросло, и СОЭ, снизившаяся в процессе исследования. Вероятно, увеличение числа циркулирующих тромбоцитов является компенсаторной реакцией в ответ на интраоперационную кровопотерю, а сопутствующее уменьшение СОЭ отражает постепенный переход от экссудативных к пролиферативным процессам в операционной

Таблица 2. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на КЖ больных после хирургического лечения РМЖ (M±m)

Группа	1-я		2-я		3-я		4-я		
	Активная плацебо-терапия (n=31)		Эмоксипин (n=31)		Реамберин (n=31)		Мексидол (n=33)		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
<b>Генерические показатели КЖ (по SF-36), баллы</b>									
PF – физическое функционирование	60,16±2,88	<b>65,8±2,68*</b>	51,29±4,26	58,06±3,58	59,03±3,72	66,61±3,44	55,0±3,44	65,4±2,48	
RP – ролевое физическое функционирование	55,64±8,7	60,48±8,81	50,80±8,55	52,41±8,78	49,19±8,79	54,03±8,98	49,24±8,53	58,33±8,61	
BP – интенсивность боли	83,22±4,35	<b>68,8±2,4*</b>	83,83±3,83	68,29±2,67	84,06±4,56	69,35±2,7	84,18±3,49	69,57±2,7	
GH – общее здоровье	60,16±2,05	61,22±2,14	60,29±2,13	61,64±1,93	58,51±2,33	59,09±2,61	57,63±2,84	57,63±2,8	
VT – жизненная активность	52,41±2,21	<b>59,19±2,1*</b>	51,29±2,75	65,48±2,16	52,47±2,41	66,35±1,74	51,97±2,25	67,57±2,32	
SF – социальное функционирование	77,41±3,35	<b>69,35±2,70*</b>	71,77±3,37	60,08±2,86	72,17±2,93	66,12±2,47	71,97±3,31	67,42±2,3	
RE – ролевое эмоциональное функционирование	44,08±8,08	44,08±8,08	44,08±8,08	63,44±8,23	49,46±8,44	<b>66,66±8,03**</b>	47,47±7,68	<b>71,71±7,82**</b>	
MN – психическое здоровье	58,06±2,79	<b>68,12±1,96*</b>	54,71±3,54	70,58±2,61	56,0±3,19	70,19±1,88	57,45±2,57	73,9±2,15	
RH – физический компонент	46,49±1,33	<b>45,09±1,1*</b>	44,86±1,60	41,52±1,39	45,07±1,40	43,0±1,47	44,54±1,34	42,67±1,22	
MH – психологический компонент	42,01±1,46	<b>44,37±1,14*</b>	41,34±1,83	<b>48,26±1,49**</b>	41,52±1,58	<b>48,38±1,17**</b>	42,35±1,49	<b>50,77±1,02**</b>	
<b>Онкоспецифические показатели КЖ (по FACT-G), баллы</b>									
Физическое благополучие	21,54±0,6	<b>23,29±0,61*</b>	21,8 ±0,77	<b>25,12±0,44**</b>	21,77±0,67	<b>25,25±0,44**</b>	21,03±0,67	<b>25,21±0,4**</b>	
Социальное благополучие	19,25±0,31	19,72±0,24	19,20±0,4	19,58±0,42	19,86±0,5	20,27±0,55	19,09±0,44	20,09±0,59	
Эмоциональное благополучие	20,67±0,36	<b>22,09±0,26*</b>	19,22±0,6	21,67±0,33	20,48±0,35	22,29±0,29	19,6±0,5	21,69±0,33	
Функциональное благополучие	16,06±0,51	<b>18,64±0,43*</b>	15,45±0,68	17,42±0,7	16,26±0,68	18,74±0,55	16,6±0,62	18,84±0,61	
Общее значение	77,54±1,01	<b>83,75±1,08*</b>	75,68±1,99	84,13±1,44	78,35±1,62	86,56±1,40	76,6±1,59	85,85±1,47	

Примечание. Группы не различались по исходным величинам изученных показателей ( $p=0,303-0,992$  по критерию Краскелла-Воуллеса).

ране. Следует заметить, что показатель СОЭ оказался более чувствительным индикатором динамики реакции острой фазы, чем СРБ, уровень которого в процессе исследования проявил лишь статистически незначимую тенденцию к снижению (см. табл. 1).

Включение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в схему послеоперационного лечения больных РМЖ существенно улучшило динамику их аффективного статуса и КЖ. Прежде всего это касается генерических и онкоспецифических показателей КЖ. Все изученные препараты вызывали равно выраженное увеличение показателей шкалы физического благополучия по FACT-G и интегративной шкалы психологического компонента здоровья по SF-36. Кроме того, сукцинатсодержащие ЛС (реамберин и мексидол) способствовали нарастанию оценки по шкале RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием опросника SF-36. Благоприятное влияние изученных препаратов на динамику КЖ зависело главным образом от их действия на выраженность послеоперационной боли и в значительной степени – на тяжесть депрессивной симптоматики. Как видно из табл. 1, эмоксипин, реамберин и мексидол в равной степени уменьшали показатели ноцицептивной боли по НОШ, но лишь мексидол вызвал значимое снижение депрессивной симптоматики с развитием тимоаналгетического эффекта. Следует подчеркнуть, что мексидол уменьшал только когнитивно-аффективную симптоматику депрессии, не оказывая никакого влияния на ее соматизированные проявления (см. табл. 1). Важно добавить, что на заключительном этапе исследования порядковая оценка когнитивно-аффективных симптомов депрессии и интегральный показатель BDI в группе «мексидол» оказались существенно ниже, чем в группах «эмоксипин» ( $p=0,008-0,009$ ) и «реамберин» ( $p=0,011-0,031$ ). При этом частота развития антидепрессивного эффекта у больных, получавших мексидол, оказалась выше, чем при лечении эмоксипином ( $p=0,013$ ) и реамберинном ( $p=0,002$ ). Ни один из изученных препаратов не оказал влияния на динамику когнитивных функций (по MMSE) и подпороговой нейропатической боли (по DN4); см. табл. 1.

Позитивное влияние изученных препаратов на КЖ после онкохирургического вмешательства было связано не толь-

ко с их антиноцицептивным и антидепрессивным эффектами, но и с сопутствующими изменениями числа циркулирующих тромбоцитов и СОЭ. Это касается производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола), 2-недельное введение которых ограничивало нарастание числа тромбоцитов и потенцировало снижение СОЭ в динамике послеоперационного периода (см. табл. 1). Уровень СРБ под действием изученных препаратов проявил заметную, но статистически незначимую тенденцию к снижению. По-видимому, курсовое применение эмоксипина и мексидола в раннем периоде после хирургического лечения РМЖ способствовало ускоренному разрешению экссудативной фазы воспалительного процесса в операционной ране с сопутствующим уменьшением реакции острой фазы. Справедливость данного предположения иллюстрируется результатами корреляционного анализа интегральной совокупности больных ( $n=126$ ), который продемонстрировал прямую зависимость показателей СОЭ от выраженности ноцицептивной боли (по НОШ) в области операционной раны ( $rs=0,228$ ;  $p=0,01$ ) непосредственно перед началом исследования. Вполне вероятно, что благоприятное влияние изученных ЛС на динамику воспалительного процесса в операционной ране вносит определенный вклад в развитие их анальгезирующего эффекта.

### Обсуждение

Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что 2-недельное применение эмоксипина, реамберина и мексидола на фоне стандартной терапии вызывает существенное улучшение КЖ больных РМЖ в послеоперационном периоде. В случае мексидола, одновременно являющегося производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, повышение КЖ связано с развитием антидепрессивного эффекта. Изолированные производные 3-оксипиридина (эмоксипин) и янтарной кислоты (реамберин) не оказывают тимоаналгетического действия в послеоперационном периоде, но не уступают мексидолу по способности повышать КЖ прооперированных пациентов. При этом все изученные производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты уменьшают ноцицептивный компонент послеопера-

ционной боли, которая в значительной степени определяет снижение КЖ после онкохирургического лечения РМЖ. Наиболее эффективным препаратом в ряду изученных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты является мексидол, повышающий КЖ больных за счет параллельного

развития тимоаналептического и антиноцицептивного эффектов.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Литература/References

- Salene MW, Jones A, LaCroix J, Wenjun Li et al. Depression and quality of life before and after breast cancer diagnosis in older women from the Women's Health Initiative. *J Cancer Surviv* 2015; 9 (4): 620–9. <https://doi.org/10.1007/s11764-015-0438-y>
- Isbveen Cbopra, Khalid M Kamal. A systematic review of quality of life instruments in long-term breast cancer survivors. *Health Quality Life Outcomes* 2012. <http://www.bqlo.com/content/10/1/14>
- Mogens Groenwold. Health-related quality of life in early breast cancer. *Dan Med Bull* 2010; 57: b4184.
- Anabita Khodabakhshi Koolae, Mohammad Reza Falsafinejad, Mohammad Esmail Akbari. The Effect of Stress Management Model in Quality of Life in Breast Cancer Women. *Ir J Cancer Prev* 2015; 8 (4): e3435. <https://doi.org/10.17795/ijcp-3435>
- Волчегорский ИА, Местер КМ. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику болевого синдрома и аффективных нарушений после удаления грыж межпозвоночных дисков. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2010; 53 (1): 33–9. / Volchegorskii IA, Mester KM. Vliianie proizvodnykh 3-oksipiridina i iantarnoi kisloty na dinamiku bolevoogo sindroma i affektivnykh narushenii posle udaleniia gryzh mezhpozvonkovykh diskov. *Eksperim. i klin. farmakologiya*. 2010; 53 (1): 33–9. [in Russian]
- Цыб АФ, Крикунова ЛИ, Мкртчян ЛС. и др. Оценка эффективности препарата «мексидол» при химиолучевой терапии онкогинекологических больных. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2006; Прил. 1. / Tsyb AF, Krikunova LI, Mkrtyan LS. i dr. Otsenka effektivnosti preparata «meksidol» pri khimioluchевой terapii onkoginekologicheskikh bolnykh. *Byul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2006; Pril. 1. [in Russian]
- Сипров АВ, Инчина ВИ, Кинзирский АС, Кинзирская ЮА. Изучение влияния мексидола на гематотоксичность, противоопухолевую и антиметастатическую эффективность циклофосфана. *Вопр. онкологии*. 2007. / Siprov AV, Inchina VI, Kinzirskii AS, Kinzirskaia YuA. Izuchenie vliianiia meksidola na gematotoksichnost', protivopukholevuiu i antimetastaticheskuiu effektivnost' tsiklofosfana. *Vopr. onkologii*. 2007. [in Russian]
- Зорькина АВ, Просвирова ОН. Влияние рубомидина, мексидола и эмоксипина на некоторые метаболические показатели и процесс спонтанного метастазирования в условиях экспериментальной неоплазии. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2007. / Zorkina AV, Prosvirina ON. Vliianie rubomidsina, meksidola i emoksipina na nekotorye metabolicheskie pokazateli i protsess spontannogo metastazirovaniia v usloviakh eksperimental'noi neoplazii. *Eksperim. i klin. farmakologiya*. 2007. [in Russian]
- Волчегорский ИА, Мирошниченко ИЮ, Рассохина ЛМ, и др. Антидепрессивное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в эксперименте. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2015; 2: 48–52. / Volchegorskii IA, Miroshnichenko IYu, Rassokhina LM. i dr. Antidepressivnoe deistvie proizvodnykh 3-oksipiridina i iantarnoi kisloty v eksperimente. *Zhurn. neurologii i psikiatrii*. 2015; 2: 48–52. [in Russian]
- Волчегорский ИА, Мирошниченко ИЮ, Рассохина ЛМ, Фатизуллин РМ. Исследование антидепрессивной активности производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в эксперименте на мышах. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2013; 76 (7): 6–10. / Volchegorskii IA, Miroshnichenko IYu, Rassokhina LM, Fatizullin RM. Issledovanie antidepressivnoi aktivnosti proizvodnykh 3-oksipiridina i iantarnoi kisloty v eksperimente na myshakh. *Eksperim. i klin. farmakologiya*. 2013; 76 (7): 6–10. [in Russian]
- Волчегорский ИА, Местер КМ. Вклад невронатической боли в снижение качества жизни при поясничном остеохондрозе. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2009; 6. / Volchegorskii IA, Mester KM. Vklad nevronaticheskoi boli v snizhenie kachestva zhizni pri poiasnichnom osteokhondroze. *Zhurn. neurologii i psikiatrii*. 2009; 6. [in Russian]
- Каприн АД, Абузарова ГР, Хороненко ВЭ. и др. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях. *Методические рекомендации*. М., 2015. <http://docs.cntd.ru/document/420269455> / Kaprin AD, Abuzarova GR, Khoronenko VE. i dr. Farmakoterapiia khronicheskogo bolevoogo sindroma u vzroslykh patsientov pri okazanii palliativnoi meditsinskoi pomoshchi v stacionarnykh i ambulatorno-poliklinicheskikh usloviakh. *Metodicheskie rekomendatsii*. M., 2015. <http://docs.cntd.ru/document/420269455> [in Russian]
- Двойрин ВВ. *Методика контролируемых клинических испытаний*. М.: Медицина, 1985. / Dvoirin VV. *Metodika kontoroliruemyykh klinicheskikh ispytaniy*. M.: Meditsina, 1985. [in Russian]
- Аведисова АС, Чахова ВО, Липаева НВ. Платцебо-эффект в психиатрии: обзор литературы. *Рос. психиатр. журн.* 2003 (3): 65–71. / Avedisova AS, Chakhova VO, Lipaeva NV. Platsebo-effekt v psikiatrii: obzor literatury. *Ros. psikiatr. zhurn.* 2003 (3): 65–71. [in Russian]
- Белова АН. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников. М.: Антисдор, 2002. / Belova AN. Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoi reabilitatsii: rukovodstvo dlya vrachei i nauchnykh rabotnikov. M.: Antidor, 2002. [in Russian]
- Андрюшенко АВ, Дробизhev МЮ, Добровольский АВ. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2003 (5): 11–7. / Andriushenko AV, Drobizhev MYu, Dobrovolskii AV. Sravnitel'naia otsenka sbkal CES-D, BDI i HADS(d) v diagnostike depressii v obschbemeditsinskoi praktike. *Zhurn. neurologii i psikiatrii*. 2003 (5): 11–7. [in Russian]
- Подкорытов В.С., Чайка Ю.Ю. Депрессия и резистентность. *Журн. психиатрии и мед. психологии*. 2002; 1: 118–24. / Podkorytov VS, Chaika Yu.Yu. Depressiya i rezistentnost'. *Zhurn. psikiatrii i med. psikhologii*. 2002; 1: 118–24. [in Russian]
- Смулевич АВ. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА, 2003. / Smulevich AV. *Depressii pri somaticheskikh i psikhicheskikh zabolevaniyakh*. M.: MIA, 2003. [in Russian]
- Эл. ресурс: <http://www.sf-36.org>
- Эл. ресурс: <http://www.facit.org>

### Сведения об авторах

**Волчегорский Илья Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., ректор и зав. каф. фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ; засл. деят. науки РФ. E-mail: [kanc@chelsma.ru](mailto:kanc@chelsma.ru)

**Важенин Андрей Владимирович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, глав. врач ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ; засл. врач РФ. E-mail: [opco74@chelonco.ru](mailto:opco74@chelonco.ru)

**Зюзина Марина Сергеевна** – врач – клинический фармаколог, ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ. E-mail: [zyzina-marina@mail.ru](mailto:zyzina-marina@mail.ru)

# Индукцированная таксанами периферическая нейропатия: механизм развития и фармакогенетические факторы

Л.В.Шестакова<sup>✉</sup>, Д.А.Сычев, И.В.Поддубная

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России.

125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

<sup>✉</sup>Lyubov\_shestakova@list.ru

Противоопухолевые препараты группы таксанов на протяжении многих лет являются частью классических схем лечения злокачественных новообразований разных локализаций, в том числе рака молочной железы. Однако возникновение такой побочной реакции, как периферическая нейропатия, может негативно повлиять не только на качество жизни больного, но также на эффективность его лечения. Для того чтобы своевременно предупреждать и предотвращать данную побочную реакцию, необходимо знать причины, приводящие к развитию периферической нейропатии, и понимать, какие клеточные структуры и механизмы принимают в этом участие. В данной статье представлен обзор литературных данных, посвященных вопросу развития периферической нейропатии, индуцированной таксанами.

**Ключевые слова:** таксаны, нейропатия, микротрубочки, митохондриальная мегапора, фармакогенетика, *CYP2C8 rs10509681*, *rs11572080*, *rs1058930*, *ABCB1 rs2032582*.

**Для цитирования:** Шестакова Л.В., Сычев Д.А., Поддубная И.В. Индуцированная таксанами периферическая нейропатия: механизм развития и фармакогенетические факторы. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 60–63.

## Review

## Taxanes induced peripheral neuropathy: mechanism of development and pharmacogenetic factors

L.V.Shestakova<sup>✉</sup>, D.A.Sychev, I.V.Poddubnaya

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.

125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

<sup>✉</sup>Lyubov\_shestakova@list.ru

## Abstract

For decades taxanes are used as a part of classical schemes for treatment of malignant tumors of various localizations including breast cancer. Peripheral neuropathy is an adverse reaction which impairs both quality of patients' lives and treatment efficiency. To prevent or reduce the impact of peripheral neuropathy factors contributing to its development and mechanisms that are involved need to be known. This article is a review of the current status of our understanding about the mechanisms underlying the development of taxanes induced peripheral neuropathy.

**Key words:** taxanes, neuropathy, microtubules, Mitochondrial Permeability Transition Pore, pharmacogenetics, *CYP2C8 rs10509681*, *rs11572080*, *rs1058930*, *ABCB1 rs2032582*.

**For citation:** Shestakova L.V., Sychev D.A., Poddubnaya I.V. Taxanes induced peripheral neuropathy: mechanism of development and pharmacogenetic factors. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 60–63.

## Введение

Таксаны – класс цитотоксических препаратов, на протяжении многих лет широко применяемых в клинической практике для лечения разных злокачественных опухолей, включая рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников и предстательной железы [1–5]. Впервые вещество паклитаксел было выделено в 1971 г. M.Wall и соавт. из коры тихоокеанского тиса (*Taxus brevifolia*), а спустя 15 лет, в 1986 г., фармацевтическая компания Rhone-Poulenc Roreg из баккатина – алкалоида, выделенного из игл европейского тиса (*Taxus baccata*), синтезировала доцетаксел. Клиническое применение паклитаксела в качестве химиотерапии 2-й линии началось с 1992 г. в США для лечения большого раком яичников [1–5]. В настоящее время таксаны стали частью классических схем лечения большого спектра злокачественных новообразований. Лечение таксанами сопровождается рядом побочных реакций, среди которых зафиксированы развитие реакции гиперчувствительности, угнетение костномозгового кроветворения (нейтропения), гастроинтестинальная токсичность (тошнота, рвота, диа-

рея, мукозиты), алоpecia, нейротоксичность (периферическая нейропатия) [6]. Это нередко требует уменьшения дозы, вплоть до отмены препарата, что, в свою очередь, негативно сказывается на непосредственной эффективности и отдаленных результатах лечения.

Существенный вклад в общую картину токсичности вносит индуцированная таксанами периферическая нейропатия (ИТПН), которая, как правило, начинается с ощущения покальвания и жжения в области кистей и стоп, с последующим формированием потери чувствительности, которая может стать необратимой, если лечение продолжается в прежнем режиме [7]. Согласно разным исследованиям, ИТПН разной степени выраженности встречается довольно часто: по данным исследования Y.Tanabe и соавт., у 97% женщин, которым проводилось лечение паклитакселом по поводу рака молочной железы, нейропатия 1-й степени тяжести отмечалась у 75%, 2-й степени – у 21%, 3-й степени – у 4% пациенток (по NCI-CTCAE, версия 3.0) [8]. А по данным L.Eckhoff и соавт., во время лечения доцетакселом по поводу раннего рака молочной железы периферическая нейропа-

тия 2–4-й степени тяжести (по NCI-CTCAE, версия 2.0) была зарегистрирована у 35% пациенток. После 1-го курса лечения выявлено 11% случаев этих побочных реакций; после 3-го и последующих – 23%. В данном исследовании не было обнаружено взаимосвязи развития ИТПН с возрастом, менопаузальным статусом, типом хирургического лечения, гистологическим типом опухоли, степенью дифференцировки опухоли, гормональным, HER2-статусом, однако наблюдалась корреляция частоты развития периферической нейропатии с размером опухоли менее 2 см ( $p=0,03$ ) и отсутствием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов ( $p=0,001$ ) после 1-го курса лечения доцетакселом [9]. S.Leskelä и соавт. в своем исследовании установили: уже недельное использование паклитаксела 80–90 мг/м<sup>2</sup> было более нейротоксично, чем применение 150–175 мг/м<sup>2</sup> каждые 21 день; при этом у пациенток моложе 50 лет выявлена значительно большая токсичность, чем у лиц старше 50 лет ( $p=0,019$ ) [10].

### Патогенез периферической нейропатии, индуцированной таксанами

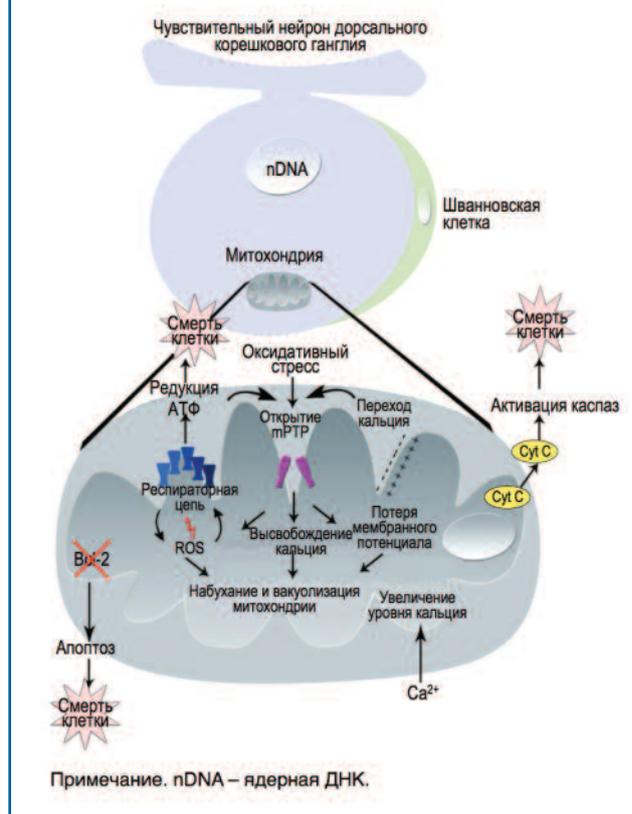
В настоящее время отсутствует четкое понимание патофизиологии нейропатии, индуцированной противоопухолевыми агентами (в том числе таксанами). Однако многочисленные исследования в этой области дают представление об отдельных звеньях механизма развития данной побочной реакции.

Механизм действия таксанов обусловлен их взаимодействием с  $\beta$ -тубулином – основным компонентом митотического аппарата клетки, в результате чего образуется большое количество дефектных микротрубочек. Это, в свою очередь, ведет к нарушению образования митотического веретена, задержке клеток в фазах S и G2 и, в конечном итоге, прекращению клеточного деления и апоптозу [11]. Следует отметить, что микротрубочки выполняют несколько важных функций в поддержании целостности и нормального функционирования аксонов [12], а значит, способны принимать активное участие в развитии нейротоксических реакций.

Другая важная функция микротрубочек заключается в их взаимодействии с внутриклеточными мембранами, что определяет структуру и местоположение внутриклеточных органелл, а также направление их передвижения внутри клетки. Микротрубочки могут быть связаны с органеллами либо динамически, либо в стабилизирующей форме. Динамические взаимодействия необходимы для движения органелл – в этом задействованы такие молекулярные «двигатели», как кинезины и динеины. Стабилизирующие взаимодействия отвечают за определение местоположения и поддержание структуры эндоплазматического ретикулума и митохондрии [13], которые, по данным разных исследований, принимают активное участие в механизме развития ИТПН. Так, по данным A.Canta и соавт., паклитаксел способен изменять структуру и функцию митохондрий *in vitro* [14]. А согласно исследованиям S.Flatters и соавт. при развитии нейропатии на животных моделях в случае использования паклитаксела в аксонах чувствительных нейронов обычно наблюдаются набухшие и вакуолизованные митохондрии [15].

Исследования на разных опухолевых клетках показали, что использование паклитаксела вызывает деполяризацию митохондрии и высвобождение из нее  $Ca^{2+}$  в связи с открытием митохондриальной мегпоры (Mitochondrial Permeability Transition Pore – mPTP) [13, 16, 17]. mPTP – это мультимолекулярный комплекс, представляющий собой канал высокой проводимости, проходящий через наружную и внутреннюю мембраны митохондрии и пропускающий растворы до 1,5 кДа [18–21]. Одним из структурных компонентов мегпоры являются потенциалзависимый анионный канал и периферический бензодиазепиновый рецептор, расположенный в наружной мембране митохондрий. Во внутренней мембране митохондрий локализована адениннуклеотидтранслоказа, вблизи которой в матриксе находится циклофиллин D [22]. Согласно исследованиям M.Carré и соавт. неотъемлемым компонентом митохондриальных мем-

Рис. 1. Графическое изображение механизма развития нейропатии, индуцированной паклитакселом: основные процессы в митохондриях ([14], адапт.).

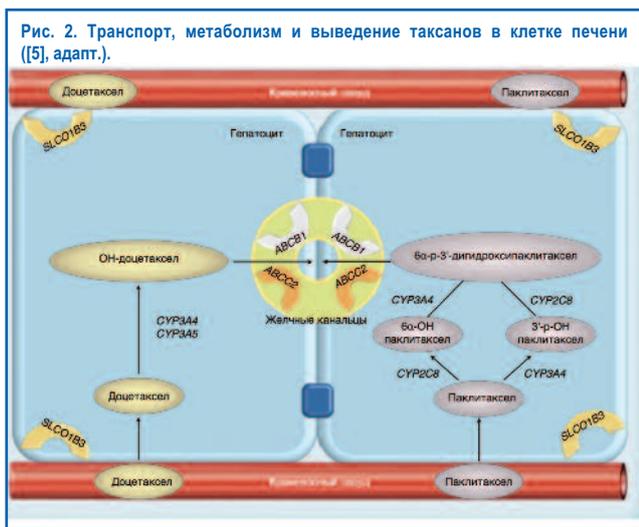


бран разных клеточных линий человека (в том числе опухолевых клеток) является тубулин, который специфически ассоциирован с анионными каналами и составляет около 2,2% от общего количества тубулина в клетке. Таксаны могут связываться с митохондриальным тубулином и таким образом изменять конформацию мегпоры, что ведет к ее открытию [20].

Открытие mPTP, в свою очередь, влечет за собой нарушение митохондриального мембранного потенциала, снижение уровня аденозинтрифосфата (АТФ), увеличение активных форм кислорода (ROS), высвобождение  $Ca^{2+}$ , вакуолизацию и набухание митохондрий и, в конечном итоге, клеточную смерть [22]. Кроме того, открытие этого канала обеспечивает повышенную проницаемость и выход через нее из клетки цитохрома С (Cyt C) – конечного звена электронно-транспортной цепи. В цитоплазме Cyt C связывается с фактором активации протеаз апоптоза Apaf 1 (Apoptotic protease activating factor 1) и формирует апоптосому. Последующая цепочка реакций ведет к образованию каспазы 9, -3 и -7, которые расщепляют структурные белки, приводя к появлению биохимических и морфологических признаков апоптоза [21].

D.Rodi и соавт. в своих исследованиях *in vivo* показали, что лечение паклитакселом приводит к инактивации митохондриального антиапоптотического белка Bcl-2 с последующим его фосфорилированием и активацией апоптотического каскада, что может свидетельствовать о том, что связь паклитаксела с Bcl-2 может вызывать апоптоз [23]; рис. 1.

По данным S.Peters и соавт., паклитаксел вызывает повреждение чувствительных нейронов, морфологическое и биохимическое изменение в спинальных клетках дорсального корешкового ганглия, а также гиперплазию/гипертрофию макрофагов в периферической нервной системе и повышает микроглиальную и астроцитарную активность в пределах спинного мозга. Совместно эти патологические изменения могут способствовать возникновению чувствительной дисфункции и боли, которая сопровождается развитием нейропатии, индуцированной паклитакселом [24].



**Фармакогенетические факторы развития нейропатии, индуцированной таксанами**

Известно, что таксаны метаболизируются в клетках печени [5, 10, 11, 25–27]. На базолатеральной мембране гепатоцитов происходит поглощение таксанов из кровеносного русла внутрь гепатоцита посредством белка-транспортера OATP1B3 – organic anion transporting polypeptide (который кодирует ген *SLCO1B3*, solute carrier transporter 1B3). Меньшее значение имеет поглощение таксанов посредством другого транспортера OATP1B1 (*SLCO1B1*). Далее посредством изоферментов цитохрома P450 (главным образом, *CYP3A4* и *CYP2C8* для доцетаксела и *CYP3A4* и *CYP2C8* – для паклитаксела) происходит образование метаболитов. В процессе биотрансформации паклитаксела сначала образуются либо  $\alpha$ -гидроксипаклитаксел, либо  $\beta$ -3'-гидроксипаклитаксел, которые превращаются далее в  $\alpha$ - $\beta$ -дигидроксипаклитаксел. Первичным продуктом метаболизма доцетаксела считается гидроксидоцетаксел. На следующем этапе таксаны и их метаболиты экскретируются в желчные каналцы посредством АТФ-связанных транспортных белков семейства ABC (главным образом *ABC1* и *ABC2*) [10, 25–27]. Выведение паклитаксела происходит на 90% с желчью и на 1,3–12,6% – с мочой. Доцетаксел же, напротив, на 75% выводится с калом и лишь на 6% – с мочой [11] (рис. 2).

Таким образом, центральную роль в процессе метаболизма играют цитохромы P450. Полиморфизмы генов цитохромов P450, которые могут включать в себя делеции, миссенс-мутации, мутации, приводящие к дефектам сплайсинга или образованию преждевременного стоп-кодона, могут приводить к дезактивации, частичной редукции или усилению активности соответствующих ферментов. Исходя из уровня активности ферментов цитохрома P450, пациентов условно можно разделить на 4 фенотипа: медленные метаболизаторы (минимальная активность), промежуточные метаболизаторы (сниженная активность), экстенсивные метаболизаторы (нормальная активность) и сверхбыстрые метаболизаторы (усиленная активность). Таким образом, предполагается, что у «медленных метаболизаторов» будет снижен клиренс препарата, вследствие чего им может потребоваться снижение дозы препарата во избежание развития побочных реакций, в то время как «ультрабыстрые метаболизаторы» нуждаются в повышении дозы препарата для достижения терапевтического эффекта [28].

В настоящее время опубликовано множество работ зарубежных авторов, посвященных изучению влияния однонуклеотидных полиморфизмов на фармакокинетику таксанов, однако эти данные противоречивы [29–36]. К примеру, по данным T.Bergmann и соавт., низкий клиренс паклитаксела связан с полиморфным вариантом гена *CYP2C8\*3* [34], а M.Fransson и соавт. в своем исследовании обнаружили взаимосвязь полиморфизмов гена *ABC1* 2677 G>T/A со снижением клиренса  $\alpha$ -гидроксипаклитаксела [35]. Напротив, A.Henningsson и соавт. [33], а также S.Marsh и соавт. [36] в хо-

де изучения влияния этих полиморфных вариантов генов на фармакокинетику паклитаксела не обнаружили подобной корреляции.

D.Hertz и соавт. исследовали взаимосвязь *CYP2C8 rs10509681* (*CYP2C8\*3*) и развитие нейропатии у пациентов, которым проводилось лечение (как в неoadъювантном, так и в адъювантном режиме) паклитакселсодержащей схемой, не исключая когорту пациенток, которым наряду с паклитакселом проводилась таргетная терапия, направленная на HER-2/neu: в результате было выявлено, что \*3 аллель повышал риск нейропатии у европейско-американской расы (отношение рисков – OR 1,93;  $p=0,032$ ), афроамериканской расы (OR 3,30;  $p=0,043$ ) и смешанной расы (OR 1,98;  $p=0,004$ ), при этом данный полиморфизм ассоциировался с большей вероятностью полного клинического ответа при неoadъювантном лечении, по сравнению с диким типом: 82% (18/22) против 58% (47/81),  $p=0,046$  [37]. В другом исследовании D.Hertz и соавт. также обнаружили корреляцию аллельных вариантов *CYP2C8 rs10509681* и *rs11572080* (*CYP2C8\*3*) с тенденцией к увеличению риска развития нейропатии (OR 3,13;  $p=0,075$ ) [38]. J.Abraham и соавт. на основании данных полногеномного исследования выявили следующую корреляцию: снижение риска ИТПН ( $p<0,05$ ) наблюдалось у пациенток с полиморфными вариантами генов *ABC1 rs1045642*, *ABC1 rs3213619*, *ABCC2 rs8187710*, *ABCC2 rs17222723*, *CYP1B1 rs1056836* (*CYP1B1\*3*), *SLCO1B1 rs3829306*, в то время как повышение риска ИТПН ( $p<0,04$ ) ассоциировалось с *ABC1 rs2032582*, *CYP2C8 rs1058930* (*CYP2C8\*4*), *EPHA6 rs301927*, *KIAA1046-PRKD rs6473187*, *TUBB2A rs9501929* [39].

Также T.Kus и соавт. обнаружили, что *ABC1* 3435 TT-генотип значительно повышал риск возникновения ИТПН (OR 2,759;  $p=0,017$ ) в сравнении с TC и CC-генотипом; *CYP3A4* 392 AA и AG-генотип характеризовался значительно большим риском развития ИТПН (OR 2,259;  $p=0,038$ ), чем GG-генотип [7].

Однако R.Rizzo и соавт. не обнаружили корреляции между полиморфными вариантами генов *CYP2C8*, *CYP1B1* и *ABC1* и развитием периферической нейропатии при лечении таксанами больных раком молочной железы [40]. Также не было выявлено взаимосвязи между ИТПН и полиморфизмами *ABC1* 2677G>T/A и 3435C>T в исследовании H.Chang и соавт. [41].

Учитывая все сказанное, можно сделать вывод, что вопрос влияния полиморфных вариантов генов, кодирующих белки, которые участвуют в метаболизме таксанов, требует дальнейшего изучения. Это позволит использовать генетические маркеры, отвечающие за развитие побочных реакций (в том числе периферической нейропатии), для корректировки дозы препарата с целью проведения наиболее эффективного лечения с меньшей токсичностью в каждом индивидуальном случае.

**Заключение**

Периферическая нейропатия – одна из наиболее частых побочных реакций, возникающих во время лечения таксанами, механизм развития которой, тем не менее, до конца не изучен. В настоящее время известно, что помимо микротрубочек (точнее, главной их составляющей – белка  $\beta$ -тубулина), которые являются основной мишенью таксанов, активное участие в развитии ИТПН принимают митохондрии, главным образом, за счет открытия mPTP.

Определение путей метаболизма таксанов позволило установить ключевые белки, участвующие в их биотрансформации. В свою очередь, эта информация дает основание для поиска аллельных вариантов генов, кодирующих эти белки. В случае, если подтвердится связь полиморфизма того или иного гена с развивающейся у пациента ответной реакцией на лекарство, эту информацию можно будет использовать для подбора оптимального режима введения таксанов в каждом конкретном случае.

Таким образом, развитие персонализированного подхода к лечению таксанами и дальнейшее более детальное изучение патогенеза ИТПН поможет снизить частоту возникновения этой побочной реакции и тем самым улучшить качество лечения и жизни пациента.

## Литература/References

1. Тюляндин СА, Гарин АМ, Горбунова ВА. Таксаны – новые противоопухолевые препараты растительного происхождения с уникальным механизмом действия. Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 1993; 4 (5): 96–101. / Tiuliandin SA, Garin AM, Gorbunova VA. Taksany – novye protivopukbolevye preparaty rastitel'nogo proiskhozhdeniia s unikal'nym mekhanizmom deistviia. Vestn. RONTs im. NN.Blokhina RAMN. 1993; 4 (5): 96–101. [in Russian]
2. Корман ДБ. Основы противоопухолевой химиотерапии. М: Практическая медицина, 2006. / Korman DB. Osnovy protivopukbolevoi khimioterapii. M: Prakticheskaia meditsina, 2006. [in Russian]
3. Roriguez-Antona C. Pharmacogenomics of paclitaxel. Pharmacogenomics 2010; 11 (5): 621–3.
4. Krens SD, McLeod HL, Hertz DL. Pharmacogenetics, enzyme probes and therapeutic drug monitoring as potential tools for individualizing taxane therapy. Pharmacogenomics 2013; 14 (5): 555–74.
5. Jabir S, Naidu R, Azrif Bin Ahmad Annuar M et al. Pharmacogenetics of taxanes: impact of gene polymorphisms of drug transporters on pharmacokinetics and toxicity. Pharmacogenomics 2012; 13 (16): 1979–88.
6. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. НИИПереводчиковой, ВАГорбуновой. 4-е изд., расшир. и доп. М: Практическая медицина, 2015. / Rukovodstvo po khimioterapii opukbolevykh zabolevaniu. Pod red. NIPerevodchikovoii, VAGorbunovoi. 4-e izd., rassbir: i dop. M: Prakticheskaia meditsina, 2015. [in Russian]
7. Kus T, Aktas G, Emin Kalender M et al. Polymorphism of CYP3A4 and ABCB1 genes increase the risk of neuropathy in breast cancer patients treated with paclitaxel and docetaxel. OncoTargets and Therapy 2016; 9: 5073–9.
8. Tanabe Y, Hasbimoto K, Shimizu C et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. Int J Clin Oncol 2013; 132–8.
9. Eckhoff L, Kroop AS, Jensen MB et al. Risk of docetaxel-induced peripheral neuropathy among 1,725 Danish patients with early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 142: 109–18.
10. Leskelä S, Jara C, Leandro-García LJ et al. Polymorphisms in cytochromes P450 2C8 and 3A5 are associated with paclitaxel neurotoxicity. Pharmacogenomics J 2011; 11: 121–9.
11. Корман ДБ. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов. М: Практическая медицина, 2014; с. 132, 135. / Korman DB. Misbeni i mekhanizmy deistviia protivopukbolevykh preparatov. M: Prakticheskaia meditsina, 2014; s. 132, 135. [in Russian]
12. Addington J, Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding [version 1; referees: 2 approved]. F1000Research 2016; 5 (F1000 Faculty Rev): 1466.
13. Mironov SL, Ivanikov MV, Jobansson M. [Ca<sup>2+</sup>] i signaling between mitochondria and endoplasmic reticulum in neurons is regulated by microtubules. From mitochondrial permeability transition pore to Ca<sup>2+</sup>-induced Ca<sup>2+</sup> release. J Biol Chem 2005; 280: 715–21.
14. Canta A, Pozzi E, Alda Carozzi V. Mitochondrial Dysfunction in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). Toxics 2015; 3: 198–215.
15. Flatters SJ, Bennett GJ. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction. Pain 2006; 122 (3): 245–57.
16. Evtodienko YV, Teplova VV, Sidash SS et al. Microtubule-active drugs suppress the closure of the permeability transition pore in tumour mitochondria. FEBS Lett 1996; 39: 86–8.
17. Kidd J, Pilkington M, Scbell M et al. Paclitaxel affects cytosolic Ca<sup>2+</sup> signals by opening the mitochondrial permeability transition pore. J Biol Chem 2002; 277: 6504–10.
18. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. Physiol Rev 2007; 87: 99–163.
19. Baines CP. The molecular composition of the mitochondrial permeability transition pore. J Mol Cell Cardiol 2009; 46: 850–7.
20. Carré M et al. Tubulin is an inherent component of mitochondrial membranes that interacts with the voltage-dependent anion channel. J Biol Chem 2002; 277 (37): 33664–9.
21. Новиков ВЕ, Левченко О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014; 12 (2): 28–33. / Novikov VE, Levchenkova OS. Mitochondrial'nye misbeni dlia farmakologicheskoi regulatsii adaptatsii kletki k vozdeistviuu gipoksii. Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. 2014; 12 (2): 28–33. [in Russian]
22. Bernardi P, Krauskopf A, Basso E et al. The mitochondrial permeability transition from in vitro artifact to disease target. FEBS J 2006; 273: 2077–99.
23. Rodi D, James R, Sanganev H et al. Screening of a library of phage-displayed peptides identifies human bcl-2 as a taxol-binding protein. J Mol Biol 1999; 285: 197–203.
24. Peters CM et al. An evolving cellular pathology occurs in dorsal root ganglia, peripheral nerve and spinal cord following intravenous administration of paclitaxel in the rat. Brain Res 2007; 1168: 46–59.
25. Jabir S, Naidu R, Azrif Bin Ahmad Annuar M et al. Pharmacogenetics of taxanes: impact of gene polymorphisms of drug transporters on pharmacokinetics and toxicity. Pharmacogenomics 2012; 13 (16): 1979–88.
26. Hertz DL. Germline pharmacogenetics of paclitaxel for cancer treatment. Pharmacogenomics 2013; 14 (9): 1065–84.
27. Baker SD, Verweij J, Cusatis GA et al. Pharmacogenetic Pathway Analysis of Docetaxel Elimination. Clin Pharmacol Ther 2009; 85 (2): 155–63.
28. Li Jing. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: implications for cancer therapy. Pharmacogenomics and Personalized Medicine 2011; 11–33.
29. Bosch TM, Huitema AD, Doodeman VD et al. Pharmacogenetic screening of CYP3A and ABCB1 in relation to population pharmacokinetics of docetaxel. Clin Cancer Res 2006; 5786–93.
30. Tran A, Jullien V, Alexandre J et al. Pharmacokinetics and toxicity of docetaxel: role of CYP3A, MDR1, and GST polymorphisms. Clin Pharmacol Ther 2006; 79 (6): 570–80.
31. Baker SD, Verweij J, Cusatis GA et al. Pharmacogenetic pathway analysis of docetaxel elimination. Clin Pharmacol Ther 2009; 85 (2): 155–63.
32. Gréen H, Soderkvist P, Rosenberg P et al. Pharmacogenetic studies of paclitaxel in the treatment of ovarian cancer. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2009; 104 (2): 130–7.
33. Henningson A, Marsh S, Loos WJ et al. Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 polymorphisms with the pharmacokinetics of paclitaxel. Clin Cancer Res 2005; 11 (22): 8097–104.
34. Bergmann TK, Brasch-Andersen C, Gréen H et al. Impact of CYP2C8\*3 on paclitaxel clearance: a population pharmacokinetic and pharmacogenomic study in 93 patients with ovarian cancer. Pharmacogenomics J 2011; 11 (2): 113–20.
35. Fransson MN, Gréen H, Litton JE, Friberg LE. Influence of Cremophor EL and genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of paclitaxel and its metabolites using a mechanism-based model. Drug Metab Dispos 2011; 39 (2): 247–55.
36. Marsh S, Somlo G, Li X et al. Pharmacogenetic analysis of paclitaxel transport and metabolism genes in breast cancer. Pharmacogenomics J 2007; 7 (5): 362–5.
37. Hertz DL, Roy S, Motsinger-Reif AA et al. CYP2C8\*3 increases risk of neuropathy in breast cancer patients treated with paclitaxel. Ann Oncol 2013; 24 (6): 1472–8.
38. Hertz DL, Motsinger-Reif AA, Drobnish A et al. CYP2C8\*3 predicts benefit/risk profile in breast cancer patients receiving neoadjuvant paclitaxel. Breast Cancer Res Treat 2012; 134 (1): 401–10.
39. Abraham JE, Guo Q, Dorling L et al. Replication of genetic polymorphisms reported to be associated with taxane-related sensory neuropathy in patients with early breast cancer treated with Paclitaxel. Clin Cancer Res 2014; 20 (9): 2466–75.
40. Rizzo R, Spaggiari F, Indelli M et al. Association of CYP1B1 with hypersensitivity induced by taxane therapy in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2010; 124 (2): 593–8.
41. Cbang H, Rba SY, Jeung HC et al. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients. Ann Oncol 2009; 20 (2): 272–7.

## Сведения об авторах

Шестакова Любовь Владимировна – аспирант каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: Lyubov\_shestakova@list.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dimasychev@mail.ru

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

# Клинико-экономическое исследование применения лекарственного средства иксабепилон в монотерапии местно-распространенного и метастатического рака молочной железы при резистентности к предшествующей терапии антрациклинами, таксанами и капецитабином

А.С.Колбин<sup>✉1,2</sup>, А.А.Мосикян<sup>3</sup>, Ю.Е.Балыкина<sup>2</sup>, М.А.Проскурин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9;

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

✉alex.kolbin@mail.ru

**Актуальность.** В настоящее время не существует стандартных стратегий лечения больных местно-распространенным и метастатическим раком молочной железы, резистентных к терапии антрациклинами, таксанами и капецитабином. Иксабепилон является лекарственным средством, показавшим себя эффективным в монотерапии при лечении данной группы пациенток.

**Методы исследования.** В качестве медицинской технологии сравнения был выбран эрибулин. Критериями эффективности были выбраны общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Для расчета прямых затрат в горизонте 1,5 года использовали метод моделирования по Маркову.

**Результаты.** Суммарные затраты при лечении иксабепилоном были на 18,2% меньше, чем при лечении эрибулином. Использование стратегии иксабепилона по сравнению со стратегией эрибулина позволит пролечить данной стратегией дополнительно до 222 пациенток за год. Анализ эластичности цены показал, что различие суммарных затрат по сравнению со стратегией применения эрибулина, превышающее 20%, будет достигнуто при цене иксабепилона 63 тыс. руб. за флакон 45 мг и 21 691,23 руб. за флакон 15 мг.

**Выводы.** Назначение иксабепилона в монотерапии является экономически обоснованной стратегией в сравнении с применением эрибулина в монотерапии при неэффективности предшествующей терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами по обоим критериям эффективности. Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии.

**Ключевые слова:** фармакоэкономика, клинико-экономический анализ, иксабепилон, метастатический антрациклин-таксан-резистентный рак молочной железы, монотерапия.

**Для цитирования:** Колбин А.С., Мосикян А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Клинико-экономическое исследование применения лекарственного средства иксабепилон в монотерапии местно-распространенного и метастатического рака молочной железы при резистентности к предшествующей терапии антрациклинами, таксанами и капецитабином. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 64–69.

## Original article

### Cost-effectiveness analysis of ixabepilone use in monotherapy in patients with locally advanced and metastatic breast cancer resistant to treatment with anthracyclines, taxanes and capecitabine

A.S.Kolbin<sup>✉1,2</sup>, A.A.Mosikyan<sup>3</sup>, Y.E.Balykina<sup>2</sup>, M.A.Proskurin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, 6/8;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaia nab., 7/9;

<sup>3</sup>V.A.Almazov National Medical Research Center. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, 2

✉alex.kolbin@mail.ru

**Abstract**

**Background.** Nowadays there are no any standards of treatment for patients with locally advanced and metastatic breast cancer resistant to treatment with anthracyclines, taxanes and capecitabine. Ixabepilone has proved successful as a single agent for treatment of these patients.

**Methods.** Eribulin was chosen as an alternative strategy. Efficacy criteria were overall and progression-free survival. Cost-effectiveness analysis is performed on the basis of published data and Markov modeling for 1.5 year time horizon.

**Results.** Total expenditures for ixabepilone strategy were 18.2% less than those for eribulin treatment. Administration of ixabepilone instead of eribulin will allow treating additionally up to 222 patients per year. Price elasticity analysis revealed that total expenditures on ixabepilone will be 20% less than on eribulin treatment at a price of ixabepilone equal to 63 000 rubles per 45 mg vial and 21 691.23 rubles per 15 mg vial of ixabepilone.

**Conclusion.** Ixabepilone as a single agent appeared to be economically reasonable as compared to eribulin in case of ineffective pre-treatment with taxanes, anthracyclines and capecitabine.

**Key words:** pharmacoeconomics, clinical and economic analysis, ixabepilone, metastatic breast cancer, anthracyclines, taxanes, capecitabine, resistant, single agent.

**For citation:** Kolbin A.S., Mosikyan A.A., Balykina Y.E., Proskurin M.A. Cost-effectiveness analysis of ixabepilone use in monotherapy in patients with locally advanced and metastatic breast cancer resistant to treatment with anthracyclines, taxanes and capecitabine. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 64–69.

**Актуальность**

Местно-распространенный рак молочной железы (РМЖ) – локализованный РМЖ, при котором после или на фоне лечения развились местные метастазы. По подходам к лечению данный тип рака относится к метастатическому РМЖ. Прогноз пациенток с метастатическим РМЖ гетерогенный (общая выживаемость от нескольких месяцев до многих лет) и зависит от многих факторов, включая экспрессию рецепторов к эстрогену, прогестерону и человеческому эпидермальному фактору роста [1, 2], а также от чувствительности к разным классам химиотерапевтических лекарственных средств (ЛС).

Распространенность метастатического РМЖ в России, по последним официальным данным реестров, составляет более 34,5 на 100 тыс. населения [3], и, согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии, в 1–2-ю линии химиотерапии для таких пациенток входят антрациклины и таксаны, а при наличии резидуальной опухоли после окончания терапии препаратами данных групп в полном объеме показана адъювантная терапия капецитабином [4]. При выявлении резистентности к капецитабину выбор дальнейшей тактики лечения полностью ложится на плечи лечащего врача, поскольку какие-либо стандартные протоколы к проведению последующих линий химиотерапии как в России, так и в мире отсутствуют [4, 5].

Целью настоящего исследования была оценка фармакоэкономической целесообразности применения ЛС иксабепилона (Икземпра®) при лечении больных местно-распространенным и метастатическим РМЖ в монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами с учетом обновленных эпидемиологических и экономических данных.

**Методы**

Исследование проводили, используя рекомендации, утвержденные Минздравом России в 2016 г., и мнение экспертов [6–8]. Показания к применению и условия применения ЛС определены на основании заявленных в инструкции по медицинскому применению ЛС иксабепилона (Икземпра®).

**Выбор альтернативного вмешательства для сравнения**

Несмотря на отсутствие стандартных протоколов ведения антрациклин-таксан-капецитабин-резистентных пациенток, в качестве возможных подходов к дальнейшей терапии Национальной онкологической сетью США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) рекомендуется использовать гемцитабин, винорелбин и эрибулин в режиме монотерапии или схему CMF – циклофосфамид, метотрексат и фторурацил [5]. Все вышеперечисленные ЛС сравнения входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в Российской Федерации [9]. Однако эффективность и безопасность гемцитабина, винорелбина и схемы CMF у данной группы пациентов к настоящему времени изучена недостаточно для проведения каких-либо сравнительных исследований, тогда

как эффективность эрибулина у пациенток, резистентных к антрациклинам, таксанам и капецитабину, изучалась в исследовании EMBRACE. Медиана общей выживаемости составила 10,4 мес, выживаемости без прогрессирования – 2,6 мес [10]. Таким образом, эрибулин включен в настоящее исследование как ЛС сравнения.

**Выбор критериев оценки эффективности и безопасности**

При проведении настоящего сравнительного клинико-экономического анализа в качестве критериев оценки эффективности были использованы общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования (продолжительности жизни до прогрессирования), поскольку именно эти критерии считаются наиболее подходящими для проведения фармакоэкономической экспертизы в онкологии [11]. В качестве критериев оценки безопасности были использованы общее количество нежелательных явлений (НЯ); количество НЯ, обусловленных гематологической токсичностью ЛС; количество НЯ, обусловленных негематологической токсичностью ЛС.

**Систематический поиск исследований по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности исследуемых ЛС**

Систематический поиск осуществлялся двумя независимыми исследователями в базах PubMed, eLibrary, ClinicalTrials.gov, а также в списках литературы систематических обзоров, найденных в базах PubMed и eLibrary. Систематический поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: иксабепилон [12, 13], винорелбин [14], гемцитабин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, эрибулин [10, 15–18], рак молочной железы, РМЖ, метастатический рак молочной железы, метастатический РМЖ, ixabepilone, gemcitabine, vinorelbine, eribulin, CMF, breast cancer, metastatic breast cancer.

**Определение временного горизонта клинико-экономического моделирования**

Временной горизонт моделирования был определен в соответствии с данными по общей выживаемости во включенных в анализ исследованиях [10, 12] и составил 18 мес (1,5 года).

**Выбор метода клинико-экономического анализа**

Поскольку стратегии сравнения различаются по эффективности и безопасности при проведении собственно фармакоэкономического анализа, был использован анализ «затраты-эффективность» с расчетом коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio – CER). Данные по затратам и эффективности были получены в результате применения метода моделирования по Маркову. При превышении эффективности и затрат одного из исследуемых режимов по сравнению с другим проводится инкрементальный анализ (incremental cost-effectiveness ratios – ICERs). Данный анализ проводят для определения дополнительных

Таблица 1. Расчет стоимости лечения капецитабин-резистентных пациенток иксабепилоном и эрибулином в монотерапии

Параметр	Иксабепилон	Эрибулина мезилат
Длительность назначения препарата (в цикле)	1-й день 21-дневного цикла	1 и 8-й дни 21-дневного цикла
Цикловая доза препарата	69 мг (диапазон: 60–88 мг)	4,8 мг (диапазон: 4,2–6,2 мг)
Стоимость одного цикла терапии	110 686,94 руб. (1,51–1,874 м <sup>2</sup> ) 131 098,24 руб. (1,875–2,2 м <sup>2</sup> )	170 400 руб. (1,51–2,14 м <sup>2</sup> ) 227 200 руб. (2,15–2,2 м <sup>2</sup> )

Рис. 1. Моделирование лечения иксабепилоном или эрибулином в монотерапии.

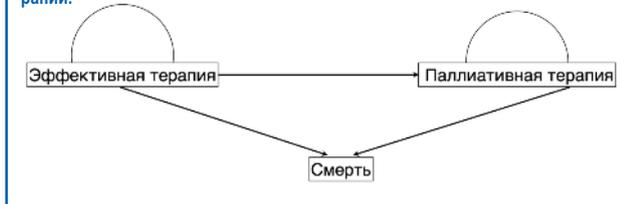
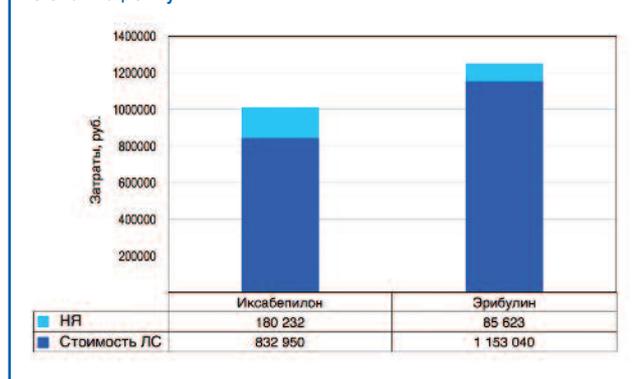


Рис. 2. Суммарные прямые затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на 1 пациентку.



затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая смерти и/или 1 года сохраненной жизни (или других показателей). Результаты, полученные в исследовании, оцениваются относительно такого показателя, как «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), который рассчитывают как трехкратный внутренний валовой продукт на душу населения [19].

**Описание модели**

В настоящей модели принято непрерывное повторение 21-дневных циклов терапии в связи с доказанной более высокой эффективностью непрерывной терапии по сравнению с интермиттирующей по показателю общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [20].

В случае прогрессирования болезни или развития серьезных НЯ, не позволяющих продолжать терапию, требуется смена терапии [15]. Поскольку рекомендации и доказательная база по лечению антрациклин-таксан-капецитабин-резистентных пациенток, терапия которых иксабепилоном или эрибулином также была неудачной, в настоящее время отсутствуют, в данной модели было принято, что прогрессирование заболевания будет вести к назначению паллиативного лечения. Смерть пациентки является терминальным состоянием модели. Схема Марковских циклов приведена на рис. 1.

**Оценка затрат**

Согласно Генеральному тарифному соглашению территориального фонда обязательного медицинского страхования (ГТС ТФ ОМС) на 2017 г. [21] средняя стоимость лечения, которая в настоящей модели рассчитана исследователем самостоятельно, входит в стоимость госпитализации по страховому случаю. Стоимость применяемых ЛС в рамках одного 21-дневного цикла приведена в табл. 1 из расчета 65 549,12 руб. за 1 флакон иксабепилона 45 мг; 22 568,91 руб. за 1 флакон иксабепилона 15 мг; 28 400 руб. за 1 флакон

эрибулина мезилата 1 мг. При расчетах было учтено, что остатки ЛС при разведении флаконов должны уничтожаться в соответствии с процедурой, принятой для всех противоопухолевых ЛС.

Стоимость купирования НЯ была рассчитана на основании Приложения №4 ГТС ТФ ОМС [21] по сходным клинико-статистическим группам. В модели учитывались затраты только на медицинскую помощь по поводу НЯ 3–4-й степени. При расчете стоимости учитываются нозологии, включенные в ГТС ТФ ОМС. Стоимость лабораторных и инструментальных исследований в настоящей модели не учитывается, поскольку их перечень значительно варьирует в зависимости от исходных параметров пациентки и от переносимости терапии. Стоимость паллиативной терапии в модели не учитывали в связи со значительной вариабельностью ее составляющих. Прямые затраты, не связанные с медицинским обслуживанием, не учитывали. Непрямые затраты в модели не учитывали. Было предусмотрено ежегодное дисконтирование на 5%.

**Результаты Основной сценарий**

В горизонте моделирования 1,5 года суммарные затраты при лечении иксабепилоном были на 18,2% меньше, чем при лечении эрибулином, и составили 1 013 182 руб. в расчете на 1 пациентку. Различия в затратах обусловлены значительно меньшей стоимостью ЛС иксабепилон по сравнению с эрибулином (832 950 руб. и 1 153 040 руб. соответственно, разница 27,7%), затраты, направленные на купирование НЯ, были ниже при использовании эрибулина (рис. 2).

В качестве критериев эффективности рассматривали общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Анализ эффективности затрат по обоим показателям выявил превосходство стратегии применения иксабепилона. При рассмотрении в качестве критерия эффективности показателя общей выживаемости показатели CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность затрат на терапию одного пациента, для стратегий иксабепилона и эрибулина составили по возрастающей 1 187 322 руб. и 1 306 147 руб. соответственно. При этом соответствующий коэффициент ICER для стратегии монотерапии эрибулином составил 2 373 484 руб., что на 43% превышает порог готовности общества платить, равный 1 656 957 руб.

В случае рассмотрения медианы выживаемости без прогрессирования в качестве критерия эффективности разница в затратах составила 225 481 руб. в пользу иксабепилона, при этом данная стратегия показала более высокую эффективность (прирост выживаемости без прогрессирования при использовании иксабепилона по сравнению с эрибулином составил 0,74 мес). Таким образом, относительно данного показателя эффективности можно заключить, что применение в качестве терапии пациенток с местнораспространенным и метастатическим антрациклин-таксан-капецитабин-резистентным РМЖ иксабепилона является абсолютно экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

**Анализ чувствительности**

С целью проверки результатов анализа в условиях изменения входных параметров был выполнен анализ чувствительности путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость ЛС. Относительно показателя общей выживаемости стратегия применения ЛС иксабепилон оставалась менее эффективной, но при этом и менее затратной стратегией

Рис. 3. Анализ эластичности цены иксабепилона.

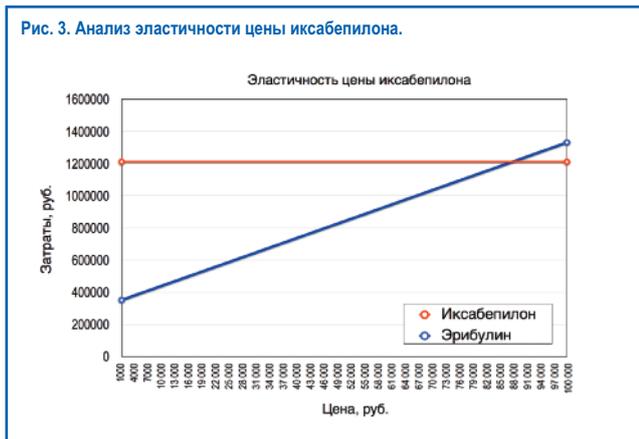


Рис. 4. Возможная экономия затрат бюджета при переходе от использования эрибулина на терапию иксабепилоном на 1 пациента в зависимости от стоимости иксабепилона.



при сравнении со стратегией терапии эрибулином. Относительно показателя выживаемость без прогрессирования стратегия применения ЛС иксабепилон оставалась более эффективной стратегией при меньших суммарных затратах. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

**Анализ влияния на бюджет**

Были рассчитаны суммарные затраты при применении ЛС иксабепилон и эрибулин в терапии больных с местнораспространенным и метастатическим РМЖ при неэффективности ранее проводимой терапии антрациклинами, таксанами и капецитабином. В расчет входили прямые затраты, связанные с применением стратегий сравнения. При расчете учитывалась эффективность каждой из стратегий. Разница в суммарных затратах определялась как экономия при применении той или иной стратегии. Также было рассчитано число пациентов, на которых можно было потратить сэкономленные средства.

В результате при сравнении со стратегией эрибулина использование ЛС иксабепилон является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа влияния на бюджет: использование стратегии иксабепилона вместо эрибулина у 100% пациентов позволяет сохранить значительные средства бюджета – до 225 480 995 руб. относительно эрибулина, при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно до 222 пациентов.

**Анализ эластичности цены**

С целью определения уровня цен на иксабепилон, при котором разница суммарных затрат при применении ЛС иксабепилон и эрибулин превышала бы 20% в пользу иксабепилона, был проведен анализ эластичности цены путем расчета суммарных прямых затрат при уровне цен в диапазоне с

шагом 3 тыс. руб. Расчет суммарных прямых затрат в зависимости от стоимости флаконов иксабепилона приведен на рис. 3.

Объем экономии бюджетных затрат при переходе от использования терапии эрибулином на терапию ЛС иксабепилона для 1 пациента приведен на рис. 4. Экономия затрат бюджета более 20% при переходе на стратегию применения иксабепилона достигается при цене иксабепилона 63 000 руб. за флакон 45 мг и 21 691,23 руб. за флакон 15 мг.

**Обсуждение**

В настоящей статье представлены обновленные данные клинико-экономического анализа использования иксабепилона (Икземпра®) в монотерапии при неэффективности предшествующей терапии антрациклинами, таксанами и капецитабином. Данный анализ произведен с учетом изменений данных о распространенности РМЖ, тарифов фонда ОМС, стоимости применяемых ЛС и, где применимо – обновленных данных по эффективности и безопасности сравниваемых стратегий лечения, опубликованных с момента проведения предыдущего анализа [22].

Оценивали две медицинские технологии – применение иксабепилона на 1-й день 21-дневного цикла и эрибулина в монотерапии (1 и 8-й дни 21-дневного цикла). В результате было показано, что в горизонте моделирования 1,5 года суммарные затраты при лечении иксабепилоном были на 18,2% меньше, чем при лечении эрибулином, и составили 1 013 182 руб. в расчете на 1 пациентку. Было показано, что стратегия применения иксабепилона является менее затратной (разница в затратах составила 225 481 руб. на 1 пациентку в пользу иксабепилона) и более эффективной по показателю выживаемости без прогрессирования (+0,74 мес). Стратегия лечения иксабепилоном также является более экономически целесообразной по показателю общей выживаемости. Выводы, полученные при моделировании основного сценария, были подтверждены в анализе чувствительности. Анализ влияния на бюджет показал, что использование ЛС иксабепилон по сравнению с эрибулином позволит сэкономить от 67 644 299 до 225 480 995 руб. относительно эрибулина в зависимости от охвата данной схемой лечения потенциальной популяции, при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно до 222 пациенток за 1 год при 100% переходе с эрибулина на иксабепилон. Анализ эластичности цены показал, что разница суммарных прямых затрат и экономия бюджета не менее 20% на стратегии применения ЛС иксабепилон и эрибулин достигается при цене иксабепилона 63 000 руб. за флакон 45 мг и 21 691,23 руб. за флакон 15 мг.

**Выводы**

1. Назначение иксабепилона в монотерапии является экономически обоснованной стратегией в сравнении с применением эрибулина в монотерапии при неэффективности предшествующей терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами. Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии.
2. Анализ эластичности цены показал, что равенство суммарных прямых затрат на стратегии применения ЛС иксабепилон и эрибулин достигается при цене иксабепилона 88 000 руб. за флакон 45 мг и 30 298,87 за флакон 15 мг, а различие суммарных затрат по сравнению со стратегией применения эрибулина, превышающее 20%, будет достигнуто при цене иксабепилона 63 000 руб. за флакон 45 мг и 21 691,23 руб. за флакон 15 мг.

**Ограничения исследования**

Данные об эффективности и безопасности терапии взяты из клинических исследований, в которых наряду с терапией исследуемым ЛС и ЛС сравнения пациентки получали наилучшее поддерживающее лечение, что отчасти отсутствует в стандартах терапии больных в РФ. Поддерживающая терапия в известной степени оказывает влияние на показатели общей выживаемости таких пациентов. При моделирова-

нии не учитывалась рекомендация по коррекции дозы или смены терапии при развитии НЯ. Не учитывались рекомендации по коррекции дозы у пациентов с патологиями печени и почек. В модели не учитывается стоимость купирования НЯ 1–2-й степени тяжести, а также некоторых НЯ 3–4-й

степени тяжести, не включенных в ГТС ТФ ОМС. В модели не учитывается стоимость паллиативной терапии, поскольку ее состав значительно варьирует в зависимости от объективного статуса и жалоб пациентов, а также доступности медицинской помощи.

## Литература/References

1. Zeichner SB, Ambros T, Zaravinos J et al. Defining the survival benchmark for breast cancer patients with systemic relapse. *Breast Cancer (Auckl)* 2015; 9: 9–17.
2. Zeichner SB, Hema S, Mani A et al. Survival of patients with de-novo metastatic breast cancer: analysis of data from a large breast cancer-specific private practice, a university-based cancer center and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 153 (3): 617–24.
3. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. АД.Каприна, ВВ.Старинского, ГВ.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2018. / *Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Pod red. AD.Kaprina, VV.Starinskogo, GV.Petrovoi. M.: MNIОI im. P.A.Gertsena – filial FGBU NMIRTs Minzdrava Rossii, 2016. [in Russian]
4. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2017; 3 (Спецвып. 2): 105–34. / *Stenina MB, Zbukova LG, Koroleva IA i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennye opukholi*. 2017; 3 (Spetsvyip. 2): 105–34. [in Russian]
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version II. 2017.
6. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. ФГБУ ЦЭККМП Минздрава России. М., 2016. / *Metodicheskie rekomendatsii po provedeniiu sravnitel'noi kliniko-ekonomicheskoi otsenki lekarstvennogo preparata*. FGBU TSEKКMP Minzdrava Rossii. M., 2016. [in Russian]
7. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. ФГБУ ЦЭККМП Минздрава России. М., 2016. / *Metodicheskie rekomendatsii po otsenke sravnitel'noi klinicheskoi effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo preparata*. FGBU TSEKКMP Minzdrava Rossii. M., 2016. [in Russian]
8. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ ЦЭККМП Минздрава России. М., 2016. / *Metodicheskie rekomendatsii po otsenke vliianiia na biudzhet v ramkakh realizatsii programmy gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi*. FGBU TSEKКMP Minzdrava Rossii. M., 2016. [in Russian]
9. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. №2323-р. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год». / *Rasporiazhenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 23 dekabria 2017 g. №2323-r. "Ob utverzhdanii perechnia zbitzenno neobkhdimyykh i vazbneisibikh lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia na 2018 god"*. [in Russian]
10. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914.
11. Колбин А.С., Курьлев А.А., Павлыш А.В. и др. Научный анализ исходов в онкологии. Особенности фармакоэкономической экспертизы. Мед. технологии. Оценка и выбор. 2012; 2 (8): 87–93. / *Kolbin AS, Kurylev AA, Pavlysh AV. i dr. Nauchnyi analiz iskhodov v onkologii. Osobennosti farmakoeconomicheskoi ekspertizy. Med. tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2012; 2 (8): 87–93. [in Russian]
12. Perez EA, Lerzo G, Pivot X et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007; 25 (23): 3407–14.
13. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number 22-065. Medical Review. October 11, 2007.
14. Pajk B, Cufjer T, Canney P et al. Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: findings from the EORTC 10001 randomized phase II trial. *Breast* 2008; 17 (2): 180–5.
15. Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K.A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2016; 22; 10: 25–36.
16. Vabdat LT, Garcia AA, Vogel C et al. Eribulin mesylate versus ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140: 341–51.
17. Манзюк Л.В., Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Эрибулин в лечении метастатического рака молочной железы. *Вопр. онкологии*. 2015; 2: 195–8. / *Manzyuk LV, Kovalenko EI, Artamonova EV. Eribulin v lechenii metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy. Vopr. onkologii*. 2015; 2: 195–8. [in Russian]
18. Aftimos P, Awada A. Survival benefit of eribulin mesylate in heavily pretreated metastatic breast cancer: what next? *Adv Ther* 2011; 28 (11): 973–85.
19. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под ред. А.С.Колбина, С.К.Зырянова, Д.Ю.Белюсова. М.: Издательство ОКИ, 2013. / *Osnovnye poniatia v otsenke meditsinskikh tekhnologii: metod. posobie*. Pod red. AS.Kolbina, SK.Zyrianova, DY.Belousova. M.: Izdatel'stvo OKI, 2013. [in Russian]
20. Park YH, Jung KH, Im SA et al. Phase III, multicenter, randomized trial of maintenance chemotherapy versus observation in patients with metastatic breast cancer after achieving disease control with six cycles of gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy: KCSG-BR07-02. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1732.
21. Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2018 год. URL: [spboms.ru/General'noe-tarifnoe-soglasenie-OMS-na-2018-god](http://spboms.ru/General'noe-tarifnoe-soglasenie-OMS-na-2018-god). URL: [spboms.ru](http://spboms.ru) [in Russian]
22. Колбин А.С., Мосикян А.А., Курьлев А.А. и др. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного средства иксабепилона (Икземпра) в монотерапии больных местно-распространенным и метастатическим раком молочной железы, резистентным к лечению антрациклинами, таксанами и капецитабином. *Современная Онкология*. 2017; 19 (1): 45–51 / *Kolbin AS, Mosikyan AA, Kurylev AA et al. Pharmaco-economic evaluation of the application of the drug ixabepilone (Ixemptra) in the treatment of patients with locally advanced and metastatic anthracycline-taxane-resistant breast cancer in monotherapy in capecitabine-resistant patients. Journal of Modern Oncology*. 2017; 19 (1): 45–51.

## Сведения об авторах

Колбин Алексей Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ «ВО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова»; проф. каф. фармакологии мед. фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: [alex.kolbin@mail.ru](mailto:alex.kolbin@mail.ru)

Мосикян Анна Альбертовна – мл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»

Балькина Юлия Ефимовна – канд. физ.-мат. наук, доц. фак-та прикладной математики процессов управления ФГБОУ ВО СПбГУ

Проскурин Максим Александрович – специалист фак-та прикладной математики процессов управления ФГБОУ ВО СПбГУ

# Универсальное оружие иммунотерапии



## Universal weapon of immunotherapy

**В** Москве состоялась Международная междисциплинарная конференция RUSSCO «Немелкоклеточный рак легкого», в рамках которой компания «Рош» организовала симпозиум «Универсальное оружие иммунотерапии».

Мероприятие было посвящено регистрации иммунологического препарата Тецентрик® (атезолизумаб) – первого в России ингибитора PD-L1 – для терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого после предшествующей химиотерапии. Симпозиум «Рош» собрал специалистов в области медицины и здравоохранения и журналистов, которые узнали о преимуществах применения препарата Тецентрик® для лечения пациентов с раком легкого (регистрация в Российской Федерации соответствующего нового показания состоялась 18 января 2018 г.).

Открыл симпозиум Константин Лактионов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением клинических биотехнологий, заместитель директора по лечебной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. Эксперт обратил внимание аудитории на этапы развития лечения рака легкого, каждый из которых знаменовал качественный прорыв в терапии злокачественных опухолей: использование хирургии с середины XIX в., лучевой терапии – с 1903 г., химиотерапии – с 1949 г., появление таргетной терапии – в конце XX в. и, наконец, иммунотерапии – в 2014 г. «Период между таргетной терапией и появлением иммунотерапии составил всего 16 лет, тогда как между предыдущими этапами он составлял 45–50 лет. Сейчас мы стоим на пороге интенсификации наших возможностей, улучшения результатов лечения. Главное – не останавливаться, двигаться вперед», – добавил К.Лактионов.

Эксперты поделились статистикой: ежегодно в России 60 тыс. людей заболевают раком легкого, в год 51 тыс. россиян умирают от этого тяжелого заболевания<sup>1</sup>. Прогноз в первую очередь зависит от стадии. При местно-распространенном раке легкого только 29% пациентов живут не более 5 лет, при метастатическом – лишь 5%<sup>2</sup>. Дело в том, что до недавнего времени возможности лечения были ограничены. Несмотря на разгар эры таргетной терапии, в подавляющем большинстве случаев пациенты продолжают получать первой стандартную химиотерапию, которая имеет крайне ограниченную эффективность.

В первом докладе «Искусство войны в онкологии» Евгений Имянитов, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биологии опухолевого роста в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России в Санкт-Петербурге, упомянул об успехах иммуно-

онкологии и обозначил одну из ключевых задач борьбы против рака – активировать собственную иммунную систему организма для уничтожения опухолевых клеток. Эксперт отметил: «Тецентрик® – первый в своем классе препарат, который воздействует непосредственно на лиганд PD-L1. Благодаря этому Тецентрик® действует на двух этапах: в лимфатических узлах, усиливая активацию Т-клеток, и в микроокружении опухоли, повторно активируя подавленные Т-клетки. При этом Тецентрик® не взаимодействует с лигандом PD-L2, что минимизирует аутоиммунные реакции в нормальной ткани».

Благодаря выступлению Алексея Смолина, кандидата медицинских наук, начальника радиологического центра, главного радиолога ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко» Минобороны России, слушатели узнали больше о вариантах терапии немелкоклеточного рака легкого. В своем докладе «Битва против рака: шаг в будущее» эксперт отметил эффективность Тецентрика вне зависимости от гистологического типа рака легкого: препарат увеличивал общую выживаемость у пациентов и с плоскоклеточным, и с неплюскоклеточным раком легкого в сравнении со стандартной химиотерапией. Кроме того, спикер отметил результаты подгруппового анализа пациентов с метастазами в головном мозге: «Медиана общей выживаемости пациентов, которые получали Тецентрик®, составила 20,1 мес, что значительно выше, чем при использовании стандартной химиотерапии. При этом риск смерти снижился на 46%, а выживаемость без прогрессирования – на 29%».

Во время симпозиума у участников была возможность задать вопросы выступающим с помощью специальной онлайн-платформы, которая также использовалась для голосования и обмена мнениями по важным вопросам инновационной терапии. Интерактивный формат мероприятия способствовал продуктивной коммуникации выступающих экспертов и слушателей. Тецентрик® – первый PD-L1-ингибитор, одобренный в России для лечения местно-распространенного или метастатического уротелиального рака при невозможности лечения цисплатином и местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого после предшествующей химиотерапии. Целенаправленное воздействие препарата комплексно стимулирует противоопухолевый иммунный ответ, помогая восстановить активность подавленных Т-клеток и усиливая активацию новых иммунных клеток в лимфатических узлах. В результате с болезнью борется собственная иммунная система организма. Для назначения Тецентрика нет необходимости в определении экспрессии PD-L1. Препарат отличается простой и удобной для врача и пациента схемой введения: фиксированная доза по 1200 мг вводится внутривенно 1 раз в 3 нед.

<sup>1</sup>Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017.

<sup>2</sup>SEER Cancer Stat Fact Sheets; данные Программы Национального института рака США по надзору, эпидемиологии и результатам лечения.

Москва, 23 января 2018 г.



## В России зарегистрировано новое показание к применению препарата Перьета® (пертузумаб) в адъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы

### New indication for Perjeta® (pertuzumab) application in adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer is registered in Russia

Компания ЗАО «Рош-Москва» сообщает о регистрации нового показания к применению препарата Перьета (пертузумаб) в адъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ). Решение о регистрации основано на результатах исследования III фазы пертузумаба в комбинации с трастузумабом и химиотерапией у пациенток с HER2-положительным подтипом РМЖ в адъювантном режиме (APHINITY), которое показало достоверно более высокую эффективность адъювантной терапии с применением двойной HER2-блокады по сравнению с трастузумабом. Адъювантная терапия с применением Перьеты в комбинации с трастузумабом и химиотерапией позволяет больным с агрессивным подтипом раннего РМЖ увеличить шансы на полное излечение.

В ряде клинических исследований применения трастузумаба у пациенток с ранним HER2-положительным РМЖ было показано, что, несмотря на послеоперационную терапию трастузумабом в течение 1 года, около 30% пациенток рецидивируют в ближайшие 3–5 лет. При анализе данной группы пациенток было сделано заключение, что рецидив заболевания чаще всего случается у больных с метастазами в лимфатические узлы, а также у пациенток с HER2-положительным гормон-отрицательным вариантом опухоли. Такие пациентки относятся к группе высокого риска рецидива заболевания. В подгрупповом анализе исследования APHINITY было показано, что именно пациентки высокого риска рецидивирования имели большие клинические преимущества от адъювантной терапии с применением Перьеты в комбинации с трастузумабом и химиотерапией по сравнению со стандартной терапией и снижение относительного риска рецидива до 24%.

«Успех, достигнутый в исследовании APHINITY, является важным дополнением к уже накопленной доказательной базе по применению препарата Перьета на разных стадиях заболевания, а также еще одним шагом к возможности излечения пациенток с HER2-положительным РМЖ», – говорит Наталья Денисова, медицинский директор компании ЗАО «Рош-Москва».

Показание к применению препарата Перьета в адъювантной терапии также одобрено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration – FDA) в США и ожидается к регистрации в Европе и других странах.

#### О HER2-положительном РМЖ

HER2-положительный РМЖ – это агрессивная форма данного заболевания, выявляемая примерно у каждой 5-й из пациенток [1] и ассоциирующаяся с плохим прогнозом при отсутствии терапии [2]. Несмотря на достижения в лечении HER2-положительного раннего РМЖ, среди пациенток, получавших трастузумаб и химиотерапию, примерно у каждой 3-й рано или поздно может возникнуть рецидив [3, 4]. Для улучшения результатов лечения этого агрессивного заболевания необходимы варианты лечения. Лечение РМЖ, принятое на ранних стадиях, пока отсутствует метастазиро-

вание опухоли, может повысить шансы на то, что заболевание не вернется и не перейдет в неизлечимую стадию [5]. Адъювантная терапия назначается после операции с целью уничтожить все оставшиеся злокачественные клетки и снизить риск рецидива [5].

#### О препарате Перьета (пертузумаб)

Перьета – это препарат, таргетно (целенаправленно) воздействующий на рецептор HER2, который находится на внешней поверхности многих нормальных клеток. При HER2-положительных злокачественных заболеваниях количество этих рецепторов на поверхности клетки резко увеличивается [6, 7]. Перьета предотвращает образование пар (димеризацию) между рецептором HER2 и другими рецепторами семейства HER (EGFR/HER1, HER3 и HER4), находящимися на поверхности клетки.

Связывание Перьеты с рецептором HER2 может также маркировать опухолевые клетки для иммунной системы и тем самым способствовать их последующему уничтожению. Механизмы действия препаратов Перьета (пертузумаб) и трастузумаб дополняют друг друга, так как оба препарата связываются с разными участками рецептора HER2, что обеспечивает более полную блокаду HER-опосредованных сигнальных путей и приводит к более выраженному противоопухолевому эффекту [8, 9].

#### О компании «Рош»

Компания «Рош» входит в число ведущих компаний мира в области фармацевтики и диагностики, являясь самым крупным производителем биотехнологических лекарственных препаратов для лечения онкологических, офтальмологических и аутоиммунных заболеваний, тяжелых вирусных инфекций и нарушений центральной нервной системы. Компания «Рош» является лидером в области диагностики *in vitro* и гистологической диагностики онкологических заболеваний, а также пионером в области самоконтроля сахарного диабета. Объединение фармацевтического и диагностического подразделений позволяет «Рош» быть лидером в области персонализированной медицины – стратегии, направленной на разработку эффективных медицинских решений для пациентов, с учетом индивидуальных особенностей каждого.

Компания была основана в 1896 г. и на протяжении 120 лет производит современные диагностические средства и инновационные лекарственные препараты для профилактики, диагностики и лечения серьезных заболеваний, делая значительный вклад в развитие мирового здравоохранения. 29 препаратов «Рош», в том числе жизненно важные антибиотики, противомаларийные и противоопухолевые препараты, включены в Перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения. 8 лет подряд компания «Рош» признается лидером в сфере фармацевтики, биотехнологий и медико-биологических наук по показателям устойчивости индекса Доу-Джонса. Группа компаний «Рош» (штаб-квартира в Базеле, Швейцария) имеет представительства более чем в 100 странах ми-

ра, в которых, по данным 2016 г., работают более 94 тыс. человек. Инвестиции компании в исследования и разработки составляют 9,9 млрд швейцарских франков, объем продаж – 50,6 млрд швейцарских франков. Компании «Рош» пол-

ностью принадлежит компания Genentech, США и контрольный пакет акций компании Chugai Pharmaceutical, Япония. Дополнительную информацию о компании «Рош» в России можно получить на сайте [www.roche.ru](http://www.roche.ru)

#### Литература/References

1. Wolff A et al. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31 (31): 3997–4013.
2. Slamon DJ et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–82.
3. Jackisch C et al. San Antonio Breast Cancer Symposium 2015; Abstract PD5-01
4. Slamon D et al. San Antonio Breast Cancer Symposium 2015; Abstract S5-04.
5. Scharl A et al. *Geburtshilfe Frauenbeilkd* 2015; 75 (7): 683–91.
6. Lewis Phillips G et al. Targeting HER2positive breast cancer with trastuzumab DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008; 68: 9280–90.
7. Iqbal N, Iqbal N. *Mol Biol Int* 2014; DOI:10.1155/2014/852748.
8. Franklin M et al. *Cancer Cell* 2004; 5 (4): 317–28.
9. Baselga J, Swain S. *Nat Rev Cancer* 2009; 9 (7): 463–75.