

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

Современная Онкология

2020

Том 22, №3

Тема номера: Клиническая онкология

Journal of Modern Oncology

2020

Vol. 22, No. 3

CONSILIUM
MEDICUM

Современная Онкология

modernonco.orscience.ru

Том 22, №3, 2020

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

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

Журнал включен в базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», международный каталог Worldcat, Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ).

Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования, Scopus.

Главный редактор

Поддубная

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

Ответственные секретари

Огнерубов

Николай Алексеевич,
д.м.н., профессор,
Тамбовский
государственный
университет
им. Г.Р. Державина,
Тамбов, Россия

Подвизников

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

Редакционная коллегия

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

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

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

Дворниченко Виктория Владимировна, д.м.н., профессор,
Иркутская медицинская академия последипломного
образования – филиал Российской медицинской академии
непрерывного профессионального образования, Областной
онкологический диспансер, Иркутск, Россия

Жордания Кирилл Иосифович, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина, Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия

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

Лазарев Александр Федорович, д.м.н., профессор, Алтайский
государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

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

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

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

Редакционный совет

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

Гарин Август Михайлович, д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Давыдов Михаил Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор,
Ассоциация онкологов России, Москва, Россия

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

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

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН,
д.м.н., профессор, Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия

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

Ван де Вельде Корнелис, профессор, Университетский
медицинский центр, Лейден, Нидерланды

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

Диль Волкер, профессор, Университет Кельна, Кельн, Германия

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена,
Мюнхен, Германия

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

Лломбарт Антонио, профессор, Онкологическая клиника
больницы Арнау де Виланова, Валенсия, Испания

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь,
Кельн, Германия

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964.

Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 5 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены
с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: hmpmp.ru
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением
редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов.

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

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

Все права защищены. 2020 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocor.ru

Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева

u.zholudeva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

n.timakova@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

s.ogneva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Светлана Каргина

s.kargina@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 330)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: hmpmp.ru

E-mail: or@hmpmp.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Исполнительный директор:

Эвелина Батова

Научный редактор:

Маргарита Капелович

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Ольга Мелентьева

Дизайн и верстка:

Лариса Капырина

Типография:

ООО «Тверской Печатный Двор»

170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



Journal of Modern Oncology

modernonco.orscience.ru

Vol. 22, No. 3, 2020

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

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

Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Library Catalog Worldcat, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), CyberLeninka Electronic Library, and Directory of Open Access Journals (DOAJ).

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI) and Scopus.

Editor-in-Chief

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

Executive secretaries

Nikolai A. Ognerubov,
M.D., Ph.D., Professor,
Derzhavin Tambov State
University, Tambov, Russia

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

Editorial Board

Ivan S. Stildi, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Member of the Russian Academy of Sciences, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

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

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

Victoria V. Dvornichenko, M.D., Ph.D., Professor, Irkutsk Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia

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

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

Alexander F. Lazarev, M.D., Ph.D., Professor, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

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

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

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

Editorial Council

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

August M. Garin, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Mikhail I. Davydov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Association of Oncologists, Moscow, Russia

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

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

Nikolay E. Kushlinskii, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

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

Cornelis Van de Velde, M.D., Ph.D., Professor, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

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

Volker Diehl, M.D., Professor, German Hodgkin Study Group, University of Cologne, Cologne, Germany

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

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

Antonio Llombart, M.D., Professor, Department of Medical Oncology, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Spain

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

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

Registration number: ПИ №ФЦ77-63964.

Publication frequency: 4 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 5000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 45140.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article. Information for authors at hmpmp.ru. The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

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

All rights reserved. 2020.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106

127055, Moscow, Russia

City: omnidocor.ru

Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Zholudeva
u.zholudeva@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
n.timakova@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva
s.ogneva@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Svetlana Kargina
s.kargina@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 330)

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address: 31b4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

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

Website: hmpmp.ru
E-mail: or@hmpmp.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Chief Executive:
Evelina Batova

Science Editor:
Margarita Kapelovich

Literary editors-proofreaders:
Marina Vitvitskaya, Olga Melenteva
Design and layout: Larisa Kapyrina

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



Клинические рекомендации

Лимфома из клеток мантии

Клинические рекомендации

В.И. Воробьев¹, Г.С. Тумян^{2,3}, Н.А. Фалалеева⁴, В.В. Птушкин¹, Е.А. Османов^{3,5}, И.В. Поддубная², В.В. Байков⁶, А.М. Ковригина^{7,8}, А.А. Невольских⁴, С.А. Иванов⁴, Ж.В. Хайлова⁴, Т.Г. Геворкян³

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

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

⁴Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁷Академия постдипломного образования ФМБА России, Москва, Россия;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Ключевые слова: лимфома из клеток мантии, клинические рекомендации.

Для цитирования: Лимфома из клеток мантии. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 6–23. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200377

Guidelines

Mantle cell lymphoma

Clinical recommendations

Vladimir I. Vorob'ev¹, Gaiane S. Tumian^{2,3}, Natalia A. Falaleeva⁴, Vadim V. Ptushkin¹, Evgenii A. Osmanov^{3,5}, Irina V. Poddubnaya², Vadim V. Baikov⁶, Alla M. Kovrigina^{7,8}, Aleksei A. Nevol'skikh⁴, Sergei A. Ivanov⁴, Zhanna V. Khailova⁴, Tigran G. Gevorkian³

¹Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁴Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁶Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁷Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia;

⁸National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

Key words: mantle cell lymphoma, clinical guidelines.

For citation: Mantle cell lymphoma. Clinical recommendations. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 6–23. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200377

Международная классификация болезней 10-го пересмотра: C83.1

Год утверждения (частота пересмотра): 2020

ID: KP136/1

Профессиональные ассоциации:

- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество»
- Региональная общественная организация «Общество онкогематологов»

Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России

Оглавление

Список сокращений

Термины и определения

1. Краткая информация

2. Диагностика

3. Лечение

4. Реабилитация

5. Профилактика

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
Критерии оценки качества медицинской помощи
Литература
Приложение А1. Состав рабочей группы
Приложение А2. Методология разработки клинических

рекомендаций
Приложение А3. Связанные документы
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
Приложение В. Информация для пациентов
Приложение Г. Клиническая оценка общего состояния пациента

Список сокращений

MIPi (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index) – международный прогностический индекс лимфомы из клеток мантии
R-поддержка – поддерживающая терапия ритуксимабом*
АллоТКМ – аллогенная трансплантация костного мозга
АутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
БСВ – бессобытийная выживаемость
В/в – внутривенно
ИФТ – иммунофенотипирование

КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛКМ – лимфома из клеток мантии
ЛУ – лимфатический узел
ОВ – общая выживаемость
П/к – подкожно
ПР – полная ремиссия
ПХТ – полихимиотерапия
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
УДД – уровень достоверности доказательства

УЗИ – ультразвуковое исследование
УУР – уровень убедительности рекомендаций
ЦНС – центральная нервная система
ЧР – частичная ремиссия
* – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

ECOG – оценка общего состояния пациента по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) – см. Приложение Г1.

В-симптомы – неспецифические симптомы опухолевой интоксикации, включающие лихорадку выше 38°C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудение на 10% массы тела за последние 6 мес.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200378>

1. Краткая информация

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лимфома из клеток мантии – ЛКМ (синоним: мантийно-клеточная лимфома) – это зрелоклеточная В-клеточная лимфома из мелких и среднего размера лимфоидных клеток с неправильным контуром ядер. В более чем 95% случаев выявляется транслокация t(11;14) с участием гена *CCND1*. Большинство случаев ЛКМ характеризует агрессивное течение, но описаны и индолентные варианты [1].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Главным (первичным) онкогенным событием в патогенезе ЛКМ считается транслокация t(11;14) (q13;q32). Ген *CCND1*, находящийся в локусе 13 длинного плеча хромосомы 11, переносится в область энхансера конституционально гиперэкспрессированных в В-лимфоцитах генов IgVH [2, 3]. В результате развивается гиперэкспрессия белка-регулятора клеточного цикла циклина D1. Установление факта избыточной экспрессии циклина D1 является одним из основных иммунологических маркеров ЛКМ. Анализ точек разрыва в 11q13 и 14q32 показал, что транслокация происходит во время первичной перестройки генов иммуноглобулинов в костномозговой клетке-предшественнице В-лимфоцита между одним из D- и J-сегментов генов иммуноглобулинов. Около 50% перестроек в 11q13 происходят в регионе, обозначенном как главный кластер транслокации. Оптимальным способом определения t(11;14) (q13;q32) является флуоресцентная гибридизация in situ (FISH): частота выявления транслокации этим методом при ЛКМ достигает 99% [4]. Партнером для гена, кодирующего циклин D1, могут стать и локусы легких цепей иммуноглобулинов: t(2;11) (p11;q13) и t(11;22) (q13;q11). Вариантные транслокации встречаются менее чем в 1% случаев ЛКМ. Циклин D1 в комплексе с циклинзависимыми киназами 4 и 6 (CDK4/6) является регулятором перехода клеток из G1 в S-фазу клеточного цикла. Активный комплекс циклин D1/CDK4(6) фосфорилирует ретинобластомный протеин, белок-блокатор транскрипционного фактора E2F. Комплекс циклин D1/CDK4 имеет и киназа-независимые функции, связываясь, в частности, с белком-блокатором клеточного цикла p27kip, который, в свою очередь, титрует из ядра комплекс циклина E/CDK2. Это дополнительно способствует ускоре-

нию клеточного цикла. При ЛКМ циклинзависимые киназы CDK4 и CDK6, необходимые для реализации циклина D1a, часто гиперэкспрессированы. В случае CDK4 это достигается за счет амплификации гена CDK4, а в случае CDK6 отмечается снижение экспрессии микроРНК-29. Это ведет к стабилизации транскрипта CDK6 и способствует гиперэкспрессии белка, что ассоциируется с более короткой выживаемостью пациентов. В цитоплазме циклин D1 полиубиквитинируется через E3 лигазу SKP1-Cul1-F (SCF, FBX4-αB Crystallin) и деградируется через протеасому. Мутации T268A и мутации в E3 убиквитино-лигазном комплексе увеличивают ядерную экспрессию циклина D1. Несмотря на отсутствие описаний таких мутаций при ЛКМ, PI3K/Akt-зависимое ингибирование GSK3β имеет схожий эффект и создает вклад в дисрегуляцию циклина D1 при ЛКМ [5].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЛКМ составляет около 3–10% всех вновь диагностированных случаев неходжкинских лимфом [6]. В Западной Европе, Скандинавии и США ее частота варьирует от 0,5 до 0,7 на 100 тыс. населения, причем у людей старше 65 лет заболеваемость возрастает до 3,9 на 100 тыс. Болеют преимущественно мужчины старше 60 лет (медиана возраста 65–75 лет, мужчины : женщины >2:1). В США ежегодно заболевают от 5 тыс. до 6 тыс. человек, что косвенным образом свидетельствует о том, что в Российской Федерации ежегодно должно выявляться не менее 2500 новых случаев.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

C83.1 – лимфома клеток мантии.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЛКМ может классифицироваться по стадиям и по группам прогноза.

Существует условное разделение в зависимости от вариантов течения ЛКМ: агрессивное и индолентное. Для опухо-

Таблица 1. Стадирование ЛКМ по Ann Arbor Table 1. The Ann Arbor staging for mantle cell lymphomas (MCL)	
Стадия I	Вовлечение одной группы ЛУ – I или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани – I E
Стадия II	Вовлечение ≥ 2 групп ЛУ по одну сторону диафрагмы – II или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани с вовлечением ≥ 1 группы ЛУ по ту же сторону диафрагмы – II E
Стадия III	Вовлечение групп ЛУ по обе стороны диафрагмы с/без локализованного поражения экстралимфатического органа или ткани – III E, селезенки – III S или того и другого – III S + E
Стадия IV	Диффузное или диссеминированное поражение экстралимфатического органа или ткани с/без вовлечения ЛУ
Примечание. ЛУ – лимфатический узел.	

ли с индолентным течением характерны наличие лимфатического лейкоцитоза в крови, спленомегалия в отсутствие лимфаденопатии, невысокая опухолевая нагрузка, низкий уровень пролиферативной активности (Ki67<10%). Указанное разделение имеет значение при планировании программы лечения.

Стадирование

Для стадирования ЛКМ используется модифицированная классификация по стадиям Ann Arbor (табл. 1), как при лимфоме Ходжкина и большинстве других лимфопротиферативных заболеваний [1, 2].

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200379>

2. Диагностика

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии со шкалами оценки *уровней достоверности доказательств* – УДД и *уровней убедительности рекомендаций* – УУР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Критерии установления диагноза: диагноз ЛКМ устанавливается на основании патолого-анатомического исследования биопсийного или операционного материала с применением иммуногистохимических методов.

2.1. Жалобы и анамнез

• Всем пациентам с подозрением на ЛКМ, а также всем пациентам с верифицированной ЛКМ при каждом приеме **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при заболевании органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для установления факторов, которые могут оказать влияние на определение лечебной тактики пациента [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарий. При сборе анамнеза заболевания и семейного анамнеза выяснять следующее: установление предшествующих развитию заболевания факторов – бактериальная или вирусная инфекция, стресс, сопутствующее заболевание, пересадка органов в анамнезе; семейный анамнез – болезни системы кроветворения у кровных родственников.

2.2. Физикальное обследование

• Всем пациентам с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуются** выполнение визуального осмотра терапевтической, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической, определение общего состояния по шкале ECOG (см. при-

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В 90% случаев диагноз устанавливается в III или IV стадии с присутствием лимфаденопатии, гепатоспленомегалии и поражения костного мозга [7, 8].

Часто имеются В-симптомы – лихорадка (гипертермия), ночные поты, потеря массы тела более 10% за последние полгода. Спленомегалия наблюдается более чем у 50% пациентов. Часто выявляется лейкоцитоз с наличием клеток ЛКМ в крови. Наиболее распространенной экстранодальной локализацией при ЛКМ является поражение желудочно-кишечного тракта: лимфоматозные полипы толстой кишки или желудка. Следует помнить, что даже при отсутствии явных полипов или видимых изменений слизистой оболочки при гистологическом исследовании биоптатов могут выявляться участки опухолевой инфильтрации. Может наблюдаться также поражение мочеполовой системы, легких и мягких тканей, в том числе мягких тканей головы и шеи, периорбитальных тканей глаза. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) редко диагностируется в дебюте и может развиваться у пациентов с ЛКМ в рецидиве или прогрессировании заболевания. Также у небольшой части пациентов, особенно с бластоидным вариантом ЛКМ, встречаются изолированные ЦНС-рецидивы после первоначально успешного лечения. Частота возникновения ЦНС-рецидивов увеличилась в последнее время в связи с появлением более эффективной системной терапии и увеличением продолжительности жизни пациентов с ЛКМ [9–11].

ложение Г), а также осмотр миндалин и полости рта для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента по органам и системам [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарий. Следует обращать внимание на такие факторы: гипертермия, снижение массы тела и симптомы интоксикации, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия, патология молочных желез, сердца, вен нижних конечностей, врожденные аномалии.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

• У всех пациентов с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 мес терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив/прогрессирование, перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** выполнить развернутый общий (клинический) анализ крови для верификации диагноза, уточнения активности заболевания, оценки состояния пациента и выработки адекватной терапевтической тактики [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарий. Объем исследования включает в себя дифференциальный подсчет клеток крови с использованием автоматического анализатора; обязательны оптический подсчет количества тромбоцитов (по Фонию), исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов по мазку; скорости оседания эритроцитов.

• У всех пациентов с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 мес терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив/прогрессирование **рекомендуется** выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического для оценки функционального состояния внутренних органов и выявления сопутствующей патологии [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарий. Включает обязательное определение следующих параметров: лактатдегидрогеназа (ЛДГ), мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, аль-

бумин, общий и прямой билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, натрий, калий, хлориды, общий кальций.

- У всех пациентов с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 мес терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив/прогрессирование **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа мочи для выявления сопутствующей патологии и выработки адекватной терапевтической тактики [2–5].

УУР С (УДД 5).

- У всех пациентов с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 мес терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив/прогрессирование **рекомендуется** выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) для оценки функционального состояния тромбоцитов и свертывающей системы [2, 3].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Коагулограмма должна включать определение следующих параметров: протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, фибринозное время.

- Всем пациентам с ЛКМ перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** молекулярно-биологическое исследование крови на ВИЧ-1 для уточнения необходимости проведения антиретровирусной терапии [2].

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам с ЛКМ перед проведением терапии 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** выполнение развернутого вирусологического обследования для выявления маркеров вируса гепатита В с целью уточнения риска и, в случае необходимости, профилактики реактивации вирусного гепатита, которое должно включать:
 - определение антигена вируса гепатита В в крови;
 - определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В в крови;
 - определение антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В в крови;
 - определение ДНК вируса гепатита В в крови методом полимеразной цепной реакции, качественное исследование (только при положительных тестах HBsAg и/или HBcAg) [2].

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам с ЛКМ перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** выполнить определение Core-антигена вируса гепатита С в крови с целью уточнения риска и, в случае необходимости, профилактики реактивации вирусного гепатита [2].

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам с ЛКМ перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуются** определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы резус (резус-фактора), определение фенотипа антигенов эритроцитов для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [2].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с ЛКМ перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии при клинических или лабораторных признаках гемолиза **рекомендуется** выполнение прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) для уточнения причины гемолиза [2].

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам с ЛКМ с лимфоцитозом в общем анализе крови или в миелограмме (независимо от числа лейкоцитов) **рекомендуется** исследование биологического материала (периферической крови или костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии для уточнения распространенности заболевания и определения стратегии лечения [3–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Выполнение иммунофенотипирования (ИФТ) обязательно при наличии лимфоцитоза в общем анализе крови (независимо от числа лейкоцитов) или в миелограмме, а также при преобладании лимфоидных клеток, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях. Выполнение ИФТ позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента.

Выполнение ИФТ клеток костного мозга позволяет выявить поражение даже в случае отсутствия убедительных признаков морфологического поражения по данным миелограммы. Минимальная ИФТ-панель должна включать CD3, CD19, CD20, CD10, CD5, CD23, Ig-κ, Ig-λ. Дополнительно при возможности полезно оценить CD200. Экспрессию циклина D1 можно изучить только при иммуногистохимическом анализе трепанобиоптата костного мозга.

Материалом для ИФТ могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, ЛУ и т.д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигльной пункции ЛУ.

- Пациентам с ЛКМ при первичном обследовании и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнить получение гистологического препарата костного мозга, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для оценки объема поражения костного мозга и состояния остальных ростков кроветворения [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Исследование пунктата костного мозга (стерильного или др.) не заменяет патолого-анатомическое исследование трепанобиоптата. Отсутствие морфологических признаков поражения костного мозга не исключает наличие минимального поражения костного мозга, что выявляется с помощью метода полимеразной цепной реакции.

- Пациентам с ЛКМ при бластоидном варианте ± гиперлейкоцитоз, общемозговая симптоматика при первичном обследовании **рекомендуются** выполнение спинномозговой пункции, цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости и/или исследование биологического материала (спинномозговой жидкости) методом проточной цитофлуориметрии для исключения нейрорлейкемии [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Профилактическое введение лекарственных препаратов в спинномозговой канал – на усмотрение лечащего врача.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с ЛКМ для подтверждения диагноза перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** обязательное выполнение биопсии ЛУ или другого очага поражения [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Диагноз лимфомы устанавливают только на основании морфологического исследования биоптата. Морфологическое исследование проводится с помощью гистологического и иммуногистохимического методов. В части случаев необходимо проведение цитологического, молекулярно-биологических и генетических тестов. Одно цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков ЛУ или других опухолевых очагов не является достаточным основанием для нозологической верификации лимфом. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах) объектом исследования может быть тканевой материал, полученный с помощью «тисцетной» (core) биопсии.

- Пациентам с ЛКМ при наличии клинических признаков опухолевого поражения головного мозга (очаговая симптоматика, общемозговая симптоматика) **рекомендуется** перед спинномозговой пункцией выполнить магнитно-

резонансную томографию головного мозга с контрастированием для выявления или исключения опухолевого поражения головного мозга [2–5].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с ЛКМ при первичном обследовании **рекомендуется** выполнение колоноскопии с обязательными биопсиями слизистой оболочки толстой кишки, даже при отсутствии визуальных признаков вовлечения органа («слепые» биопсии), для исключения опухолевого поражения толстой кишки [2–5].

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам с ЛКМ перед началом терапии 1-й или последующих линий **рекомендуется** выполнение электрокардиографии для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы [2, 3].

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам с ЛКМ перед началом терапии, после ее завершения, а также при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение компьютерной томографии (КТ) шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии или оценки противоопухолевого эффекта, если исследование выполнено в динамике [2–5].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с ЛКМ перед началом терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии (если имелось поражение ЛУ области средостения и/или легочной ткани), а также при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания, при наличии противопоказаний к КТ **рекомендуется** выполнить рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии [2–5].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с ЛКМ перед началом терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии (если имелось поражение ЛУ области средостения и/или легочной ткани), а также при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания, при наличии противопоказаний к КТ **рекомендуется** выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) ЛУ и внутренних органов для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. При УЗИ необходимо оценить периферические ЛУ, внутрибрюшные, забрюшинные узлы, органы брюшной полости и малого таза.

- Пациентам с ЛКМ при оценке ремиссии **рекомендуется** выполнение позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) всего тела с туморотропными радиофармпрепаратами (18F-фтордезоксиглюкозой) при сохранении остаточных образований после завершения высокодозной терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) с целью решения вопроса о проведении лучевой терапии [6, 12, 13].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Роль ПЭТ недостаточно определена из-за большой вероятности получения ложноотрицательных результатов у пациентов с ЛКМ. Это связано с тем, что уровень пролиферативной активности опухолевых клеток в значительной части случаев близок к нормальному и повышенного накопления радиофармпрепарата не происходит. Исходная чувствительность метода достигает только 67%, особенно много ложноотрицательных результатов при вовлечении желудочно-кишечного тракта.

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с ЛКМ для подтверждения диагноза перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** обязательное выполнение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала ЛУ или другого очага поражения с применением иммуногистохимических методов [2–5, 14].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Обязательно определение экспрессии следующих антигенов: CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, BCL6, BCL2, CyclinD1 и Ki67. При возможности необходимо также определить SOX11, TP53 и LEF1 (для выделения индолентных и агрессивных форм и дифференциальной диагностики хронического лимфолейкоза соответственно).

- Пациентам с ЛКМ перед проведением 1-й и последующих линий противоопухолевой терапии **рекомендуется** осмотр (консультация) врачей – кардиолога, эндокринолога, невролога, инфекциониста и других специалистов в зависимости от сопутствующей патологии [2].

УУР С (УДД 5).

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200380>

3. Лечение

Следует учитывать, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

Основу современного лечения ЛКМ составляет иммунохимиотерапия с последующей консолидацией и/или поддерживающей терапией (табл. 2) [3–5].

Особенностью заболевания является рецидивирующее течение, несмотря на разные режимы терапии. Применение (R)СНОР-подобных курсов эффективно только в достижении общего ответа: полные ремиссии (ПР) достигаются в 1/3 случаев, а медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) составляет 16–20 мес [7–9].

Основными тенденциями в терапии ЛКМ за последние десятилетия являются:

- 1) интенсификация индукционной терапии высокими дозами цитарабина* (3 курса по 12 г/м² на курс) для пациентов моложе 60 лет [10];
- 2) широкое распространение аутоТГСК в качестве консолидации 1-й ремиссии у пациентов моложе 60–65 лет [11, 15, 16];
- 3) применение комбинаций средних доз цитарабина* с бендамустином*, препаратами соединениями платины [17, 18];
- 4) постепенное исключение из протоколов интенсивной терапии высоких доз метотрексата*, в первую очередь из-

за отсутствия убедительных данных о его эффективности и высокой токсичности у пациентов старшей возрастной группы [19];

5) замена «винкристина» на бортезомиб* в СНОР-подобном режиме для пациентов старше 60–65 лет [20];

6) использование поддерживающей терапии моноклональными антителами после аутоТГСК и среднедозной индукционной терапии (R-СНОР) [21, 22];

7) внедрение ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ATX-группа – ингибиторы протеинкиназ) и иммуномодуляторов (ATX-группа – прочие иммунодепрессанты) в клиническую практику [23, 24].

Основываясь на результатах разных исследований, использование моноклональных антител, высокодозной индукционной терапии и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток (аутоТГСК) превратилось в наиболее эффективный способ достижения ПР, длительной БСВ и общей выживаемости (ОВ) у пациентов моложе 65 лет [11, 15, 16].

Введение высоких доз цитарабина* в схемы индукционной терапии позволяет достигать общего ответа в 90–95%, а ПР – не менее чем в 1/2 случаев. Целью высокодозной консолидации с поддержкой аутоТГСК является достижение молекулярной ремиссии, что коррелирует с более длительной безрецидивной выживаемостью. Плато на кривой БСВ не регистрируется, но около 1/2 пациентов после высокодозной терапии переживают 10-летний рубеж [25].

Использование высоких доз цитарабина* и метотрексата* сопряжено с развитием гематологической токсичности 4-й степени, высоким риском тяжелых инфекционных осложнений и острой почечной недостаточности. Медиана возраста пациентов с ЛКМ, которым предполагается проведение интенсивной индукционной полихимиотерапии (ПХТ), колеблется от 50 до 60 лет, что приводит к невыполнению высокодозной ПХТ в полном объеме у 30–50% пациентов. В результате редукции объема терапии у меньшего числа пациентов достигаются ПР, укорачивается БСВ и ОВ.

Снижение дозы цитарабина* в индукционной ПХТ с 12 до 4 г/м² ведет к уменьшению сроков медианы БСВ с 5 до 3 лет, хотя ПР достигаются в 89 и 84% случаев, соответственно. Это подталкивает на поиск оптимальной по переносимости и эффективности индукционной ПХТ у пациентов с сопутствующей патологией в возрасте 55–65 лет. Альтернативой высоким дозам цитарабина* и метотрексата* могут быть курсы ПХТ, включающие средние дозы цитарабина* с цисплатином* (R-DHAP), бендамустином* (R-BAC) и/или бортезомибом* (R-HAD+B); комбинации *гемицитабина* и *оксалиплатина*. Их высокая эффективность продемонстрирована не только в терапии рецидивов и резистентных форм, но и у первичных пациентов [8, 19, 26].

Медиана возраста пациентов с ЛКМ колеблется около 65 лет, что ограничивает проведение интенсивной терапии не менее чем в 1/2 случаев. Постоянный поиск новых схем иммунополихимиотерапии не позволяет выделить «золотой стандарт», однако любая интенсификация сопряжена с токсичностью. Например, добавление средних доз цитарабина* к схеме ритуксимаб-бендамустин* (R-BAC) позволяет значительно улучшить результаты индукционной терапии, но только у соматически сохранных пациентов в возрасте до 75 лет. При невозможности применения среднедозных режимов терапии (R-CHOP или R-B) у пациентов с неудовлетворительным соматическим статусом возможно использование *кладрибина с ритуксимабом* или метрономной терапии, такой как R-PEPC. В ряде случаев возможно использование лучевой терапии, особенно

при I–II стадиях заболевания. Неудовлетворительные результаты среднедозной терапии подталкивают к активному внедрению в клиническую практику новых таргетных препаратов, таких как ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб*), механизм действия которых направлен на блокирование передачи сигнала от В-клеточного рецептора к ядру клетки [23].

Высокая токсичность флударабина*, связанная в первую очередь с развитием гипоплазии и аплазии костномозгового кроветворения, привела к исключению данного препарата из терапии 1-й линии как у молодых пациентов, так и у пациентов старшей возрастной группы.

Важной особенностью терапии ЛКМ являются медленное достижение ответа и, как следствие, необходимость в проведении от 6 до 8 курсов индукционной терапии. Таким образом, выбор терапии в первую очередь зависит от возраста пациента и его соматического статуса.

3.1. Локальные (I–II) стадии

• Пациентам с верифицированной ЛКМ I–II стадии и бессимптомным индолентным течением **рекомендуется** использование тактики watch and wait – «наблюдай и жди» [3–5].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам с верифицированной ЛКМ с I–II стадией без массивного вовлечения ЛУ и факторов риска в качестве терапии 1-й линии возможно применение 4–6 курсов ПХТ по схеме R-CHOP и локальной лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 30 Гр при достижении ПР или 36–40 Гр – при частичном ответе [5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. С появлением высокочувствительных методов диагностики I–II стадия у пациентов с ЛКМ устанавливается исключительно редко (в 1–3% случаев). Стандартная терапия не разработана. При применении комбинированного химиолучевого лечения ремиссии достигаются у 95% пациентов.

• Пациентам с верифицированной ЛКМ с I–II стадией моложе 60 лет при массивном вовлечении ЛУ и/или при наличии факторов неблагоприятного прогноза (см. раздел 6.1) **рекомендуется** проводить индукционную терапию по принципам лечения распространенных стадий [4, 5].

УУР С (УДД 5).

3.2. Пациенты моложе 65 лет с сохранным соматическим статусом, являющиеся кандидатами для проведения высокодозной терапии и аутоТГСК

3.2.1. Первая линия терапии

• Пациентам с верифицированной ЛКМ моложе 65 лет без значимой коморбидности, **являющимся кандидатами для проведения высокодозной терапии и аутоТГСК, рекомендуется** проведение индукционной терапии с использованием высоких доз цитарабина* [27].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. Принимая во внимание медиану возраста пациентов старше 50 лет, необходимость в проведении 6–8 циклов терапии длительностью 21–28 дней, высокодозные режимы чередуются (альтернируются) с CHOP-подобными схемами: R-HyperCVAD/R-HMA [10, 28, 29], R-Maxi-CHOP/R-HD-AraC [30, 31] (см. приложение А3). При высоком риске развития синдрома лизиса опухоли, особенно при гиперлейкоцитозе более 50,0×10⁹/л, возможно исключение из первого курса терапии ритуксимаба* или проведение предфазы циклофосфамидом* и дексаметазоном*. Ряд европейских исследователей придерживаются схем индукционной терапии, включающих средние дозы цитарабина* в комбинации с цисплатином* (R-CHOP/R-DHAP) [32]. Однако снижение дозы в индукционной терапии нивелируется добавлением цитарабина* к тотальной облучению тела во время предтрансплантационного кондиционирования.

• Пациентам с верифицированной ЛКМ моложе 65 лет без значимой коморбидности, **являющимся кандидатами для проведения высокодозной терапии и аутоТГСК, рекомендуется** при достижении частичной ремиссии (ЧР) или ПР проведение аутоТГСК в данном алгоритме:

Таблица 2. Терапия пациентов с ЛКМ в зависимости от возраста и соматического статуса (см. приложение А3)
Table 2. Therapy for patients with MCL depending on the age and somatic status (see application A3)

	<60–65 лет, кандидаты для высокодозной химиотерапии и аутоТГСК	>60–65 лет, не кандидаты для высокодозной химиотерапии аутоТГСК
1-я линия терапии	1. Интенсивная индукция: R-(Maxi)CHOP/R-HD-AraC R-HyperCVAD/R-HMA R-CHOP/R-DHAP 2. Консолидация: аутоТГСК 3. ±R-поддержка 375 мг/м ² 1 раз в 2–3 мес 2–3 года (всего 12 введений)	1. Среднедозная индукция: R-BAC, R-B R-CHOP, R-CVP VR-CAP 2. *Кладрибин+R или PEPC при тяжелом соматическом статусе Клинические исследования 2. R-поддержка 375 мг/м ² 1 раз в 2–3 мес 2–3 года (всего 12 введений)
Рецидив/прогрессия	R-BAC R-HAD±B (AraC 1–2 г/м ² × 4 ± бортезомиб*) Ибрутиниб* АллоТКМ (при достижении ответа) АутоТГСК (при отсутствии на более раннем этапе и достижении ответа) R-B (после R-CHOP) Бортезомиб* (лучше в комбинации) Клинические исследования R-PEPC Лучевая терапия (особенно при локальном рецидиве)	R-HAD±B (AraC 1 г/м ² × 4 бортезомиб) R-B, R-BAC (после CHOP) Ибрутиниб* Бортезомиб* ± ритуксимаб* R-PEPC Клинические исследования Лучевая терапия (особенно при локальном рецидиве)

- сбор аутологичных стволовых кроветворных клеток (получение костномозговой взвеси или цитаферез гемопоэтических клеток) с очисткой трансплантата *in vivo* от возможной контаминации CD20+ клетками ритуксимабом;
- проведение режима кондиционирования режимом по выбору трансплантационного центра;
- аутоТГСК [11, 15, 16, 27].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. В качестве кондиционирования при ЛКМ используется тотальное облучение тела в дозе 12–14 Гр со снижением дозы над легкими до 8 Гр в комбинации с цитостатическими препаратами (циклофосфамид*, этопозид*, мелфалан*, цитарабин*) или высокодозные схемы ПХТ.

Рандомизированных исследований различных режимов кондиционирования не существует. При анализе регистра Европейского общества трансплантации костного мозга преимущество тотального облучения тела продемонстрировано только у пациентов с ЧР заболевания. При достижении ПР лучшей эффективностью и безопасностью обладает кондиционирование по схеме BEAM±R. В реальной клинической практике в России тотальное облучение тела на сегодняшний день практически не используется. В связи с нерегулярностью поставок кармустина* в режиме кондиционирования возможно использование ломустина* или бендамустина* 140–200 мг/м² однократно.

- Пациентам с верифицированной ЛКМ моложе 65 лет без значимой коморбидности после проведения **высокодозной терапии и аутоТГСК** рекомендуется проведение поддерживающей терапии ритуксимабом* 375 мг/м² внутривенно (в/в) 1 раз в 2 мес в течение 3 лет [33].

УУР В (УДД 2).

Комментарии. В рандомизированном исследовании S. Le Gouill и соавт. в группе пациентов, получавших поддерживающую терапию ритуксимабом* с началом через 3 мес после аутоТГСК, отмечено статистически достоверное улучшение БСВ и ОВ по сравнению с пациентами без поддерживающей терапии.

- Пациентам с верифицированной ЛКМ моложе 65 лет без значимой коморбидности после проведения **высокодозной терапии и аутоТГСК** рекомендуются проведение контрольных обследований – КТ, при необходимости – УЗИ, а также контроль минимальной остаточной болезни в периферической крови и костном мозге [4, 5, 34, 35].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Эндоскопические методы исследования, особенно фиброколоноскопия, целесообразно выполнять у пациентов с вовлечением желудочно-кишечного тракта 1 раз в 6 мес. Большинство рецидивов возникает в течение первых 3 лет после аутоТГСК. Динамическое наблюдение после аутоТГСК проводится не менее 5 лет с интервалом 3–6 мес.

- Пациентам моложе 65 лет с верифицированной ЛКМ с бластоидным вариантом заболевания, гиперлейкоцитозом и/или при наличии симптомов вовлечения ЦНС **рекомендуется** профилактика нейролейкемии – спинномозговые пункции с введением стандартного набора препаратов в спинномозговой канал в соответствии с рекомендациями для агрессивных В-клеточных нефолликулярных лимфом с высоким риском поражения ЦНС [3, 36].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам моложе 65 лет с ЛКМ с бластоидным вариантом, сочетающимся с высоким риском по шкале MIPiB и гиперлейкоцитозом более 40–50×10⁹/л, которые расцениваются как пациенты крайне высокого риска, после выполнения интенсивной индукционной терапии и аутоТГСК **рекомендуется** консультация в трансплантологическом центре с целью рассмотрения возможности выполнения аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ) в 1-й ремиссии болезни («тандемной» трансплантации) [37].

УУР С (УДД 4).

3.2.2. Терапия рецидивов

Противорецидивная терапия определяется схемой индукционной терапии и продолжительностью ремиссии.

- Пациентам с рецидивом ЛКМ рекомендуется один из следующих терапевтических подходов (описание режимов – см. приложение А3) [38]:

- высокие/средние дозы цитарабина* + бортезомиб* (R-HAD-B) у пациентов, получавших в качестве 1-й линии терапии только CHOP-подобные или флударабин*-содержащие схемы [39];
- платиносодержащие курсы терапии (R-GemOx, R-GIFOX) у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТГСК [40–42];
- комбинация бендамустина* с ритуксимабом* (BR) и/или цитарабином* (R-BAC) или бортезомибом* у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТГСК [17, 18, 43];
- ибрутиниб* в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом* [44–47];
- леналидомид* в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом* [48, 49].

УУР С (УДД 4).

- Пациентам с рецидивом ЛКМ после длительной (более 3 лет) ремиссии, ранее не получавшим высокодозную химиотерапию с аутоТГСК, в случае ответа на терапию 2-й линии рекомендуется консолидация высокодозной химиотерапией с аутоТГСК [38].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам моложе 60 лет с рецидивом ЛКМ рекомендуется консультация в трансплантологическом центре относительно возможности выполнения аллоТКМ и, в случае наличия возможности (отсутствие противопоказаний, наличие подходящего донора, химиочувствительный рецидив), – выполнение аллоТКМ с немиелоаблативным режимом кондиционирования [50].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. АллоТКМ является единственным методом, позволяющим вылечить пациента с ЛКМ. Возможность ее проведения определяется химиочувствительностью опухоли, возрастом и коморбидностью пациента, а также наличием донора. Длительная ОВ после аллоТКМ достигает 40–50%. Ранние рецидивы после интенсивной индукционной терапии и аутоТГСК фактически некурабельны. Выполнение аллоТКМ в этой группе пациентов не позволяет достигнуть ремиссии, в первую очередь из-за отсутствия достаточного времени для развития реакции трансплантата против опухоли. Возможно, эффект будет достигнут после включения в схемы противорецидивной терапии новых препаратов, например ибрутиниба.

3.3. Распространенные стадии у пациентов старше 65 лет и пациентов, не являющихся кандидатами для проведения интенсивной терапии

3.3.1. Первая линия терапии

Целью терапии в этой группе являются достижение ремиссии и ее поддержание нехимиотерапевтическими агентами. Выбор тактики в первую очередь определяется соматическим статусом пациента, наличием сопутствующей патологии и признаков почечной недостаточности. Проводится 6–8 курсов индукционной ПХТ с последующей поддержкой ритуксимабом*. В ряде случаев у соматически сохраненных пациентов в возрасте до 70 лет возможно выполнение аутоТГСК (режим кондиционирования BEAM-R) [51].

- Пациентам с верифицированной ЛКМ старше 65 лет в удовлетворительном соматическом состоянии, однако **не являющимся кандидатами для проведения интенсивной терапии, рекомендовано** проведение одного из следующих режимов терапии (на выбор лечащего врача, описание режимов – см. приложение А3):
- бендамустинсодержащие режимы R-B, R-BAC, RiBVD [17, 18, 52, 53];
- R-CHOP [20];
- VR-CAP [54].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. В проспективном рандомизированном исследовании эффективность режима R-B оказалась выше R-CHOP при более благоприятном профиле токсичности: медиана беспрогрессивной выживаемости составила

35,4 мес против 22,1 мес соответственно. Однако при более длительном наблюдении эффективность обоих режимов оказалась схожей. Применение флударабина в 1-й линии терапии нецелесообразно из-за высокой токсичности. К более интенсивным вариантам индукции можно отнести схему R-BAC (ритуксимаб* 375 мг/м² в 0 или 1-й дни, бендамустин* 70 мг/м² в 1–2-й дни и цитарабин* 500 мг/м² в 1–3-й дни 1 раз в день). Применение более интенсивных режимов терапии сопряжено с высокой токсичностью и невыполнимостью плана терапии, что негативно сказывается на возможности достижения ЧР и ПР. Другим, довольно интенсивно применяемым во Франции режимом терапии является комбинация RiBVD – ритуксимаб* 375 мг/м² в 1-й день, бендамустин* 90 мг/м² в 1–2-й дни, бортезомиб* 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни и дексаметазон* 40 мг во 2-й день однократно, 6 28-дневных циклов. Частота достижения ПР составляет 75%, а беспрогрессивная выживаемость достигает 70% в течение 2 лет. Схема VR-CAP, подразумевающая включение бортезомиба* в дозе 1,3 мг/м² подкожно (п/к) в 1, 4, 8 и 11-й дни в режим R-CHOP (с исключением *винкристина*), продемонстрировала улучшение не только БСВ, но ОВ с умеренным увеличением токсичности и обратимыми эпизодами полинейропатии.

- Пациентам с верифицированной ЛКМ старше 65 лет с тяжелой сопутствующей патологией **рекомендовано** проведение одного из следующих режимов терапии (на выбор лечащего врача; описание режимов – см. приложение А3):
– R-CVP [20, 52];
– #кладрибин 0,12 мг/кг в 2–6-й дни + ритуксимаб* 375 мг/м² в/в в 1-й день, цикл 28 дней [55].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Менее интенсивные схемы для пациентов с наличием тяжелой сопутствующей патологии: R-CVP, комбинации аналогов пуринов (*кладрибин) с ритуксимабом*, метронормальная терапия R-PEPC. Возможно участие в клинических исследованиях 1-й линии терапии, так как применение новых малотоксичных таргетных препаратов позволит, по всей видимости, увеличить ОВ в этой группе пациентов.

- Пациентам с верифицированной ЛКМ старше 65 лет и не являющихся кандидатами для проведения интенсивной терапии в случае достижения ремиссии после 1-й линии лечения **рекомендуется** поддерживающая терапия ритуксимабом* каждые 2 мес в дозе 375 мг/м² в течение 2 лет или до прогрессирования болезни [56].

УУР А (УДД 2).

- Пациентам старше 65 лет с верифицированной ЛКМ с бластоидным вариантом заболевания, гиперлейкоцитозом и/или при наличии симптомов вовлечения ЦНС **рекомендуется** профилактика нейролейкемии – спинномозговые пункции с введением стандартного набора препаратов в спинномозговой канал в соответствии с рекомендациями для агрессивных В-клеточных нефолликулярных лимфом с высоким риском поражения ЦНС [3, 36].

УУР С (УДД 5).

3.3.2. Терапия рецидивов

- Пациентам старше 65 лет с верифицированной ЛКМ и **не являющимся кандидатами для проведения интенсивной терапии** при рецидиве **рекомендовано** применение одного из следующих терапевтических подходов (в зависимости от предшествующей терапии и состояния/коморбидности пациента, по решению лечащего врача; описание режимов – см. приложение А3):
– платиносодержащие курсы терапии (R-GemOx, R-GIFOX) [40, 41];
– комбинации бендамустина* с ритуксимабом* и/или цитарабином* или бортезомибом* у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТТСК [17, 43];
– #кладрибин + ритуксимаб* (если не применялся в 1-й линии) [57];
– ибрутиниб* в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом* [44–47];
– леналидомид* в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом* [48, 49];
– PEPC [58].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. При развитии раннего рецидива наибольшей эффективностью обладает ибрутиниб*.

3.4. Сопроводительная терапия

- Пациентам с ЛКМ, получающим эмезогенную терапию, **рекомендуется** профилактика тошноты и рвоты в соответствии с существующими профильными рекомендациями [59].

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам с ЛКМ с исходно массивным поражением, получающим противоопухолевую терапию, **рекомендовано** проведение профилактики синдрома лизиса опухоли согласно существующим профильным рекомендациям [60].

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам с ЛКМ со сниженной концентрацией гемоглобина крови **рекомендовано** лечение анемии осуществлять согласно существующим профильным рекомендациям [61, 62].

УУР С (УДД 5).

Обезболивание

- Пациентам с ЛКМ при возникновении острого или хронического болевого синдрома рекомендуется уточнение этиологии боли; при выявлении очага воспаления – проведение необходимых мероприятий по лечению очага воспаления согласно соответствующим клиническим рекомендациям (включая при необходимости хирургическое лечение); при исключении инфекционно-воспалительной природы болевого синдрома рекомендуется проведение обезболивающей терапии согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии), в том числе по показаниям – с применением опиоидных анальгетиков и психолептических лекарственных препаратов с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями [63, 64].

УУР С (УДД 5).

Диетотерапия – не применяется.

3.5. Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам с ЛКМ в середине (после 2–3-го цикла химиотерапии) и после индукционного курса лечения, а также после завершения всей программы лечения (химио- или химиолучевой терапии, поддерживающей терапии и т.д.) **рекомендуется** оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом (см. раздел 6.2 данных рекомендаций) [2, 65].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Дополнительное обследование в процессе индукционного курса для оценки эффекта терапии проводится при наличии показаний – подозрении на недостаточную эффективность.

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Реабилитация пациентов с ЛКМ должна носить комплексный характер, охватывая медицинские и социально-психологические аспекты адаптации пациен-

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200381>

4. Реабилитация

- Всем пациентам с ЛКМ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация [66].

та к нормальной жизни. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально, в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200382>

5. Профилактика

Методов профилактики ЛКМ в настоящее время не существует, поскольку неизвестны этиологические факторы, ведущие к развитию заболевания.

- Всем пациентам с ЛКМ на протяжении всей жизни пациента – как в период лечения, так и вне лечения – **рекомендуется** соблюдать предписания врача-гематолога по лечению, избегать провоцирующих заболевание факто-

Ревабилизация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

ров, изменить виды и условия труда на невредные и облегченные, ограничить инсоляции и физиотерапевтические методы лечения, планировать беременность [3, 38].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Диспансерное наблюдение врачом-гематологом или врачом-онкологом осуществляется в период лечения и после достижения ремиссии лимфомы.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200383>

Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При выявлении у пациента ЛКМ или подозрении на него врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи – врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественного новообразования, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патолого-анатомическое бюро (отделение).

При выявлении ЛКМ или подозрении на нее в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации злокачественного новообразования или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза ЛКМ (в случае отсутствия медицинских показаний к проведению патолого-анатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ЛКМ, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с ЛКМ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписыва-

ется участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания к госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «онкология», определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показания для плановой госпитализации:

1. Проведение терапии в случаях, требующих круглосуточного наблюдения за пациентом по тяжести состояния, обусловленного опухолью, или по причине рисков осложнений, сопряженных с программой лечения или сопутствующими заболеваниями.

2. Обследование пациента, в том числе включающее биопсию и инвазивные вмешательства в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно.

Показания для экстренной госпитализации:

1. Развитие тяжелой инфекции (не обязательно госпитализация в гематологический стационар).

2. Развитие угрожающих жизни цитопений (глубокая анемия, геморрагический синдром, нейтропения).

3. Развитие осложнений терапии, включая синдром лизиса опухоли, тяжелые инфузионные реакции, миелотоксический агранулоцитоз с лихорадкой и другие осложнения, угрожающие жизни.

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Завершение курса терапии.

2. Завершение обследования.

3. Достижение ожидаемого эффекта от лечения.

4. В случаях, когда по решению врачебной комиссии пребывание пациента в стационаре не показано в связи с бесперспективностью лечения и необходимостью оказания только паллиативной помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию составляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200384>

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1. Определение групп прогноза

Клинической системой прогноза ЛКМ является международный прогностический индекс ЛКМ (MIPi). Его модификациями являются упрощенный индекс – sMIPi (табл. 3) или комбинированные индексы, учитывающие дополнительно количество клеток, экспрессирующих Ki-67 – MIPi-c и MIPi_b [67].

Низкий риск по шкале MIPi – 5-летняя ОВ составляет 60%. Промежуточный риск по шкале MIPi – медиана ОВ составляет 51 мес. Высокий риск по шкале MIPi – медиана ОВ составляет 29 мес.

Каждый прогностический фактор оценивается от 0 до 3 баллов, которые потом суммируются (максимально 11 баллов). Пациенты, набравшие от 0 до 3 баллов, относятся к группе низкого риска; 4–5 баллов – к группе промежуточного риска; 6–11 баллов – к группе высокого риска. Влияние концентрации ЛДГ оценивалось путем деления концентрации ЛДГ сыворотки пациента на значение верхней нормы лаборатории (например, у пациента концентрация ЛДГ на момент установления диагноза 390 Е/л, а лабораторные нормы составляют 250–480 Е/л; тогда проводится деление $390/480=0,81$, что соответствует 1 баллу).

Расчет комбинированного биологического варианта международного прогностического индекса ЛКМ MIPi_b [68]:

$$\begin{aligned} \text{MIPi}_b &= 0,03535 \times \text{возраст (лет)} \\ &+ 0,6978 \text{ (если ECOG} > 1) \\ &+ 1,367 \times \log_{10} (\text{ЛДГ/верхняя граница нормы ЛДГ}) \\ &+ 0,9393 \times \log_{10} (\text{число лейкоцитов}) \\ &+ 0,02142 \times \text{Ki-67 (\%)} \end{aligned}$$

Группы риска при расчете MIPi_b:

1. Низкий: MIPi_b < 5,7.
2. Промежуточный: 5,7 < MIPi_b < 6,5.
3. Высокий: MIPi_b > 6,5.

Применение индекса MIPi_b позволяет избежать случаев включения молодых пациентов с бластоидным вариантом заболевания в группу низкого риска.

Другими независимыми факторами неблагоприятного прогноза являются бластоидный вариант заболевания, высокий (Ki-67 > 30%) пролиферативный индекс, делеции и мутации TP53.

Другими, наиболее часто выделяемыми факторами неблагоприятного прогноза являются бластоидный вариант заболевания и высокий (Ki-67 > 30%) пролиферативный индекс, а также высокий уровень β₂-микроглобулина.

6.2. Оценка ответа на лечение

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 г. [65].

ПР:

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.

2. Размеры ЛУ:

а) ≤ 1,5 см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры ЛУ были больше 1,5 см;
б) ≤ 1,0 см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры ЛУ были 1,5–1,1 см.

3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются.

4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.

ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 нед или констатируется дальнейшее улучшение.

Неуверенная ПР констатируется только у пациентов, которым не выполнялась ПЭТ-КТ для оценки эффекта:

1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших ее диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 мес.

2. По другим показателям – соответствие критериям ПР.

ЧР:

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (ЛУ и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее чем на 50% по наибольшему диаметру.

Таблица 3. Упрощенный вариант международного прогностического индекса ЛКМ sMIPi
Table 3. The simplified version of the international prognostic index MCL sMIPi

Баллы	Возраст, лет	ECOG	ЛДГ, X/верхняя граница нормы	Лейкоциты, X×10 ⁹ /л
0	<50	0–1	<0,67	<6,7
1	50–59	–	0,67–0,99	6,7–9,9
2	60–69	2–4	1,00–1,49	10,0–14,9
3	≥70	–	≥1,50	≥15,0

ру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения они обязательно должны учитываться при измерении.

2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.

3. В случае исходного поражения костного мозга статус костного мозга для определения ЧР незначим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Пациенты с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется

поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относится к ЧР.

Стабилизация

Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.

Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или стабилизации)

1. Появление новых очагов (увеличение ЛУ или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.

2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Пациенту с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив заболевания выполнен развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов	Да/Нет
2.	Пациенту с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив заболевания выполнен биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, мочевого азота, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий и прямой билирубин, ЛДГ, щелочная фосфатаза, натрий, калий, хлориды, общий кальций)	Да/Нет
3.	Пациенту с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив заболевания выполнена КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) или, при наличии противопоказаний к КТ, рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях и УЗИ ЛУ и внутренних органов	Да/Нет
4.	Первичному пациенту с подозрением на ЛКМ выполнены биопсия ЛУ или другого очага поражения и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала ЛУ или другого очага поражения с применением иммуногистохимических методов	Да/Нет
5.	Пациенту с ЛКМ с лимфоцитозом в общем анализе крови или в миелограмме (независимо от числа лейкоцитов) выполнено исследование биологического материала (периферической крови или костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии	Да/Нет
6.	Первичному пациенту с подозрением на рецидив ЛКМ выполнено исследование гистологического препарата костного мозга, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов	Да/Нет
7.	Пациенту с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив заболевания выполнена электрокардиография	Да/Нет

Литература/References

- Carbone PP et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31 (11): 1860–1.
- Демина Е.А. и др. Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 9–27. [Demina E.A. et al. General principles of lymphoma diagnosis. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Ed. I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. 2018; p. 9–27 (in Russian).]
- Воробьев В.И., Тумян Г.С. Лимфома из клеток мантии. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 68–80. [Vorobiev V.I., Tumyan G.S. Mantle cell lymphoma. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Ed. I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. 2018; p. 68–80 (in Russian).]
- Zelenetz AD et al. B-cell lymphomas. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 5.2019*.
- Dreyling M et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 4): iv62–iv71.
- Gill S et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for staging, response assessment, and disease surveillance in patients with mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8 (3): 159–65.
- Howard OM et al. Rituximab and CHOP Induction Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma: Molecular Complete Responses Are Not Predictive of Progression-Free Survival. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1288–94.
- LaCasce AS et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. *Blood* 2012; 119 (9): 2093–9.
- Lenz G et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005; 23 (9): 1984–92.
- Bernstein SH et al. A phase II multicenter trial of hyperCVD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol* 2013; 24 (6): 1587–93.
- Damon LE et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol* 2009; 27 (36): 6101–8.
- Sun T et al. Fluorescence in situ hybridization: method of choice for a definitive diagnosis of mantle cell lymphoma. *Am J Hematol* 2003; 74 (1): 78–84.
- Alavi A et al. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography findings in mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11 (3): 261–6.
- Swerdlow SH et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC). Ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. 2017.
- Dreyling M et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005; 105 (7): 2677–84.
- Fenske TS, Carreras T, Zhang M. Outcome of patients with mantle-cell lymphoma undergoing autologous versus reduced-intensity allogeneic transplantation. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl. 4): Abstract 018.
- Visco C et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013; 31 (11): 1442–9.
- Rummel MJ et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381 (9873): 1203–10.

19. Geisler CH. Front-line therapy of mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2010; 95: 1241–3.
20. Kluin-Nelemans HC et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 367 (6): 520–31.
21. Kahl BS et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: A pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol* 2006; 17 (9): 1418–23.
22. Hilal T et al. Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2018; 93 (10): 1220–6.
23. Rule S et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol* 2017; 179 (3): 430–8.
24. Ruan J et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma. *Blood* 2018; 132 (19): 2016–25.
25. Romaguera JE et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010; 150 (2): 200–8.
26. Martin P et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (8): 1209–13.
27. Hermine O et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016; 388 (10044): 565–75.
28. Merli F et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol* 2012; 156 (3): 346–53.
29. Chihara D et al. Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. *Br J Haematol* 2016; 172 (1): 80–8.
30. Geisler CH et al. Nordic MCL2 trial update: Six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: Still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol* 2012; 158 (3): 355–62.
31. Eskelund CW et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol* 2016; 175 (3): 410–18.
32. Pott C et al. R-CHOP/R-DHAP Compared to R-CHOP Induction Followed by High Dose Therapy with Autologous Stem Cell Transplantation Induces Higher Rates of Molecular Remission in MCL: Results of the MCL Younger Intergroup Trial of the European MCL Network. *Blood* 2010; 116 (21): 410–18.
33. Le Gouill S et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377 (13): 1250–60.
34. Hoster E, Pott C. Minimal residual disease in mantle cell lymphoma: insights into biology and impact on treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* 2016; 2016 (1): 437–45.
35. Cheminant M et al. Minimal residual disease monitoring by 8-color flow cytometry in mantle cell lymphoma: an EU-MCL and LYSA study. *Haematologica* 2016; 101 (3): 336–45.
36. Gatt ME, Gnsaro S. Central nervous system prophylaxis in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009; 114 (26): 5402–3.
37. Crocchiolo R et al. Tandem autologous-allogeneic stem cell transplantation as a feasible and effective procedure in high-risk lymphoma patients. *Haematologica* 2015; 100 (10): e423–e427.
38. Dreyling M et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (8): 1814–28.
39. Weigert O et al. High Dose Cytarabine Salvage Regimen Combined with Bortezomib Is Feasible and Highly Effective in Relapsed Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 2006; 108 (11): 2449.
40. Gironella M et al. Rituximab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin As Salvage Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *Blood* 2012; 120 (21): 410–18.
41. Corazzelli G et al. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of a pilot study. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl.): 4.
42. Corazzelli G et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64 (5): 907–16.
43. Friedberg JW et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117 (10): 2807–12.
44. Wang ML et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369 (6): 507–16.
45. Wang ML et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: Updated safety and efficacy results. *Blood* 2015; 126 (6): 739–45.
46. Dreyling M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: An international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387 (10020): 770–8.
47. Wang ML et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (1): 48–56.
48. Trněný M et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet. Oncol.* 2016; 17 (3): 319–31.
49. Chong EA et al. Combination of Lenalidomide and Rituximab Overcomes Rituximab Resistance in Patients with Indolent B-cell and Mantle Cell Lymphomas. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (8): 1835–42.
50. Le Gouill S et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A multicenter experience. *Ann Oncol* 2012; 23 (10): 2695–703.
51. Soubeyran P, Gressin R. Treatment of the elderly patient with mantle cell lymphoma. *Hematology* 2016; 2016 (1): 425–31.
52. Flinn IW et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014; 123 (19): 2944–52.
53. Gressin R et al. Frontline Therapy with the Ribvd Regimen Elicits High Clinical and Molecular Response Rates and Long PFS in Elderly Patients Mantle Cell Lymphoma (MCL): Final Results of a Prospective Phase II Trial By the Lysa Group. *Blood*. 2014; 124 (21): 148.
54. Robak T et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19 (11): 1449–58.
55. Spurgeon SE et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011; 52 (8): 1488–94.
56. Kluin-Nelemans HC et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (3): 248–56.
57. Robak T et al. Rituximab combined with cladribine or with cladribine and cyclophosphamide in heavily pretreated patients with indolent lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma. *Cancer* 2006; 107 (7): 1542–50.
58. Coleman M et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. *Cancer* 2008; 112 (10): 2228–32.
59. Владимирова Л.Ю. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018; с. 502–11.
60. [Vladimirova L.Yu. et al. Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu toshnoty i rvoty u onkologicheskikh bol'nykh. Prakticheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii. Lekarsvennoe lechenie zlokachestvennykh opukholei. Podderzhivaiushchaia terapiia v onkologii. 2018; p. 502–11 (in Russian).]
61. Барях Е.А., Мякова Н.В., Поддубная И.В. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 251–3.
62. [Bariakh E.A., Miakova N.V., Poddubnaya I.V. Profilaktika i lechenie sindroma lizisa opukholi. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevani. Pod red. I.V. Poddubnoy, V.G. Savchenko. 2018; s. 251–3 (in Russian).]
63. Аapro M и др. Клинические рекомендации по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями. М.: Ассоциация онкологов России, 2014.
64. [Aapro M et al. Clinical guidelines for the treatment of anemia in patients with malignant neoplasms. Moscow: Association of Oncologists of Russia, 2014 (in Russian).]
65. Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018; с. 494–501.
66. [Orlova R.V. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu anemii pri zlokachestvennykh novoobrazovaniakh. Prakticheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii. Lekarsvennoe lechenie zlokachestvennykh opukholei. Podderzhivaiushchaia terapiia v onkologii. 2018; s. 494–501 (in Russian).]
67. Абузарова Г.Р. и др. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. М.: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2016.
68. [Abuzarova G.R. et al. Analgesia for adults and children in the provision of medical care. Guidelines. Moscow: FGBOU IN RNIIMU im. N.I. Pirogova Minzdrava Rossii, 2016 (in Russian).]
69. Абузарова Г.Р. Лечение болевого синдрома у онкологических больных. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 278–88.
70. [Abuzarova G.R. Lechenie bolevoogo sindroma u onkologicheskikh bol'nykh. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevani. Pod red. I.V. Poddubnoy, V.G. Savchenko. 2018; s. 278–88 (in Russian).]
71. Cheson BD et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (5): 579–86.
72. Paul KL. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90 (5, Suppl. 1): S88–94.
73. Hoster E et al. A new prognostic index (MPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111 (2): 558–65.
74. Schaffel R et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the international prognostic index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2010; 21 (1): 133–9.
75. Yelvington B.J. Subcutaneous Rituximab in Follicular Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Adv Pract Oncol* 2018; 9 (5): 530–4.
76. Davies A et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development. *Adv Ther* 2017; 34 (10): 2210–31.
77. García-Muñoz R et al. Safety of switching from intravenous to subcutaneous rituximab during first-line treatment of patients with non-Hodgkin lymphoma: the Spanish population of the MabRella study. *Br J Haematol* 2020; 188 (5): 661–73.
78. Macdonald D et al. A Canadian perspective on the subcutaneous administration of rituximab in non-Hodgkin lymphoma. *Curr Oncol* 2017; 24 (1): 33–9.
79. Delarue R et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: A phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2013; 121 (1): 48–53.
80. Geisler CH et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008; 112 (7): 2687–93.
81. Dreyling M, Ferrero S, Hermine O. How to manage mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2014; 28 (11): 2117–30.
82. Oken MM et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649–55.

Приложение A1. Состав рабочей группы

Воробьев Владимир Иванович – канд. мед. наук, врач-гематолог гематологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, член Российского общества онкогематологов

Тумян Гаяне Сергеевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, зав. отд.-нием химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд.-нием противоопухолевого лекарственного лечения Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы, член Национального гематологического общества, член правления Российского общества онкогематологов

Османов Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, проф. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член правления Российского общества онкогематологов

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального

образования» Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов, засл. деятель образования РФ

Байков Вадим Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии, зав. лаб. патоморфологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, проф. каф. патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии АПО ФМБА России, зав. патологоанатомическим отд.-нием ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Геворкян Тигран Гагикович – зам. дир. НИИ КЭР ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Приложение A2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи.
2. Врачи-онкологи.
3. Студенты медицинских вузов.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором >0,3;
- поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованные для сбора/селекции доказательств. Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных PubMed и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. 4, 5).

В настоящих клинических рекомендациях в скобках приведены уровни доказательности рекомендаций в соответствии со шкалами, разработанными Американским обще-

ством клинической онкологии и Европейским обществом медицинской онкологии.

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Таблица 4. Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table 4. Scale for assessing the strength of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Примечание. РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

Таблица 5. Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table 5. Scale for assessing the strength of evidence for prevention, treatment and rehabilitation methods (prevention, treatment and rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Описание методики валидации рекомендаций.

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных федеральных центров РФ и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2017–2018 гг., на Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний

Таблица 6. Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table 6. Scale for assessing the strength of recommendations for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation methods (prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация: все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными
B	Условная рекомендация: не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными
C	Слабая рекомендация: отсутствие доказательств надлежащего качества, все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными

«Лимфорум», ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также в рамках IV Конгресса гематологов России.

Окончательная редакция. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Приложение А3. Связанные документы

Режимы лекарственного лечения

R-CHOP [54]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
 - Доксорубин* 50 мг/м² в/в капельно, день 1.
 - Циклофосфамид* 750 мг/м² в/в капельно, день 1.
 - *Винкристин* 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1.
 - Преднизолон* 100 мг внутрь, дни 1–5.
- Лечение возобновляется на 22-й день.

R-CVP [52]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
 - Циклофосфамид* 750 мг/м² в/в капельно, день 1.
 - *Винкристин* 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1.
 - Преднизолон* 100 мг внутрь, дни 1–5.
- Лечение возобновляется на 22-й день.

R-B [18]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
 - Бендамустин* 90 мг/м² в/в капельно, дни 1, 2.
- Лечение возобновляется на 29-й день.

R-BAC [17]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 1 все циклы курса или

○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 1 [69–72].

- Бендамустин* 70 мг/м² в/в капельно, дни 2, 3.
 - Цитарабин* 800 мг/м² в/в капельно, дни 2–4.
- Лечение возобновляется на 29-й день.

Бендамустин* + бортезомиб* + ритуксимаб* [43]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
 - Бендамустин* 90 мг/м² в/в капельно, дни 1, 4.
 - Бортезомиб* 1,3 мг/м² в/в капельно, дни 1, 4, 8, 11.
- Лечение возобновляется на 29-й день.

VR-CAP [54]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
 - Бортезомиб* 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 4, 8, 11.
 - Доксорубин* 50 мг/м² в/в капельно (короткая инфузия 20 мин), день 1.
 - Циклофосфамид* 750 мг/м² в/в капельно, день 1.
 - Преднизолон* 100 мг внутрь или в/в, дни 1–5.
- Лечение возобновляется на 22-й день.

R-HyperCVAD/R-HMA [28]

- Циклы 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD):
 - Циклофосфамид* 300 мг/м² в/в каждые 12 ч, дни 1–3 (всего 6 введений).
 - Дексаметазон* 40 мг в/в или внутрь, дни 1–4, 11–14.
 - Доксорубин* 50 мг/м² в/в непрерывной 48-часовой инфузией в центральный катетер, дни 4–5 (по 25 мг/м² в сутки).
 - *Винкристин* 2 мг в/в, дни 4, 11.

Циклы 2, 4, 6, 8 (НМА):

- О Метотрексат* 1000 мг/м² в/в непрерывной 24-часовой инфузией (200 мг/м² болюсно, затем 800 мг/м² за 24 ч) день 1.
- О Цитарабин* 3 г/м² (у пациентов старше 60 лет – 1 г/м²) в/в каждые 12 ч, дни 2–3 (всего 4 введения).
- Ритуксимаб* 375 мг/м² в/в или #ритуксимаб* 1400 мг п/к (кроме первого введения [69–72]), день 0 или 1 каждого цикла.

R-CHOP/R-DHAP [73]

Циклы 1, 3, 5 (R-CHOP):

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
 - Доксорубин* 50 мг/м² в/в капельно, день 1.
 - Циклофосфамид* 750 мг/м² в/в капельно, день 1.
 - Этопозид* 75 мг/м² в/в, день 1.
 - #Винкристин* 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1.
 - Преднизолон* 40 мг/м² внутрь, дни 1–5.
- Циклы 2, 4, 6 (R-DHAP):
- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 1 или
 - ○ #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 1 [69–72].
 - #Цисплатин* 100 мг/м² в/в постоянная инфузия за 24 ч (при почечной недостаточности цисплатин заменяется на #оксалиплатин 120 мг/м² за 6 ч).
 - Цитарабин* 2000 мг/м² 2 раза в день, день 2 (всего 2 введения).
 - Дексаметазон* 40 мг в/в, дни 1–4.
- Лечение возобновляется на 22-й день или после восстановления показателей периферической крови.

R-MaxiCHOP/R-HAD [74]

Циклы 1, 3, 5 (R-MaxiCHOP):

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
 - Циклофосфамид* 1200 мг/м² в/в, день 1.
 - О Доксорубин* 75 мг/м² в/в, день 1.
 - #Винкристин* 2 мг в/в, день 1.
 - Преднизолон* 100 мг в/в или внутрь, дни 1–5.
- Циклы 2, 4, 6 (R-HAD):
- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 1 или
 - ○ #Ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 1 [69–72].
 - Цитарабин* 3000 мг/м² (у пациентов старше 60 лет – 2 г/м²) в/в каждые 12 ч, дни 2–3 (всего 4 введения).
 - О Дексаметазон* 40 мг в/в, дни 1–4.
- Лечение возобновляется на 22-й день или после восстановления показателей периферической крови, проводится 6–8 курсов терапии.

R-CHOP/R-HAD [75]

Циклы 1, 3, 5, 7 (R-CHOP):

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
 - Доксорубин* 50 мг/м² в/в капельно, день 1.
 - Циклофосфамид* 750 мг/м² в/в капельно, день 1.
 - Этопозид* 75 мг/м² в/в, день 1.
 - Винкристин* 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1.
 - Преднизолон* 40 мг/м² внутрь, дни 1–5.
- Циклы 2, 4, 6, 8 (R-HAD):
- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 1 или

○ #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 1 [69–72].

- Цитарабин* 3000 мг/м² (при концентрации креатинина в сыворотке более 150 мкмоль/л и у пациентов старше 60 лет – 2000 мг/м²) в/в каждые 12 ч, дни 2–3 (всего 4 введения).
 - Дексаметазон* 40 мг в/в, дни 1–4.
- Лечение возобновляется на 22-й день или после восстановления показателей периферической крови, проводится 6–8 курсов терапии.

R-HAD + B [39]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
 - Цитарабин* 2000 мг/м² (у пациентов старше 60 лет – 1000 мг/м²) в/в, дни 2–3.
 - #Бортезомиб* 1,5 мг/м² в/в, дни 1, 4.
 - Дексаметазон* 40 мг в/в, дни 1–4.
- Лечение возобновляется на 22-й день.

R-GemOx [40, 42]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
- #Гемцитабин* 1200 мг/м² в/в капельно, день 1.
- #Оксалиплатин* 120 мг/м² в/в капельно, день 2.

R-GIFOX [41]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 1 [69–72].
- #Гемцитабин* 1000 мг/м² в/в капельно, день 2.
- #Оксалиплатин* 130 мг/м² в/в капельно, день 3.
- Ифосфамид* 5000 мг/м² в/в капельно (с месной*), день 3 в виде 24-часовой однократной инфузии у пациентов в возрасте моложе 66 лет или фракционированной в течение 3 дней (дни 3–5) у пациентов в возрасте старше 65 лет.

PERC [58]

- Преднизолон* 20 мг внутрь.
 - Циклофосфамид* 50 мг внутрь.
 - Этопозид* 50 мг внутрь.
 - Прокарбазин* 50 мг внутрь.
- При режиме PERC препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже 3×10⁹/л. Прием возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или во фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда остается постоянной, возможно только изменение количества дней в неделю, в которые принимаются препараты.

Монотерапия ибрутинибом* [23]

- Ибрутиниб* 560 мг/сут внутрь (4 капсулы). Принимается через 2 ч после и за 1 ч до приема пищи. Запивается стаканом воды. Четыре капсулы принимаются вместе. При возникновении осложнений лучше временно снизить дозу препарата, а не отменять его целиком. При необходимости отмены препарата следует возобновить его прием в течение 7 дней. Применяется ежедневно до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия.

Ибрутиниб* + ритуксимаб* [47]

- Ритуксимаб* – 1 раз в неделю в течение 4 нед, затем 1 раз в 28 дней в течение 2 лет:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 1 все циклы курса или

○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 1 [69–72].

○ Ибрутиниб* 560 мг/сут внутрь (4 капсулы). Принимается через 2 ч после и за 1 ч до приема пищи. Запивается стаканом воды. Четыре капсулы принимаются вместе. При возникновении осложнений лучше временно снизить дозу препарата, а не отменять его целиком. При необходимости отмены препарата следует возобновить его прием в течение 7 дней. Применяется ежедневно до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия.

Монотерапия леналидомидом* [48]

- Леналидомид* 25 мг внутрь, дни 1–21.

Лечение возобновляется на день 29, проводится до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия.

Леналидомид* + ритуксимаб* [49]

- Леналидомид* 10 мг ежедневно до, во время и после применения ритуксимаба*, до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия.
- Ритуксимаб* 375 мг/м² в/в капельно 4 еженедельных введения после двух 28-дневных циклов леналидомида* (после 8 нед приема леналидомида*).

#Кладрибин* + ритуксимаб* [57]

- Ритуксимаб* 375 мг/м² в/в капельно, день 1.
- #Кладрибин 0,12 мг/кг в сутки, дни 2–6.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Рис. 1. Алгоритмы ведения пациента с ЛКМ.
Fig. 1. The algorithms for management of the patient with MCL.

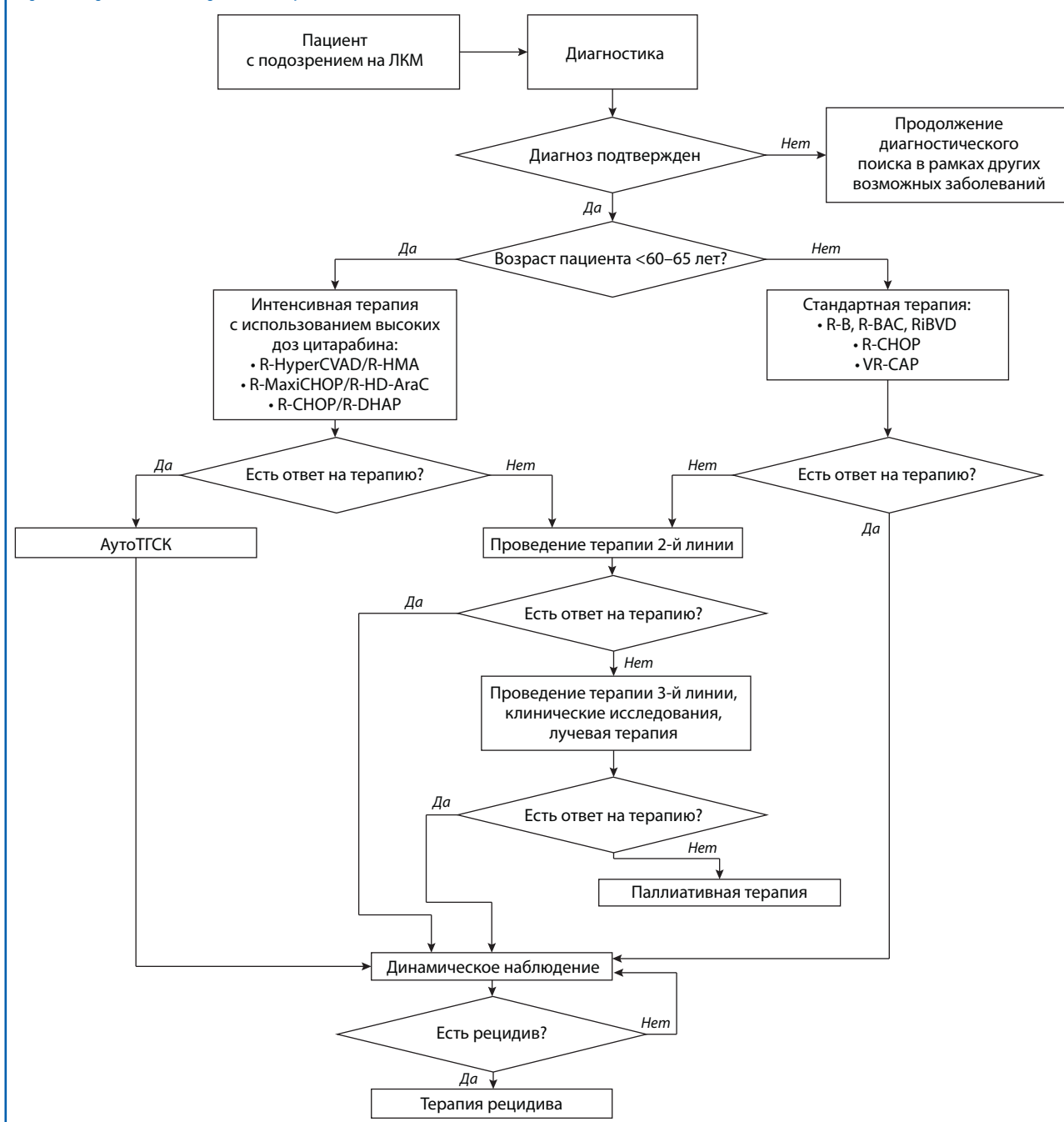
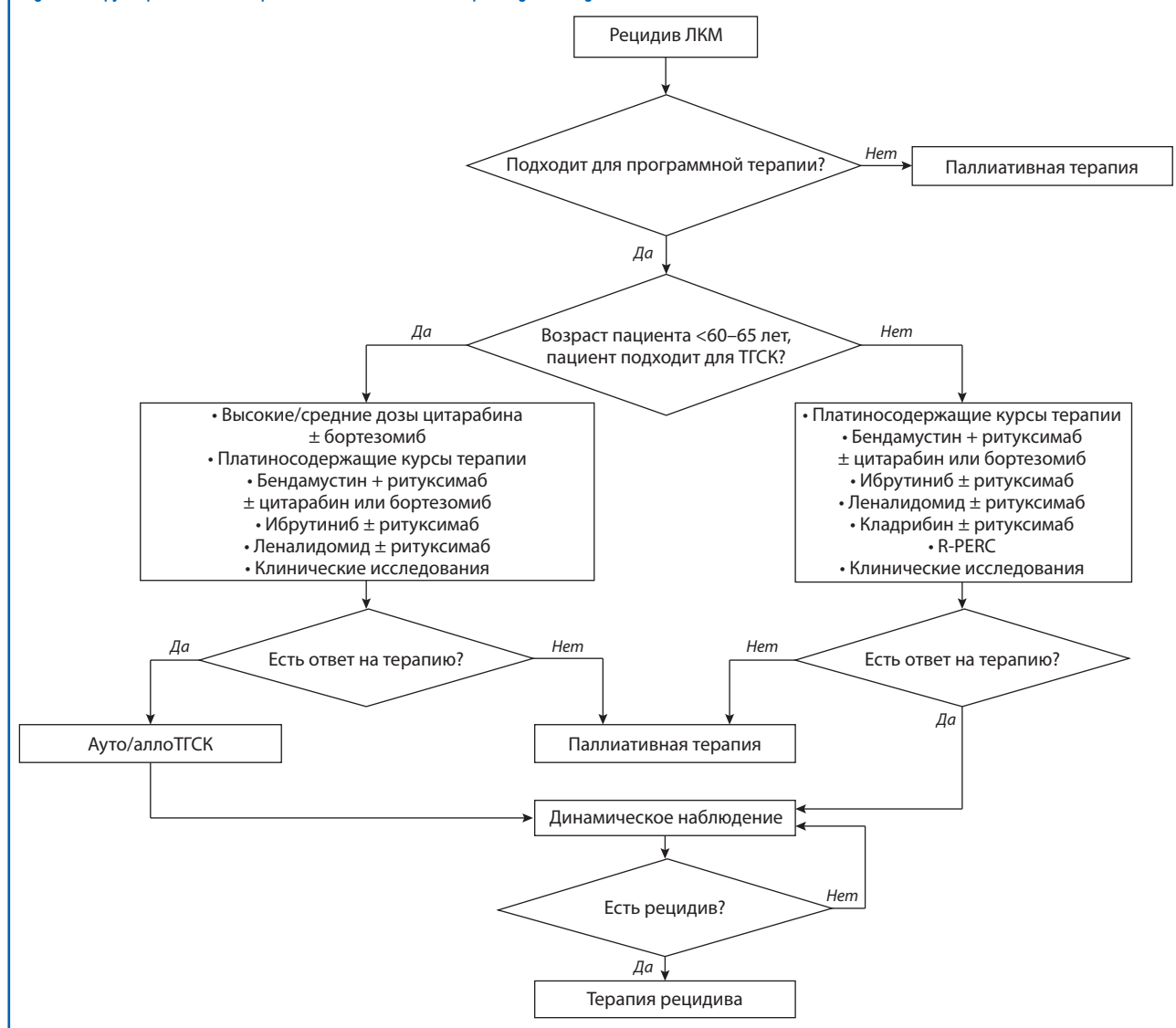


Рис. 2. Терапия пациентов с ЛКМ в рецидиве/резистентности в зависимости от возраста и соматического статуса.
Fig. 2. Therapy for patients with relapsed MCL or MCL resistance depending on the age and somatic status.



Приложение В. Информация для пациентов

Что такое лимфома из клеток мантийной зоны?

Это опухолевое заболевание лимфатической ткани. Клетки опухоли происходят из В-клеток, которые располагаются в мантийной зоне ЛУ. Как правило, первым симптомом лимфомы является значительное увеличение размеров ЛУ на шее, в подмышечных впадинах или в паху. При этом, в отличие от инфекционных заболеваний, увеличенные ЛУ безболезненны, их размеры не уменьшаются со временем и при лечении антибиотиками. Иногда вследствие давления со стороны увеличенных печени, селезенки и ЛУ возникают чувство переполнения в животе, затруднения дыхания, распирающие боли в нижней части спины, ощущение давления в лице или на шее.

Как подтвердить, что у вас ЛКМ?

Основным анализом, позволяющим подтвердить диагноз лимфомы, является микроскопическое исследование образца лимфоидной ткани, полученной при биопсии (хирургическом удалении ЛУ или кусочка ткани пораженного органа). Эта ткань направляется на морфологическое исследование к врачу-патоморфологу, главная задача которого – определить, есть ли в изучаемой ткани опухолевые (лимфомные) клетки. Если врач находит опухолевые клетки в изучаемом гистологическом препарате, то следующий вопрос, на который он должен ответить, – с каким видом лим-

фомы мы имеем дело. Для этого проводится иммуногистохимическое и цитогенетическое исследование.

Какое медицинское обследование необходимо перед началом лечения?

1. Подробный рассказ о том, какие симптомы заболевания появились и когда.
2. Развернутый клинический, биохимический и иммунохимический анализы крови.
3. Если у вас повышено содержание лейкоцитов – ИФТ лимфоцитов периферической крови.
4. КТ или ПЭТ/КТ, УЗИ для определения всех очагов опухолевого поражения.
5. Исследование костного мозга и люмбальной жидкости.
6. Электрокардиография, эхокардиография для выявления заболеваний сердца.
7. Тест на беременность.
8. Консультация репродуктолога, если вы хотите иметь детей после окончания терапии.

Нуждаетесь ли вы сейчас в лечении?

Очень редко ЛКМ не требует немедленного начала терапии, когда объем поражения очень мал, нет признаков быстрого роста опухоли, отсутствуют симптомы интоксикации.

Приложение Г

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status.
Источник: Oken MM et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5 (6): 649–65 [76].

Тип: шкала оценки.
Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента.

Содержание и интерпретация

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Пациент не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени проводит активно – в вертикальном положении
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть пациента

Информация об авторах / Information about the authors

Воробьев Владимир Иванович – канд. мед. наук, врач-гематолог гематологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», член Российского общества онкогематологов

Тумян Гаяне Сергеевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член правления Российского общества онкогематологов

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», член Ассоциации онкологов России и Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов

Пушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», гл. внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы, член Национального гематологического общества, член правления Российского общества онкогематологов

Османов Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), член правления Российского общества онкогематологов

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деятель образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. ORCID: 0000-0002-0995-1801

Байков Вадим Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии, зав. лаб. патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, проф. каф. патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии АПО ФМБА, зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ гематологии», член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Геворкян Тигран Гагикович – зам. дир. НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Vladimir I. Vorob'ev – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Clinical Hospital

Gaiane S. Tumian – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Natalia A. Falaleeva – D. Sci. (Med.), Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Vadim V. Ptushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Botkin City Clinical Hospital

Evgenii A. Osmanov – D. Sci. (Med.), Prof., Botkin City Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0995-1801

Vadim V. Baikov – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Alla M. Kovrigina – D. Sci. (Biol.), Prof., Academy of Postgraduate Education, National Medical Research Center of Hematology

Aleksei A. Nevof'skikh – D. Sci. (Med.), Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Zhanna V. Khailova – Cand. Sci. (Med.), Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Tigran G. Gevorkian – Deputy Director, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Клинические рекомендации

Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов

Клинические рекомендации

Е.А. Никитин¹, Т.Е. Бялик², А.Ю. Зарицкий³, Л. Исебер⁴, К.Д. Капланов^{5,6}, Т.Н. Лопаткина², С.А. Луговская⁷, О.В. Мухортова⁸, Е.А. Османов^{2,9}, И.В. Поддубная⁶, О.С. Самойлова¹⁰, Е.А. Стадник^{3,11}, Н.А. Фалалеева¹², В.В. Байков¹¹, А.М. Ковригина^{13,14}, А.А. Невольских¹², С.А. Иванов¹², Ж.В. Хайлова¹², Т.Г. Геворкян⁹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

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

⁴Онкологический центр Тулузы, Тулуза, Франция;

⁵ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

⁷ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁰ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия;

¹¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

¹³Академия постдипломного образования ФМБА России, Москва, Россия;

¹⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфома из малых лимфоцитов, иммунохимиотерапия, таргетная терапия, терапия 1-й линии, терапия 2-й линии, рекомендации.

Для цитирования: Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 24–44. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200385

Guidelines

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

Clinical recommendations

Evgenii A. Nikitin¹, Tatiana E. Bialik², Andrei Iu. Zaritskii³, Loik Iseber⁴, Kamil D. Kaplanov^{5,6}, Tatiana N. Lopatkina², Svetlana A. Lugovskaia⁷, Olga V. Mukhortova⁸, Evgenii A. Osmanov^{2,9}, Irina V. Poddubnaya⁶, Olga S. Samoilova¹⁰, Elena A. Stadnik^{3,11}, Natalia A. Falaleeva¹², Vadim V. Baikov¹¹, Alla M. Kovrigina^{13,14}, Aleksei A. Nevol'skikh¹², Sergei A. Ivanov¹², Zhanna V. Khailova¹², Tigran G. Gevorgian⁹

¹Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

⁴Toulouse Cancer Center, Toulouse, France;

⁵Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia;

⁶Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁷Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁸Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

⁹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

¹⁰Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia;

¹¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

¹²Tsyba Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia;

¹³Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia;

¹⁴National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Key words: chronic lymphocytic leukemia, small lymphocyte lymphoma, immunochemotherapy, targeted therapy, 1st line therapy, 2nd line therapy.

For citation: Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Clinical recommendations. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 24–44. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200385

Международная классификация болезней 10-го пересмотра: C91.1

Год утверждения (частота пересмотра): 2020

ID: 134/1

Профессиональные ассоциации:

- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество»
- Региональная общественная организация «Общество онкогематологов»

Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России

Оглавление

Список сокращений

Термины и определения

1. Краткая информация

2. Диагностика

3. Лечение

4. Реабилитация

5. Профилактика

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи

Литература

Приложение А1. Состав рабочей группы

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Приложение А3. Связанные документы

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Приложение В. Информация для пациентов

Приложение Г

Список сокращений

АллотГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ДИ – доверительный интервал

ИХТ – иммунохимиотерапия

КТ – компьютерная томография

ЛМЛ – лимфома из малых лимфоцитов

МВКЛ – моноклональный В-клеточный лимфоцитоз

МОБ – минимальная остаточная болезнь

МПИ – международный прогностический индекс

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

УДД – уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз

ChI-G – режим иммунохимиотерапии, включающий обинутузумаб** и хлорамбуцил** (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3)

ChI-R – режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб** и хлорамбуцил** (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3)

СТС – общие критерии токсичности

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная объединенная онкологическая группа

FCR – режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб**, флударабин** и циклофосфамид** (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3)

FCR-Lite – режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб**, флударабин** и циклофосфамид** с редукцией доз цитостатических препаратов (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3)

FISH – флуоресцентная гибридизация in situ

Ig – иммуноглобулин

IGHV – варибельные участки тяжелых цепей иммуноглобулинов

IWCLL – Международная рабочая группа по изучению хронического лимфоцитарного лейкоза

RB – режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб** и бендамустин (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3)

R-CD – режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб**, циклофосфамид** и дексаметазон** (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3)

R-HDM – режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб** и метилпреднизолон** (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3)

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяемый не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – оценка общего состояния пациента по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (см. Приложение Г).

В-симптомы – неспецифические симптомы опухолевой интоксикации, включающие лихорадку (температуру тела выше 38°C) более 2 нед подряд без признаков воспаления, ночные профузные поты, похудение на 10% массы тела за последние 6 мес.

Лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) – это В-клеточная опухоль из малых В-лимфоцитов с иммунофенотипом хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), характеризующаяся наличием лимфаденопатии и/или спленомегалии с содержанием В-лимфоцитов в периферической крови $\leq 5 \times 10^9/\text{л}$ без морфологических признаков поражения костного мозга.

Синдром Рихтера – появление крупноклеточной лимфомы на фоне ХЛЛ.

Ходжкинская трансформация – появление лимфомы Ходжкина на фоне ХЛЛ.

ХЛЛ – это опухоль из малых В-лимфоцитов, характеризующаяся пролиферацией и накоплением аберрантных лимфоидных клеток в костном мозге, крови, лимфоидных тканях; критерием постановки диагноза является обнаружение абсолютного В-клеточного лимфоцитоза в крови ($> 5 \times 10^9/\text{л}$ моноклональных В-лимфоцитов). ХЛЛ и ЛМЛ представляют собой различные проявления одного и того же заболевания.

Трансформация – развитие диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы или лимфомы Ходжкина на фоне ХЛЛ или ЛМЛ.

1. Краткая информация

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ХЛЛ и ЛМЛ – это В-клеточные опухоли из малых В-лимфоцитов. ХЛЛ и ЛМЛ биологически представляют собой одну нозологическую форму. Отличие между ними состоит в том, что при ХЛЛ в крови наблюдается значительный лимфоцитоз (≥ 5000 моноклональных В-лимфоцитов), тогда как при ЛМЛ выявляется поражение лимфатических узлов, селезенки, но содержание клональных В-клеток в крови $\leq 5 \times 10^9/\text{л}$, отсутствуют морфологические признаки поражения костного мозга.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Молекулярный патогенез ХЛЛ – комплексный многоступенчатый процесс, который приводит к репликации клона В-лимфоцитов [1–3]. Почти во всех случаях хроническому лимфолейкозу предшествует моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВКЛ), который обнаруживается высокочувствительными методами иммунофенотипирования у 5–15% лиц старше 40 лет, риск развития МВКЛ увеличивается с возрастом [4]. МВКЛ инициируется комплексом факторов, который включает мутации ряда генов, антигенную стимуляцию, сигналы от микроокружения, эпигенетические модификации и, наконец, цитогенетические нарушения. В результате появляется клон лимфоцитов с фенотипом клеток ХЛЛ. Учитывая многократно преобладающую частоту МВКЛ, к развитию ХЛЛ приводят дополнительные генетические нарушения в 1 из 100 случаев МВКЛ. Клетки ХЛЛ существенно влияют на микроокружение, инициируя появление особого микроокружения и даже специализированных клеток (nurse-like cells), которые определяют их клональную экспансию и дают возможность переживать генотоксические стрессы. Время и химиотерапия приводят к клональной эволюции с накоплением генетических нарушений, которые делают клетки ХЛЛ все более автономными, быстро делящимися и рефракторными к терапии.

Клетки ХЛЛ/ЛМЛ экспрессируют В-клеточные антигенные рецепторы с ограниченным репертуаром специфичности. Постоянная передача сигнала через эти рецепторы и характер этой передачи являются ключевым фактором, определяющим жизнеспособность клеток ХЛЛ и также характер развития этой опухоли. Предполагается, что сигнальный путь В-клеточного рецептора не зависит от антигенов, но осуществляется автономно, возможно, при взаимодействии клеток ХЛЛ друг с другом [5, 6].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ХЛЛ – самый частый вид лейкоза у взрослых. В европейских странах заболеваемость им составляет 5 случаев на 100 тыс. человек в год. Заболеваемость увеличивается с возрастом. У лиц старше 70 лет она составляет более 20 случаев на 100 тыс. человек в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах – 69 лет [7–10]. В Российской Федерации ХЛЛ выявляется реже: в 2017 г. заболеваемость составила 2,95 случая на 100 тыс. человек, медиана возраста на момент установления диагноза – 68 лет [11].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

C91.1 – Хронический лимфоцитарный лейкоз.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ХЛЛ может классифицироваться по стадиям (см. раздел 1.5.1 «Стадирование»), а также по группам риска (см. раздел 1.5.2 «Определение групп риска») [12].

1.5.1. Стадирование

Стадию ХЛЛ устанавливают на основании физикального исследования и анализа крови по критериям J. Binet (табл. 1) [12]. Компьютерная томография (КТ), рентгеновское и ультразвуковое исследование (УЗИ) для установления стадии не требуются. Стадия констатируется на текущий момент, указывается в диагнозе и служит ориентиром при определении показаний к терапии.

Стадирование ЛМЛ осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (см. раздел 6.1) [13].

Таблица 1. Стадии ХЛЛ по J. Binet
Table 1. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) in J. Binet staging system

Стадия	Характеристика	Медиана выживаемости, мес	Доля пациентов в дебюте, %
A	Гемоглобин >100 г/л Тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$, поражено <3 лимфатических областей*	>120	60
B	Гемоглобин >100 г/л Тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$, поражено >3 лимфатических областей*	61	30
C	Гемоглобин <100 г/л или Уровень тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$	32	10

*Лимфатические области: шейные лимфатические узлы, подмышечные лимфатические узлы (с 1 или 2 сторон), паховые лимфатические узлы (с 1 или 2 сторон), печень, селезенка.

1.5.2. Определение групп риска

Международный прогностический индекс (МПИ) для ХЛЛ разработан на основании анализа выживаемости 3472 пациентов, включенных в 8 исследований, которые проведены в Европе и США [14]. Индекс учитывает 5 параметров:

- 1) наличие del(17p) и/или мутаций TP53;
- 2) мутационный статус генов вариабельного региона иммуноглобулинов (IGHV);
- 3) уровень β_2 -микроглобулина;
- 4) стадию;
- 5) возраст пациентов.

Каждому из этих параметров присвоен балл, отражающий отношение рисков (ОР) прогрессии или смерти (табл. 2). МПИ для ХЛЛ позволяет распределить пациентов по 4 группам: с низким риском прогрессирования (0–1 балл), с промежуточным риском прогрессирования (2–3 балла), с высоким риском прогрессирования (4–6 баллов) и очень высоким риском прогрессирования (7–10 баллов). Общая выживаемость (ОВ) в этих группах приведена в разделе 6.2 данных рекомендаций. Имеются данные о том, что МПИ позволяет стратифицировать пациентов в рецидиве ХЛЛ.

Таблица 2. Международный прогностический индекс
Table 2. International Prognostic Index

Параметр	Отрицательное значение	ОР	Баллы
TP53 (17p)	Делеция/мутация	4,2	4
Статус IGHV	Без мутаций	2,6	2
Уровень β_2 -микроглобулина, мг/л	$>3,5$	2,0	2
Стадия	В/С по J. Binet или I–IV по Rai	1,6	1
Возраст	>65 лет	1,7	1
Возможные значения шкалы			0–10

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболевание может протекать бессимптомно или проявляться лимфаденопатией, увеличением миндалин, спленомегалией, гепатомегалией и неспецифическими симпто-

мами, обусловленными анемией (утомляемость, недомогание), иммуносупрессией (присоединением инфекционных осложнений), интоксикацией (В-симптомами – температурой тела $>38^{\circ}\text{C}$ более 2 нед подряд без признаков воспаления, ночными профузными потоми, похудением на 10% массы тела за последние 6 мес).

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200387>

2. Диагностика

Критерии установления диагноза/состояния

Для постановки диагноза ХЛЛ требуются общий анализ крови и иммунофенотипическое исследование с использованием многоцветной проточной цитометрии, которое предпочтительнее выполнять по крови.

Диагностические критерии ХЛЛ (Всемирная организация здравоохранения, 2016) [15]:

- $\text{МВКЛ} > 5000$ в 1 мкл крови;
- фенотип $\text{CD}19+$, $\text{CD}5+$, $\text{CD}23+$, $\text{CD}79b+\text{dim}$, $\text{CD}20+\text{dim}$, $\text{CD}22+\text{dim}$, slg dim , $\text{CD}81\text{dim}$, $\text{CD}160\text{dim}$;
- рестрикция легких цепей (кappa или lambda);
- $>30\%$ лимфоцитов в костном мозге;
- диагноз ХЛЛ не устанавливается при наличии цитопении или связанных с заболеванием симптомов при количестве моноклональных В-лимфоцитов $<5000/\text{мкл}$.

Диагноз устанавливают при выявлении в крови >5000 В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови при условии, что лимфоцитоз сохраняется более 3 мес. Клональность В-лимфоцитов должна быть подтверждена с помощью иммунофенотипирования.

ЛМЛ диагностируется при наличии лимфаденопатии, и/или спленомегалии, и/или цитопении, вызванной поражением костного мозга, при условии, что абсолютное число моноклональных В-лимфоцитов в крови не превышает 5000 в 1 мкл. Иммуногистохимический фенотип опухолевых В-лимфоцитов соответствует ХЛЛ. Диагноз должен быть подтвержден биопсией лимфатического узла, костного мозга или пораженного органа.

2.1. Жалобы и анамнез

- Всем пациентам с подозрением на ХЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ХЛЛ при каждом приеме у гематолога **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для выявления факторов, которые могут оказать влияние на выбор лечебной тактики пациента [12, 16].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) – С (уровень достоверности доказательств – УДД – 5).

Комментарий: при сборе анамнеза необходимо уточнить наличие в семейном анамнезе заболеваний органов кроветворения и крови. Жалобы могут отсутствовать, и тогда признаки заболевания выявляются при случайном обследовании. Может быть выявлено бессимптомное увеличение лимфатических узлов любой локализации. Могут присутствовать любые жалобы, связанные с вовлечением органов и тканей. При сборе жалоб особое внимание необходимо уделить выявлению неспецифических симптомов интоксикации (температуры тела $>38^{\circ}\text{C}$ более 2 нед подряд без признаков воспаления, ночных профузных потов; похудения на 10% массы тела за последние 6 мес).

2.2. Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ или выявленным ХЛЛ/ЛМЛ при первичном или повторном приеме, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение визуального терапевтического осмотра, терапевтической пальпации и терапевтической аускультации для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем [12, 16].

УУР – С (УДД – 5).

Комментарий: при осмотре необходимо оценить общее состояние пациента по шкале ECOG (см. Приложение Г1), а также осмотреть миндалины и полость рта; пальпация должна включать в себя пальпацию всех доступных групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Лабораторные исследования для оценки общего состояния пациента

- Всем пациентам с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ или выявленным ХЛЛ/ЛМЛ при первичном или повторном приеме, оценке ремиссии через 2 мес после завершения терапии, при контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить развернутый клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов для верификации диагноза, уточнения активности заболевания, определения возможности проведения терапии и/или (в случае ранее проведенной терапии) – развития нежелательных явлений лечения [12, 16].

УУР – С (УДД – 5).

Комментарий: в окрашенных препаратах периферической крови клетки ХЛЛ имеют морфологию малых лимфоцитов с узким ободком цитоплазмы, плотным ядром, глыбчатым хроматином, без отчетливого ядрышка. Реже встречается морфология активированных лимфоцитов – с более широким ободком цитоплазмы синего цвета или краевой базофилией. Среди лимфоцитов около 5% могут составлять атипичные клетки (с расщепленными, складчатыми ядрами), а также пролимфоциты – более крупные клетки с неравномерно распределенным хроматином в ядре, 1–2 нуклеолами, что не противоречит диагнозу ХЛЛ. Для ХЛЛ характерно выявление в крови разрушенных клеток – теней Гумпрехта. При выявлении более 55% пролимфоцитов в крови диагностируют пролимфоцитарный лейкоз, вариант которого (В- или Т-клеточный) устанавливается при иммунофенотипировании [16].

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед проведением противоопухолевой терапии для оценки общего состояния, определения необходимости проведения сопутствующей или сопроводительной терапии или редукции доз препаратов **рекомендуется** выполнение следующих лабораторных исследований:
 - биохимического общетерапевтического анализа крови (определяют уровень лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, билирубина);
 - аспаргатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, калия, натрия, хлора, кальция, β_2 -микроглобулина) [12, 16];
 - коагулограммы (определяют уровень протромбина, фибриногена, антитромбина III, плазминогена, D-димера, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время), прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) для уточнения наличия гемолитических осложнений ХЛЛ [12, 16];
 - общего (клинического) анализа мочи [12, 16].

УУР – С (УДД – 5).

2.3.2. Лабораторные исследования для верификации диагноза и оценки прогностических факторов

- При подозрении на ХЛЛ у пациентов с числом В-лимфоцитов ≥ 5000 в 1 мкл **рекомендуется** выполнить иммунофенотипирование лимфоцитов крови методом проточной цитофлуориметрии с целью верификации диагноза [17].
УУР – В (УДД – 2).

Комментарии: диагноз ХЛЛ устанавливается при выявлении ≥ 5000 В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови при условии, что лимфоцитоз сохраняется более 3 мес. Клональность В-лимфоцитов должна быть подтверждена с помощью иммунофенотипирования. Рекомендуемая для диагностики ХЛЛ минимальная диагностическая панель должна включать следующие маркеры: CD19, CD5, CD23, CD20, κ , λ . В качестве дополнительных диагностических маркеров рекомендуется использовать CD43, CD200, CD79b, CD81. Часто рекомендуемые, но необязательные для диагностики и мониторинга опухолевой популяции ХЛЛ маркеры: CD22, FMC7, CD38. Классический фенотип клеток ХЛЛ характеризуется экспрессией В-клеточных антигенов CD19, CD20, CD22, CD79b в сочетании с «Т-клеточным» маркером CD5 и активационным маркером CD23. Опухолевые клетки экспрессируют один тип легкой цепи иммуноглобулинов – Ig (кappa или lambda). Интенсивность экспрессии В-клеточных антигенов (CD20, CD22, CD79b), а также поверхностных Ig на клетках ХЛЛ ниже, чем на нормальных В-лимфоцитах. Тем не менее можно встретить немало случаев, когда фенотип опухолевых клеток не вполне соответствует ХЛЛ.

- При подозрении на ЛМЛ у пациентов без клинического лимфоцитоза в крови, а также у пациентов с подозрением на трансформацию **рекомендуется** выполнить биопсию лимфатического узла (очага поражения) и патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала лимфатического узла с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза [12, 16, 18].

УУР – С (УДД – 5).

Комментарии: в гистологических препаратах морфологический субстрат представлен диффузным ростом небольших лимфоидных клеток с округлыми ядрами, комковатым хроматином, без отчетливых ядрышек. В срезах ткани лимфатического узла нередко присутствуют фолликулоподобные структуры – псевдофолликулы, так называемые зоны роста, представленные увеличенным количеством параиммунобластов, клеток с морфологией пролимфоцитов с различными ядрышками. Детальное описание морфологической картины дается в соответствующих разделах рекомендаций. При прогрессии ХЛЛ размер этих псевдофолликулов увеличивается, они могут сливаться. У 3–5% пациентов с ХЛЛ и ЛМЛ развивается диффузная В-крупноклеточная лимфома или лимфома Ходжкина. Появление крупноклеточной лимфомы на фоне ХЛЛ называется синдромом Рихтера. Появление лимфомы Ходжкина на фоне ХЛЛ называется ходжкиской трансформацией. Во всех случаях локального быстрого увеличения лимфатических узлов или существенного изменения клинической картины болезни (появления В-симптомов – внезапной потери массы тела, ночной потливости) необходимо выполнить биопсию лимфатического узла, костного мозга или экстранодального очага. Синдром Рихтера констатируется только на основании гистологического исследования.

- Пациентам с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ для оценки объема поражения костного мозга и состояния остальных ростков кроветворения, исключения поражения костного мозга другими опухолями и инфекциями, а также для получения исходного образца костного мозга, необходимого для сравнения с образцом, полученным после проведения терапии, **рекомендуется**:

1) получение цитологического препарата костного мозга путем пункции (стеральной пункции), цитологическое (миелограмма) и иммунофенотипическое (методом проточной цитофлуориметрии) исследование мазка костного мозга либо

2) получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патологоанатомическое исследова-

ние биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов в следующих случаях [17]:

- перед началом терапии у пациентов, ранее не проходивших ее (необязательно, но желательно);
- при подозрении на трансформацию.

УУР – В (УДД – 3).

Комментарии: гистологический диагноз ХЛЛ устанавливается при наличии в костном мозге диффузного лимфоидного пролиферата из мономорфных клеток небольшого размера с округлыми ядрами, комковатым хроматином, в зависимости от условий фиксации – с неотчетливыми ядрышками или без них, с тонкостенными сосудами капиллярного/венулярного типа; обычно разрозненно расположены крупные клетки с морфологией параиммунобластов, иногда присутствуют псевдофолликулы (пролиферативные центры). При иммуногистохимическом исследовании лимфоидный пролиферат характеризуется экспрессией CD20 (гетерогенная по интенсивности, преимущественно слабая мембранная реакция), CD79a, IgM, ядерной экспрессией PAX 5, LEF1 (ядерная реакция), коэкспрессией CD5 (мембранная реакция) и CD23 (мембранная реакция), CD43 при отсутствии экспрессии CD10, BCL-6, Cyclin D1. Экспрессия LEF1 (ядерная экспрессия) более интенсивно выражена в клетках пролиферативных центров, в клетках с морфологией пролимфоцитов. Для клеток пролиферативных центров характерна более интенсивная экспрессия CD20, IgM, LEF1, иногда часть клеток псевдофолликулов (пролиферативных центров) экспрессирует cyclin D1 (слабая ядерная реакция). Индекс пролиферативной активности Ki-67 невысокий, обычно составляет 5–15% позитивных клеток в зонах диффузного мелкоклеточного инфильтрата. При иммуногистохимическом исследовании на парафиновом материале может отсутствовать экспрессия CD5 (до 20–25% случаев). Экспрессией BCL-2 характеризуются все варианты мелкоклеточных В-клеточных лимфом, коэкспрессия IgM и IgD характерна для лимфоцитарной лимфомы и лимфомы из клеток мантии. Экспрессия LEF1 характерна для лимфоцитарной лимфомы с трансформацией в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (синдром Рихтера) и позволяет провести дифференциальную диагностику с CD5+ диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой.

Получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия костного мозга) не требуется для подтверждения и формулирования диагноза ХЛЛ/ЛМЛ.

Биопсия костного мозга является необязательной, но желательной процедурой перед началом терапии. ХЛЛ нередко сочетается с другими опухолями, которые могут метастазировать в костный мозг, выявляться только при биопсии и даже быть причиной цитопении. Иммунохимиотерапия (ИХТ) в флударабинсодержащем режиме нередко осложняется цитопенией. Наличие исходного образца костного мозга позволяет дифференцировать прогрессирование, аплазию, развитие миелодиспластического синдрома/острого миелоидного лейкоза, аутоиммунные цитопении.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед началом 1-й и всех последующих линий терапии **рекомендуется** проведение молекулярно-цитогенетического исследования с применением метода флуоресцентной гибридизации (FISH) на делецию 17p и определение мутаций гена TP53, а также (при наличии возможности) на +12; del(11q), del(13q), del(17p) для определения прогностической группы и выработки тактики лечения [14].

УУР – А (УДД – 2).

Комментарии: делеция 17p является главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на терапевтическую тактику. Рекомендуется проводить скрининг на делецию 17p у всех пациентов, имеющих показания к началу терапии, и/или при неэффективности стандартной терапии, особенно у пациентов моложе 55 лет, у которых может быть проведена аллогенная трансплантация.

В настоящее время благодаря методу глубокого секвенирования установлено, что большинство случаев рефрактерности обусловлено утратой TP53 либо за счет делеции

в сочетании с мутациями, либо за счет мутаций гена. Поэтому сегодня выполнение FISH на делецию 17p недостаточно. Для того чтобы идентифицировать наибольшее число пациентов с устойчивостью к ИХТ, необходимо также исследовать мутации TP53. Наличие мутации констатируется, если число клеток с мутацией превышает 10%.

• Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на момент установления диагноза **рекомендуется** определение мутации генов IGTV для уточнения прогноза заболевания [14].

УУР – А (УДД – 2).

Комментарии: мутации генов IGTV имеют прогностическое значение. В настоящее время прогноз у пациентов с ХЛЛ оценивают по МПИ для ХЛЛ (см. раздел 5.1). Индекс требует оценки уровня β_2 -микроглобулина, мутационного статуса IGTV, а также цитогенетического исследования. Определение этих показателей желательно. У пациентов с мутациями IGTV без факторов неблагоприятного прогноза, достигших МОБ-негативной ремиссии после 3 циклов, возможно сокращение дозирования препаратов или числа циклов FCR. При этом ремиссии у данной группы пациентов столь же длительны. С учетом высокой информативной ценности в отношении времени до терапии, эффективности ИХТ, времени до рецидива мутационный статус генов IGTV рекомендуется по возможности определять, однако данное исследование не является обязательным вне клинических исследований.

• Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ через 6 мес после завершения лечения **рекомендуется** иммунофенотипирование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии для выявления маркеров минимальной остаточной болезни (МОБ) при гемобластозах [19].

УУР – А (УДД – 2).

Комментарии: при финальной оценке эффекта после завершения ИХТ МОБ позволяет прогнозировать время до рецидива и ОВ. Большинство прогностических схем построено на оценке МОБ в крови, однако исследование костного мозга позволяет достоверно подтвердить МОБ-негативную полную ремиссию.

Неоднократно показано, что количественная характеристика МОБ в крови по завершении терапии коррелирует с выживаемостью и поэтому может использоваться как руководство к действию. Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови $>1\%$ предвещает ранний рецидив и может служить основанием для смены терапии. Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови $0,90–0,01\%$ характеризует группу пациентов с медианой выживаемости без прогрессирования (ВБП) около 3 лет; у этой категории пациентов можно рассматривать возможность поддерживающей терапии. Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови $<0,01\%$ свидетельствует о высокой вероятности длительной ремиссии (>5 лет).

После трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток МОБ определяется каждые 3 мес в течение года или до наступления рецидива.

2.3.3. Другие обязательные лабораторные исследования

• Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы резус (резус-фактора), определение фенотипа антигенов эритроцитов для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [16].

УУР – С (УДД – 5).

• Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед проведением терапии антителами к CD20 или ибрутинибом** с целью уточнения риска и в случае необходимости профилактики реактивации вирусного гепатита [20] **рекомендуется** выполнение развернутого вирусологического исследования для выявления маркеров вируса гепатита В, которое должно включать определение:

- антигена (HbsAg) вируса гепатита В в крови;
- антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В в крови;

- антител к ядерному антигену (HbcAg) вируса гепатита В в крови;
- ДНК вируса гепатита В в крови методом полимеразной цепной реакции (качественное исследование).

УУР – С (УДД – 4).

Комментарии: этому вопросу при ХЛЛ уделяется особое внимание, поскольку клетки ХЛЛ являются дополнительным резервуаром для вируса гепатита В. Значения маркеров вирусного гепатита В представлены в Приложении А3.1.

• Всем первичным пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** молекулярно-биологическое исследование крови на наличие вируса иммунодефицита человека (определение антител классов М, G – IgM, IgG) к вирусам иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus – HIV-1 и Human immunodeficiency virus – HIV-2) в крови для уточнения необходимости одновременного проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [16].

УУР – С (УДД – 5).

• Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на момент установления диагноза, после каждой иммуносупрессивной терапии и после каждой тяжелой бактериальной инфекции **рекомендуется** определение уровня Ig [12, 16].

УУР – С (УДД – 5).

2.4. Инструментальные диагностические исследования

• Всем пациентам перед началом терапии ХЛЛ/ЛМЛ, при оценке ремиссии через 2 мес после завершения терапии (если имелось поражение лимфатических узлов области средостения и/или легочной ткани), а также при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение КТ грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии или оценки противоопухолевого эффекта, если исследование выполнено в динамике [12, 16].

УУР – С (УДД – 5).

• Пациентам перед началом терапии ХЛЛ/ЛМЛ, если выявлены противопоказания к КТ, при оценке ремиссии через 2 мес после завершения терапии (если имелось поражение лимфатических узлов области средостения и/или легочной ткани), а также при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии выполнить следующие исследования [12, 16]:

- рентгенографию органов грудной клетки в 2 проекциях;
- УЗИ лимфатических узлов (периферических, внутрибрюшных и забрюшинных) и внутренних органов (органов брюшной полости и малого таза).

УУР – С (УДД – 5).

• Пациентам с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ либо с установленным диагнозом ХЛЛ/ЛМЛ, у которых имеются клинические признаки синдрома Рихтера или ходжкинской трансформации (прогрессирующий рост лимфатических узлов, потеря массы тела, персистирующая лихорадка без признаков инфекции, высокий уровень лактатдегидрогеназы, гиперкальциемия), **рекомендуется** выполнить позитронную эмиссионную томографию с применением опухолетропных радиофармпрепаратов для исключения трансформации либо для выявления зон с вероятной трансформацией [21].

УУР – В (УДД – 3).

Комментарии: при значениях $SUV < 5$ вероятность синдрома Рихтера составляет около 3% [22]. Для синдрома Рихтера типичны значения $SUV > 15\%$. Если интенсивность накопления препарата отчетливо различается в разных зонах, необходимо выполнение биопсии наиболее активно-го узла или очага.

• Всем пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ перед началом терапии для своевременного выявления сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной системы и для определе-

ния необходимости их профилактики или лечения **рекомендуется** выполнить следующие исследования [16]:

- электрокардиографию;
- эхокардиографию;
- ультразвуковую доплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей.

УУР – С (УДД – 5).

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200388>

3. Лечение

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинических рекомендациях, направлены на обеспечение пациентки клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяется в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности при их применении, также возможна коррекция доз с учетом состояния пациентки.

3.1. Показания к началу терапии В-клеточного ХЛЛ

- Всем пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ **рекомендуется** начало специфической терапии только при наличии показаний в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению хронического лимфоцитарного лейкоза – IWCLL 2018 г. (см. Приложение А3.2) [12, 16].

УУР – С (УДД – 5).

Комментарии: около 30% пациентов имеют медленно прогрессирующее течение ХЛЛ, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной. Наличие такой группы пациентов делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии. Терапия ХЛЛ должна начинаться при наличии показаний по критериям IWCLL 2018 г. Пациенты в стадии А с аутоиммунной гемолитической анемией или идиопатической тромбоцитопенической пурпурой должны получать лечение по поводу этих осложнений. Если аутоиммунное осложнение плохо отвечает на терапию кортикостероидами для системного использования, возможно применение направленной на ХЛЛ ИХТ. Бессимптомная гипогаммаглобулинемия и наличие моноклональной секретиции сами по себе не являются показаниями к лечению. Выявление маркеров отрицательного прогноза, в том числе делеции 17p, не является показанием к началу терапии.

3.2. Первая линия лечения ХЛЛ

Цели лечения в первую очередь определяются возрастом, а также числом и тяжестью сопутствующих заболеваний (табл. 3).

Таблица 3. Подразделение на группы пациентов с ХЛЛ Table 3. The subdivision of the groups of patients with CLL			
Коморбидность, возраст	Нет значимой коморбидности	Значимая коморбидность	Старческий возраст, органические патологии
Цель терапии	Долгосрочная ремиссия, эрадикация МОБ	Контроль над болезнью, низкая токсичность	Паллиативная

Существует объективная шкала оценки числа и тяжести сопутствующих заболеваний (коморбидности) – CIRIS (Cumulative Illness Rating Score; см. Приложение Г2). В реальной клинической практике оценка кумулятивного индекса коморбидности не требуется. В настоящее время понятие «значимая коморбидность» не может быть объективно и воспроизводимо определено. В связи с этим распределение пациентов на терапевтические группы проводится по решению врача.

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ с коморбидностью, которая может повлиять на выбор программы противоопухолевого лечения, перед началом терапии **рекомендуется** консультация соответствующего врача-специалиста (врача-кардиолога, врача-невролога, врача-оториноларинголога и др.) [16].

УУР – С (УДД – 5).

Результаты крупных клинических исследований 2000-х годов убедительно свидетельствуют о низкой эффективности ИХТ у пациентов с делецией 17p. Однако это цитогенетическое нарушение выявляется до начала терапии 1-й линии только у 7% пациентов. Число пациентов с клинической рефрактерностью (прогрессированием на фоне лечения или быстрым рецидивом) приблизительно в 2 раза больше. Эти наблюдения легли в основу понятия ХЛЛ высокого риска.

Таким образом, при проведении терапии 1-й линии пациенты могут быть распределены на 3 группы.

1. К 1-й группе относятся молодые пациенты (менее 65 лет) без делеции 17p и/или мутации TP53 с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний. В этой группе необходимо стремиться к достижению полной ремиссии, по возможности с эрадикацией МОБ, поскольку только такая тактика может привести к реальному увеличению продолжительности жизни. Основа лечения пациентов этой группы – курсовая ИХТ. В подгруппе пациентов без мутаций генов IGTV комбинация ибрутиниба** и ритуксимаба** оказалась значительно более эффективной и менее токсичной по сравнению с режимом FCR. У пациентов без мутаций генов IGTV может рассматриваться возможность терапии ибрутинибом**.

2. К 2-й группе относятся пациенты преклонного возраста (старше 65 лет), а также молодые пациенты с множественным сопутствующими заболеваниями. В этой группе нужно стремиться к достижению эффективного контроля над опухолью, избегая неоправданной токсичности. Аналоги пуринов в этой группе лучше не использовать или применять в редуцированных дозах.

3. К 3-й группе относятся пациенты с делецией 17p и/или мутацией TP53 независимо от возраста и коморбидности. Терапией выбора у этих пациентов является применение ибрутиниба** в монорежиме. У молодых пациентов при возможности терапия ибрутинибом** должна служить подготовкой к трансплантации аллогенных стволовых клеток.

У пациентов старческого возраста с органической недостаточностью цель лечения паллиативная.

3.2.1. Первая линия лечения ХЛЛ/ЛМЛ у пациентов моложе 65 лет с хорошим соматическим статусом без выявленной делеции 17p или мутации TP53

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65 лет без значимой коморбидности (физически активным, без тяжелых сопутствующих заболеваний, с нормальной функцией почек) без делеции 17p или мутации TP53 в качестве 1-й линии лечения **рекомендуется** для достижения ремиссии проведение ИХТ по схеме FCR: ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² внутривенно капельно, день 1, последующие циклы: 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, день 1; #флударабин** – 25 мг/м² внутривенно капельно, дни 1–3; #циклофосфамид** – 250 мг/м² внутривенно капельно, дни 1–3 (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3) [23, 24].

УУР – А (УДД – 2).

Комментарии: стандартом терапии 1-й линии у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом, кроме пациентов с del(17p) и/или мутацией TP53, является режим FCR (флударабин**, циклофосфамид**, ритуксимаб**). Обновленные в 2016 г. результаты исследования CLL8 пока-

зали, что в группе FCR число выживших при медиане наблюдения, равной 5,9 года, составило 78,7% по сравнению с 66,9% в группе FC (ОР 0,68, 95% доверительный интервал – ДИ 0,535–0,858, $p=0,001$). Медиана ВВП у пациентов с мутациями генов IGHV, получавших лечение по схеме FCR, не достигнута [24]. При этом режим FCR ассоциируется с высокой частотой развития нежелательных явлений, особенно цитопении и инфекционных осложнений. Лейкопения и нейтропения 3–4-й степени тяжести, согласно общим критериям токсичности (CTC), наблюдались у 24 и 34% пациентов, получавших FCR, у 25% зафиксировано развитие инфекций 3–4-й степени тяжести.

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65–70 лет без значимой коморбидности (физически активным, без тяжелых сопутствующих заболеваний, с нормальной функцией почек) без делеции 17p или мутации TP53, у которых не может быть проведен режим FCR (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3), в качестве 1-й линии **рекомендуется** проведение ИХТ по схеме RB (ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² внутривенно капельно, день 1, последующие циклы: 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, день 1; #бендамустин** – 90 мг/м² внутривенно капельно, дни 1, 2) для достижения ремиссии (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3) [25, 26].

УУР – А (УДД – 2).

Комментарии: при невозможности проведения режима FCR альтернативным вариантом 1-й линии терапии может быть комбинация бендамустина** и ритуксимаба** (BR). В исследовании CLL10 показано, что режим BR менее токсичен по сравнению с режимом FCR, хотя и менее эффективен. Частота общего ответа в обеих группах составила 95–96%. Медиана ВВП также оказалась больше в группе FCR (55,2 мес против 41,7 мес, ОР 1,643, 95% ДИ 1,308–2,064; $p=0,0003$). Нейтропения и инфекционные осложнения 3–4-й степени тяжести по CTC значительно чаще регистрировались в группе FCR (87,7% против 67,8%; $p<0,001$ и 39,8% против 25,4%; $p=0,001$), особенно у пациентов старше 65 лет (48,4% против 26,8%; $p=0,001$). По частоте развития анемии и тромбоцитопении, а также случаев смерти, связанной с лечением, группы статистически значимо не различались (3,9% против 2,1%). В исследовании CLL10 показано, что эффективность режимов BR и FCR у пациентов старше 65 лет сопоставима [26]. В многоцентровом российском исследовании показано, что режим BR разумно безопасен и высокоэффективен в терапии 1-й линии у пациентов с ХЛЛ при назначении #бендамустина** в дозе 90 мг/м² в комбинации с ритуксимабом** в дозе 375 мг/м² в 1-м цикле и 500 мг/м² во 2–6-м циклах.

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65–70 лет без значимой коморбидности без мутаций генов IGHV при наличии возможности в качестве одной из опций 1-й линии терапии может быть **рекомендована** для достижения ремиссии терапия ибрутинибом** в монорежиме в дозе 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности или в комбинации с ритуксимабом** (ибрутиниб** – 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день, ежедневно; #ритуксимаб** – 50 мг/м² внутривенно капельно, день 1 цикла 2; 375 мг/м² внутривенно капельно, день 2 цикла 2; 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, день 1 циклов 3–7, лечение возобновляется на 29-й день, всего 7 циклов; схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3) [27, 28].

УУР – А (УДД – 2).

Комментарии: в исследовании E1912 пациенты моложе 70 лет без делеции 17p рандомизировались на 2 группы: получавшие ибрутиниб** в комбинации с ритуксимабом** и проходившие терапию в режиме FCR. В исследование включены 529 пациентов. Комбинация ибрутиниба** и ритуксимаба** значительно превосходила FCR по эффективности и безопасности. Наблюдалось значительное улучшение как ВВП (ОР 0,352, 95% ДИ 0,223–0,558; $p<0,0001$), так и ОВ (ОР 0,168, 95% ДИ 0,053–0,538; $p=0,0003$). Режим FCR чаще вызывал нейтропению 3–4-й степени (44% против 23%;

$p<0,0001$), а также инфекционные осложнения (17,7% против 7,1%; $p<0,0001$) [27]. Наиболее существенное превосходство в уровне ВВП и ОВ получено у пациентов без мутаций генов IGHV (ОР 0,262; 95% ДИ 0,137–0,498; $p<0,0001$). На основании полученных данных ибрутиниб** в настоящее время рекомендуется National Comprehensive Cancer Network как терапия 1-й линии у первичных пациентов ХЛЛ без мутаций генов IGHV [29]. У пациентов с мутациями генов IGHV FCR вызывает длительные ремиссии. В этой группе пациентов ибрутиниб** не имеет значительного преимущества.

- Пациентам, получающим ритуксимаб** в 1-й линии лечения ХЛЛ/ЛМЛ, при сложности осуществления венозного доступа начиная со 2-й дозы может быть **рекомендовано** применение подкожной формы ритуксимаба** в фиксированной дозе 1600 мг (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3) [30].

УУР – А (УДД – 2).

3.2.2. Первая линия лечения ХЛЛ у пожилых пациентов и пациентов с коморбидностью без выявленной делеции 17p или мутации TP53

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ старше 65–70 лет и пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или угнетением почечной функции без делеции 17p или мутации TP53 **рекомендуется** для достижения ремиссии проведение 1-й линии терапии по одной из следующих схем в зависимости от предпочтений и опыта медицинского центра и лечащего врача (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3):

1. #Хлорамбуцил** 0,5 мг/кг внутрь, дни 1, 15 + обинутузумаб** 1000 мг внутривенно, день 1 (100 мг в течение 4 ч), 2 (900 мг), 8, 15 (цикл 1), день 1 (циклы 2–6). Лечение возобновляется на 29-й день [31].

2. #Бендамустин** 90 мг/м² внутривенно капельно, дни 1, 2 ± ритуксимаб** 1 цикл: 375 мг/м² внутривенно капельно, день 1, последующие циклы: 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, день 1. Лечение возобновляется на 29-й день [25, 26, 32].

3. Ибрутиниб** 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день, ежедневно ± #ритуксимаб** 50 мг/м² внутривенно капельно, день 1 цикла 2; 375 мг/м² внутривенно капельно, день 2 цикла 2; 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, день 1 циклов 3–7, лечение возобновляется на 29-й день [33–35].

4. Режим FCR-Lite (#ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² внутривенно капельно, день 1, последующие циклы: 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, день 1; флударабин** – 20 мг/м² внутрь, дни 1–3; #циклофосфамид** – 150 мг/м² внутрь, дни 1–3. Лечение возобновляется на 29-й день [36].

5. #Хлорамбуцил** 10 мг/м² внутрь, дни 1–7 + ритуксимаб** 1 цикл: 375 мг/м² внутривенно капельно, день 1, последующие циклы: 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, день 1. Лечение возобновляется на 29-й день [37, 38].

6. #Венетоклакс 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 мес + обинутузумаб** 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6 [39].

7. Венетоклакс в режиме монотерапии 20 мг/сут (1-я неделя), 50 мг/сут (2-я неделя), 100 мг/сут (3-я неделя), 200 мг/сут (4-я неделя), 400 мг/сут (5-я неделя и далее) до прогрессирования или развития непереносимой токсичности – пациентам, которым лечение ибрутинибом** не может быть назначено [40].

УУР – В (УДД – 3).

Комментарии: у пожилых пациентов могут применяться менее интенсивные режимы ИХТ, терапия таргетными препаратами.

В исследовании MABLE сопоставлены режимы BR и Clb-R у пожилых пациентов и показана более высокая частота

полных ремиссий в группе BR, а также увеличение ВБП (39,6 мес против 29,9 мес, соответственно; $p=0,003$) [32]. По данным российского рандомизированного исследования, применение режима FCR-Lite позволило увеличить медиану ВБП пожилых пациентов с ХЛЛ до 37,1 мес (по сравнению с 26 мес при применении режима Clb-R) [36].

В исследовании немецкой группы по изучению ХЛЛ CLL11 сравнивались монотерапия хлорамбуцилом** (Clb), терапия комбинацией хлорамбуцила** с ритуксимабом** (R-Clb) и комбинацией хлорамбуцила** с обинутузумабом** (G-Clb) [31]. Наибольшая частота общего ответа (77,3%) и полных ремиссий (22,3%) наблюдалась в группе G-Clb. Режим G-Clb позволяет добиться эрадикации МОБ в периферической крови и костном мозге у 37,6 и 19,5% пациентов, соответственно. Обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом** позволяет увеличить ВБП до 26,7 мес ($p<0,0001$ в сравнении с терапией R-Clb и хлорамбуцилом**). Инфузии обинутузумаба** следует проводить при наличии доступа к средствам экстренной медицинской помощи с адекватным мониторингом. У пациентов с большой массой опухоли оправдана предфаза в виде 1–2 курсов монотерапии хлорамбуцилом**, направленной на уменьшение массы опухоли. Адекватная профилактика инфузионных реакций (премедикация антигистаминами препаратами и внутривенно введением дексаметазона**, введение 1-й дозы в 2 этапа, профилактический отказ от антигипертензивных препаратов) позволяет справляться с инфузионными реакциями. В большинстве случаев они возникают только при 1-й инфузии обинутузумаба**, так как гиперлимфоцитоз обычно полностью разрешается за 1 нед.

В 2018 г. представлены результаты 4-летнего наблюдения в рамках исследования RESONATE-2, в котором сравнивались монотерапия ибрутинибом** и хлорамбуцилом** в 1-й линии терапии ХЛЛ у пожилых пациентов [33, 34]. В исследовании продемонстрировано значительное превосходство ибрутиниба** над хлорамбуцилом**, в том числе по уровню ОВ. Медиана ВБП в группе ибрутиниба** не достигнута при медиане продолжительности наблюдения в 48 мес. ВБП значительно выше при применении ибрутиниба** во всех группах пациентов, в том числе у пациентов с неблагоприятными генетическими факторами. ОВ значительно выше в группе ибрутиниба**, чем в группе хлорамбуцила**. Общий ответ составил 86% в группе пациентов, получавших ибрутиниб**, и 35% – в группе пациентов, получавших хлорамбуцил**, со статистически значимой разницей ($p<0,0001$). Терапия ибрутинибом** в 1-й линии не сопровождалась значительным повышением частоты нежелательных явлений и не требовала пребывания пациентов в стационаре.

В исследовании Alliance первичные пациенты старше 65 лет рандомизировались на 3 группы: получавшие терапию в режиме BR, комбинацию ибрутиниба** и ритуксимаба** и монотерапию ибрутинибом** [35]. Двухлетняя ВБП в группе бендамустина** + ритуксимаба** составила 74%, в группе ибрутиниба** – 87%, в группе комбинации ибрутиниба** и ритуксимаба** – 88%. Частота гематологических нежелательных явлений 3, 4 или 5-й степени выше в группе комбинации бендамустина** с ритуксимабом** (61%), чем в группе ибрутиниба** в режиме монотерапии (41%) и в группе ибрутиниба** в комбинации с ритуксимабом** (39%).

Добавление к хлорамбуцилу** моноклонального антитела к CD20 улучшает результаты лечения при приемлемой токсичности. В 2 нерандомизированных исследованиях [37, 38], выборки пациентов в которых различались по коморбидности, показано, что добавление ритуксимаба** к хлорамбуцилу** увеличивает медиану ВБП с 18 до 24 мес, кроме пациентов с del11q, у которых ВБП составила 12 мес. Комбинация хлорамбуцила** с ритуксимабом** значительно уступает по эффективности всем остальным вариантам лечения пожилых пациентов. Предпочтительны другие варианты лечения.

В исследовании CLL 14 включены 432 пациента (средний возраст 72 года, CIRS – 8 баллов, клиренс креатинина – 66,4 мл/мин). Пациенты рандомизированы на группы, получавшие комбинацию венетоклакса и обинутузумаба и по-

лучавшие комбинацию хлорамбуцила** и обинутузумаба (216 пациентов в каждой группе). Терапия проводилась фиксированным курсом длительностью 12 мес. Через 24 мес ВБП достоверно выше в группе венетоклакса и обинутузумаба, чем в группе хлорамбуцила** и обинутузумаба (88,2 и 64,1% соответственно). Данное преимущество отмечалось у пациентов с наличием и отсутствием делеции 17p и мутации TP53, с наличием и отсутствием мутации геновIGHV. Частота общего ответа составила 84,7% в группе венетоклакса (в 49,5% случаев – полная ремиссия, в 35,2% – частичная) и 71,2% в группе хлорамбуцила и обинутузумаба (в 23,1% – полная ремиссия, в 48,1% – частичная; $p<0,001$) [39].

- Пациентам старше 75–80 лет с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ и невысокой ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной возрастом, органной недостаточностью, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, **рекомендованы** наименее токсичные варианты терапии: 1. Монотерапия #хлорамбуцилом** 0,07–0,20 мг/кг внутрь ежедневно в течение 2–4 нед с последующим подбором дозировки [41]. 2. Монотерапия моноклональными антителами к CD20 – ритуксимаб** или обинутузумаб** в соответствующей зарегистрированной инструкции дозировке [42]. 3. Монотерапия ибрутинибом** в малых дозах, соответственно зарегистрированной инструкции [43]. **УУР – С (УДД – 4).**

3.2.3. Первая линия лечения ХЛЛ у пациентов с делецией 17p или мутацией TP53

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМ из группы высокого риска [с del(17p) и/или мутацией TP53] для достижения ремиссии при наличии возможности **рекомендована** терапия ибрутинибом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Ибрутиниб** может применяться как в монорежиме, так и в комбинации с иммунохимиопрепаратами (бендамустин**, ритуксимаб**, схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3) [33, 44]. **УУР – С (УДД – 3).**
- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ из группы высокого риска [с del(17p) и/или мутацией TP53] при наличии возможности **рекомендована** терапия комбинацией #венетоклакса 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 мес и обинутузумаба** 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6 фиксированной продолжительностью 12 мес (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3) [39]. **УУР – В (УДД – 2).**
- Молодым пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ без значимой коморбидности из группы высокого риска [с del(17p) и/или мутацией TP53] после терапии ибрутинибом** и при достижении объективного ответа в 1-й линии **рекомендовано** рассмотреть возможность проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации [45, 46]. **УУР – В (УДД – 3).**
- **Комментарии:** оптимальным сроком проведения трансплантации следует считать 2-й год терапии ибрутинибом**.
- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ из группы высокого риска [с del(17p) и/или мутацией TP53], которым лечение ибрутинибом** не может быть назначено, при наличии возможности **рекомендуется** назначение венетоклакса в режиме монотерапии (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3) [47]. **УУР – В (УДД – 3).**

3.3. Выбор терапии ХЛЛ 2-й и последующих линий

Выбор терапии при рецидивах ХЛЛ зависит от следующих факторов:

- терапия 1-й линии;
- время наступления рецидива;
- клиническая картина рецидива.

В терапии рецидива, как и в терапии 1-й линии, принципиальное значение имеет определение делеции 17p и мутации TP53. Утрата функции TP53 в рецидиве наблюдается у 20% пациентов. При выявлении утраты TP53, как и в 1-й линии терапии, наиболее оправданным является назначение ибрутиниба[®], если он не применялся ранее.

• Пациентам с поздним рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ после ИХТ (>24 мес после последней терапии) при отсутствии делеции 17p и мутации TP53 **рекомендуется** один из следующих вариантов лечения (схемы режимов лечения в Приложении А3.3):

1. Повтор ИХТ 1-й линии [48].

2. Альтернативный режим ИХТ [48, 49].

3. Ибрутиниб[®] 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день ежедневно в течение всего курса и далее (после завершения циклов BR) – до прогрессирования или развития непереносимой токсичности ± BR (#бендамустина[®] – 90 мг/м² внутривенно капельно, дни 2–3 цикла 1; дни 1, 2 циклов 2–6; ритуксимаб[®] – 375 мг/м² внутривенно капельно, день 1 цикла 1; 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, день 1 циклов 2–6. Лечение возобновляется на 29-й день, всего 6 циклов) [50–53].

4. Комбинация венетоклакса 20 мг/сут (1-я неделя), 50 мг/сут (2-я неделя), 100 мг/сут (3-я неделя), 200 мг/сут (4-я неделя), 400 мг/сут (5-я неделя и далее), прием в течение 24 мес начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом[®] и ритуксимаба[®] 375 мг/м² внутривенно капельно через 1 нед после достижения дозы венетоклакса 400 мг/сут, далее – 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно ежемесячно, всего 6 введений [54].

УУР – А (УДД – 2).

Комментарии: у пациентов с поздним рецидивом выбор терапии зависит от вида, результатов и переносимости последней терапии, общего состояния и коморбидности пациента, а также предпочтений и возможностей клиники. Повторные флуорабинсодержащие курсы возможны при условии, что при проведении этой терапии в качестве 1-й линии не наблюдались явления значительной токсичности – тяжелые затяжные цитопении, повлекшие за собой многомесячные перебои в лечении, развитие тяжелых инфекционных осложнений. В качестве терапии 2-й линии можно использовать ту же схему. У пациентов с цитопениями может быть эффективен режим R-HDMR (ритуксимаб[®] в сочетании с высокими дозами кортикостероидов для системного использования) [55]. В исследованиях II фазы получены убедительные данные об эффективности режима BR (бендамустина[®] + ритуксимаб[®]). У пациентов, ранее получавших хлорамбуцил, могут быть эффективны терапия бендамустином[®], режимы BR и FCR-Lite. Результаты 3 исследований свидетельствуют о высокой эффективности ибрутиниба[®] в терапии рецидивов ХЛЛ [50–53]. Эффективность монотерапии ибрутинибом[®] у пациентов с рецидивами составляет более 90%. Другой эффективной схемой лечения рецидивов является комбинация венетоклакса с ритуксимабом[®]: в исследовании MURANO ВБП после лечения комбинацией венетоклакса с ритуксимабом[®] составила 84,9% (в сравнении с 36,3% при лечении комбинацией бендамустина[®] и ритуксимаба[®]) [54]. ВБП значительно выше во всех клинических и биологических подгруппах пациентов.

• Пациентам с ранним (менее 24 мес после последней терапии) рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ, ранее не получавшим ибрутиниб[®], вне зависимости от наличия делеции 17p или мутации TP53 по возможности **рекомендована** монотерапия ибрутинибом[®] в соответствии с зарегистрированной инструкцией [50, 51].

УУР – В (УДД – 2).

• Пациентам с ранним (менее 24 мес после последней терапии) рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ, ранее не получавшим ибрутиниб[®], вне зависимости от наличия делеции 17p или мутации TP53 в качестве альтернативы ибрутинибу[®] может быть рекомендована комбинация венетоклакса 20 мг/сут (1-я неделя), 50 мг/сут (2-я неделя), 100 мг/сут (3-я неделя), 200 мг/сут (4-я неделя), 400 мг/сут (5-я неделя и далее), прием в течение 24 мес начиная с 1-го дня 1-го цикла

лечения ритуксимабом[®] и ритуксимаба[®] 375 мг/м² внутривенно капельно через 1 нед после достижения дозы венетоклакса 400 мг/сут, далее – 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно ежемесячно, всего 6 введений для применения фиксированным курсом длительностью 24 мес (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3) [54].

УУР – В (УДД – 2).

• Пациентам с ранним (менее 24 мес после последней терапии) рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ, имеющим противопоказания к назначению ибрутиниба[®], вне зависимости от наличия делеции 17p или мутации TP53 по возможности **рекомендована** комбинация венетоклакса 20 мг/сут (1-я неделя), 50 мг/сут (2-я неделя), 100 мг/сут (3-я неделя), 200 мг/сут (4-я неделя), 400 мг/сут (5-я неделя и далее), прием в течение 24 мес начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом[®] и ритуксимаба[®] 375 мг/м² внутривенно капельно через 1 нед после достижения дозы венетоклакса 400 мг/сут, далее – 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно ежемесячно, всего 6 введений (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3) [54].

УУР – В (УДД – 2).

• Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65 лет без значимой коморбидности, которые в связи с ранним рецидивом или в связи с выявлением при рецидиве делеции 17p и/или мутации TP53 получали ибрутиниб[®] или комбинацию венетоклакса с ритуксимабом[®], при достижении объективного ответа на терапию рецидива **рекомендуется** рассмотреть возможность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) в качестве консолидации [45, 46].

УУР – В (УДД – 3).

• Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ, у которых наблюдался рецидив во время приема ибрутиниба[®], при наличии возможности **рекомендуется** комбинация венетоклакса и ритуксимаба[®] (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3) [47, 54].

УУР – В (УДД – 3).

• Пациентам, получающим ритуксимаб[®] по поводу рецидива либо рефрактерного течения ХЛЛ/ЛМЛ, при сложности осуществления венозного доступа начиная со 2-й дозы может быть **рекомендовано** применение подкожной формы ритуксимаба[®] в фиксированной дозе 1600 мг (схемы режимов лечения см. в Приложении А3.3) [30].

УУР – А (УДД – 2).

• Лечение пациентов с ранним рецидивом (менее 24 мес после последней терапии либо во время приема ибрутиниба[®]) либо рефрактерным течением ХЛЛ/ЛМЛ вне зависимости от наличия делеции 17p или мутации TP53 **рекомендуется** проводить в медицинских организациях, обладающих необходимыми ресурсами для обеспечения данной группы пациентов своевременной эффективной и безопасной терапией в достаточных объеме и длительности в соответствии с представленными выше рекомендациями (с применением ибрутиниба[®], венетоклакса и др.) или возможностью включения пациентов в клинические исследования [16, 29].

УУР – С (УДД – 5).

3.4. Сопутствующая и сопроводительная терапия

• Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе лечения, у которых выявлен уровень IgG < 5 г/л и отмечаются рецидивирующие бактериальные инфекции, **рекомендовано** при наличии возможности проведение постоянной заместительной терапии внутривенным Ig для снижения риска инфекционных осложнений [56].

УУР – А (УДД – 1).

Комментарии: инфекции являются главной причиной смерти у 10–15% пациентов с ХЛЛ. В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что постоянная заместительная терапия внутривенным Ig эффективно снижает частоту бактериальных инфекций. Эффект наиболее значим в подгруппе пациентов с гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими инфекциями, поэтому заместительная терапия в настоящее время рекомендуется только этой категории пациентов.

Внутривенный Ig назначается в виде разовых инъекций в дозе 200–400 мг/кг 1 раз в месяц в течение года. Цель терапии состоит в поддержании уровня IgG на уровне >5 г/л. При подборе дозы и кратности введений ориентируются на пиковую и минимальную концентрацию IgG. Контроль пиковой концентрации IgG осуществляют не ранее чем через сутки после 1-го внутривенного введения Ig. Минимальную концентрацию определяют непосредственно перед следующим введением Ig. Минимальная концентрация IgG должна составлять >5 г/л. Повторные определения минимальной концентрации проводят 1 раз в 3–6 мес. Постоянную заместительную терапию Ig завершают при отсутствии тяжелых бактериальных инфекций в течение года.

• Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ после установления диагноза **рекомендуется** при отсутствии противопоказаний проведение вакцинации [57–59]:

- сезонная вакцинация вакциной для профилактики гриппа (только после восстановления уровня В-лимфоцитов, т.е. через 9 мес после терапии моноклональными антителами к CD20);
- двукратная вакцинация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции при отсутствии противопоказаний.

УУР – С (УДД – 5).

Комментарии: пневмококковая иммунизация осуществляется двукратно. Сначала вводится вакцина для профилактики пневмококковой инфекции, содержащая 13 пневмококковых антигенов. Через 2 мес осуществляют введение пневмококковой полисахаридной вакцины, содержащей 23 пневмококковых антигена. Пневмококковая ревакцинация проводится 1 раз в 5 лет.

Применение вакцин против инкапсулированных организмов, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*, рекомендовано во многих странах пациентам с ХЛЛ до химиотерапии (не менее чем за 2 нед) или после восстановления иммунной системы после терапии (не ранее чем через 3 мес). Это особенно важно для пациентов с функциональной асплиенией или для

тех, у кого планируется спленэктомия. Методика последовательной двукратной вакцинации сформировалась эмпирически на основании того, что ответ на 23-валентную вакцину слабее, чем на 13-валентную. С другой стороны, 23-валентная вакцина позволяет расширить иммунный ответ и усилить его.

3.5. Оценка ответа на лечение

• Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ **рекомендуется** оценка терапии по критериям IWCLL 2018 г. (см. раздел 6.3) при терапии ограниченной длительности (не менее чем через 2 мес после ее окончания), при непрерывной или поддерживающей терапии (не менее чем через 2 мес после достижения максимального ответа) [12].

УУР – С (УДД – 5).

Комментарии: максимальный ответ определяется как ответ, который не становится лучше в течение последних 2 мес терапии. Ингибиторы сигнального пути В-клеточного рецептора вызывают перераспределительный лимфоцитоз. Персистирующий лимфоцитоз при терапии ибрутинибом** не является признаком рефрактерности. Это состояние обозначается как частичный ответ с лимфоцитозом. Срок нормализации уровня лимфоцитов варьирует в разных исследованиях от 4 до 12 мес, однако при применении ибрутиниба** лимфоцитоз может персистировать в течение 12 мес и более, что не влияет на прогноз. У ряда пациентов уровень лимфоцитов никогда не возвращается к норме.

3.6. Обезболивание

• Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** провести диагностику причины болевого синдрома и последующую патогенетическую или симптоматическую терапию болевого синдрома в соответствии с существующими профильными рекомендациями [60, 61].

УУР – С (УДД – 5).

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200389>

4. Реабилитация

• Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуются** комплексная реабилитация, а также при необходимости поддерживающая терапия для улучшения результатов лечения и качества жизни пациента [62].

УУР – С (УДД – 5).

Комментарии: специальных методов реабилитации при ХЛЛ/ЛМЛ не существует. Реабилитация пациентов с ХЛЛ должна носить комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Такая реабилитация требует кроме медицинской помощи обязательного участия социальных работников и психологов.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200390>

5. Профилактика

Методов профилактики ХЛЛ/ЛМЛ в настоящее время не существует, поскольку неизвестен этиологический фактор или факторы, ведущие к развитию заболевания.

• Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на протяжении всей жизни пациента (как в период лечения, так и вне его) **рекомендуется** диспансерное наблюдение у гематолога [12, 16].

УУР – С (УДД – 5).

Комментарии: частота наблюдения пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ после завершения лечения законодательно не регламентирована. В течение 1-го года после завершения лечения пациент должен наблюдаться у гематолога не реже 1 раза в 3 мес. Далее частота наблюдения устанавливается гематологом индивидуально в зависимости от общего состояния и самочувствия пациента, осложнений про-

веденной терапии, достигнутого ответа на терапию, но не должна составлять менее 1 раза в год.

При диспансерном наблюдении кроме осмотра пациента и сбора анамнеза необходимо выполнять общий анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы, а также, если заболевание сопровождалось лимфаденопатией, инструментальное исследование периферических лимфатических узлов (УЗИ или КТ). Остальные методы обследования могут применяться по усмотрению гематолога.

• Пациентам, у которых проводилось/проводится лечение по поводу ХЛЛ/ЛМЛ, **рекомендуется** выполнение регулярных плановых скрининговых обследований из-за повышенного риска развития вторых опухолей [63, 64].

УУР – В (УДД – 3).

Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «Гематология», обязательным для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-гематологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной гематологической/онкологической помощи либо в первичном гематологическом/онкологическом кабинете, первичном гематологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При выявлении у пациента ХЛЛ/ЛМЛ или подозрении на него врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной гематологической/онкологической помощи либо в первичный гематологический кабинет, первичное гематологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Врач-гематолог амбулаторного или стационарного звена гематологической помощи организует выполнение диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность и стадию заболевания.

В случае невозможности проведения диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с гематологическими заболеваниями для установления диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

При выявлении ХЛЛ/ЛМЛ или подозрении на него в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с гематологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-гематологами в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает профилактику, диагностику, лечение гематологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается врачами-гематологами с привлечением при необходимости других врачей-

специалистов, при необходимости – с проведением консилиума. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания к госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «Гематология», определяются врачом-гематологом/консилиумом врачей с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показания к экстренной госпитализации:

1. Развитие тяжелой инфекции (необязательна госпитализация в гематологический стационар).
2. Развитие угрожающих жизни цитопений (глубокой анемии, геморрагического синдрома, нейтропении).
3. Развитие осложнений ХЛЛ, включая синдром Рихтера, симптоматическую лимфаденопатию и органомегалию с риском развития тяжелых осложнений, нейтролейкемию, специфический плеврит и хилоторакс с признаками дыхательной недостаточности, паранеопластические и аутоиммунные синдромы, другие осложнения, угрожающие жизни.
4. Развитие осложнений терапии, включая синдром лизиса опухоли, тяжелые инфузионные реакции, миелотоксический агранулоцитоз с лихорадкой и другие осложнения, угрожающие жизни.

Показания к плановой госпитализации:

1. Проведение терапии в случаях, требующих круглосуточного наблюдения за пациентом по причине тяжести состояния, обусловленного опухолью, или по причине риска осложнений, связанных с программой лечения или сопутствующими заболеваниями.
2. Обследование пациента, включающее биопсию и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. Завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при отсутствии осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.
2. Отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.
3. Необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.
4. Решение врачебной комиссии об отсутствии показаний к пребыванию пациента в стационаре в связи с бесперспективностью лечения и необходимостью оказания только паллиативной помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию составляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200392>

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1. Стадирование ЛМЛ

Стадирование ЛМЛ осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor [13].

6.2. ОВ пациентов в группах по МПИ

6.3. Оценка ответа на лечение при ХЛЛ

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по ХЛЛ (IWCLL) в 2018 г. [12].

Стабилизация заболевания устанавливается в ситуациях, не удовлетворяющих критериям ни частичной ремиссии, ни прогрессии.

Таблица 6.1. Стадирование лимфом по Ann Arbor, модификация Cotswold
Table 6.1. The Ann Arbor staging for lymphomas, Cotswold modification

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны или структуры*
Стадия II	- Поражение 2 или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы - Локализованное в пределах 1 сегмента поражение 1 экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы
Стадия III	- Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы - Локализованное в пределах 1 сегмента поражение 1 экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы
Стадия IV	- Диссеминированное (многофокусное) поражение 1 или нескольких экстралимфатических органов с поражением или без поражения лимфатических узлов - Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (нерегионарных) лимфатических узлов - Поражение печени и/или костного мозга
Для всех стадий	
A	Отсутствие признаков B-стадии
B	Один или более из следующих симптомов: • температура тела выше 38°C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления • похудение на 10% массы тела за последние 6 мес • ночные профузные поты
E	Локализованное экстранодальное поражение (при I–II стадиях): • локализованное поражение 1 экстралимфатического органа или ткани в пределах 1 сегмента без поражения лимфатических узлов • стадия I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани
*К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.	

Таблица 6.2. ОВ пациентов в группах по МПИ
Table 6.2. Overall survival (OS) for patients of MPI groups

Группа риска	Балл	Число пациентов, абс. (%)	Пятилетняя ОВ, %
Низкая	0–1	340 (29)	93,2
Промежуточная	2–3	464 (39)	79,4
Высокая	4–6	326 (27)	63,6
Очень высокая	7–10	62 (5)	23,3

Таблица 6.3. Оценка ответа на лечение при ХЛЛ
Table 6.3. The response assessment to CLL treatment

Показатель	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Прогрессия
<i>Параметры, характеризующие массу опухоли</i>			
Лимфаденопатия	Отсутствие узлов >1,5 см	Уменьшение ≥50%	Увеличение ≥50%
Гепатомегалия	Нет	Уменьшение ≥50%	Увеличение ≥50%
Спленомегалия	Краниокаудальный размер селезенки <13 см	Уменьшение ≥50% от величины, на которую увеличена исходно	Увеличение ≥50%
Лимфоциты крови	<4×10 ⁹ /л	Уменьшение ≥50% от исходного уровня	Увеличение ≥50% от исходного уровня
Костный мозг	Нормоклеточный, <30% лимфоцитов, нет нодулярного поражения	Уменьшение инфильтрации костного мозга на 50%	—
Конституциональные симптомы	Нет	Любые	Любые
<i>Параметры, характеризующие функцию костного мозга</i>			
Тромбоциты	>100×10 ⁹ /л	>100×10 ⁹ /л или повышение ≥50% от исходного	Снижение ≥50% от исходного по причине ХЛЛ
Гемоглобин	>110 г/л (без трансфузий и эритропоэтинов)	>110 г/л или повышение ≥50% от исходного	Снижение ≥20 г/л от исходного по причине ХЛЛ
Нейтрофилы	>1,5×10 ⁹ /л	>1,5×10 ⁹ /л или повышение >50% от исходного	—

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Пациенту с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ или выявленным ХЛЛ/ЛМЛ при первичном или повторном приеме, оценке ремиссии через 2 мес после завершения терапии, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания выполнен развернутый клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов	Да/Нет
2.	Пациенту с подозрением на ХЛЛ с количеством В-лейкоцитов ≥ 5000 в 1 мкл выполнено иммунофенотипическое исследование лимфоцитов крови методом проточной цитофлуориметрии	Да/Нет
3.	Пациенту с подозрением на ЛМЛ без клинического лимфоцитоза в крови либо пациенту с подозрением на трансформацию выполнена биопсия лимфатического узла (очага поражения)	Да/Нет
4.	У первичного пациента с ХЛЛ/ЛМЛ с подозрением на трансформацию получен гистологический препарат костного мозга (выполнена трепанобиопсия костного мозга)	Да/Нет
5.	Первичному пациенту при установке диагноза ХЛЛ/ЛМЛ либо пациенту с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ перед началом терапии, оценке ремиссии через 2 мес после завершения терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания выполнены КТ грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) или рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях и УЗИ лимфатических узлов и внутренних органов	Да/Нет
6.	У пациента с ХЛЛ/ЛМЛ, получающего терапию ограниченной длительности, выполнена оценка терапии по критериям IWCLL 2018 г. не менее чем через 2 мес после окончания терапии	Да/Нет
7.	У пациента с ХЛЛ/ЛМЛ, получающего непрерывную или поддерживающую терапию, выполнена оценка терапии по критериям IWCLL 2018 г. не менее чем через 2 мес после достижения максимального ответа	Да/Нет

Литература/References

- Packham G, Stevenson F. The role of the B-cell receptor in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Semin Cancer Biol* 2010; 20 (6): 391–9.
- Vardi A et al. Immunogenetic studies of chronic lymphocytic leukemia: Revelations and speculations about ontogeny and clinical evolution. *Cancer Res* 2014; 74 (16): 4211–6.
- Murray F et al. Stereotyped patterns of somatic hypermutation in subsets of patients with chronic lymphocytic leukemia: Implications for the role of antigen selection in leukemogenesis. *Blood* 2008; 111 (3): 1524–33.
- Strati P, Shanafelt T.D. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: Diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood. Am Soc Hematol* 2015; 126 (4): 454–62.
- Zhang S, Kipps TJ. The Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2014; 9 (1): 103–18.
- Burger JA, Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Trends Immunol* 2013; 34 (12): 592–601.
- Morton LM et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 2006; 107 (1): 265–76.
- Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol* 2008; 81 (4): 253–8.
- Jemal A et al. Cancer statistics, 2007. *CA. Cancer J Clin* 2007; 57 (1): 43–66.
- Dores GM et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: Overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol* 2007; 139 (5): 809–19.
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. Moscow: MNIOL im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian).]
- Hallek M et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131 (25): 2745–60.
- Armitage J.O. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA. Cancer J Clin. Wiley* 2005; 55 (6): 368–76.
- An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2016; 17 (6): 779–90.
- Swerdlow SH et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016.
- Никитин Е.А. и др. Хронический лимфолейкоз. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. 2018; с. 179–200. [Nikitin E.A. et al. Khronicheskiy limfoleikoz. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. I.V.Poddubnoi, V.G.Savchenko. 2018; p. 179–200 (in Russian).]
- Morice WG et al. Predictive value of blood and bone marrow flow cytometry in B-cell lymphoma classification: Comparative analysis of flow cytometry and tissue biopsy in 252 patients. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (7): 776–85.
- Rawstron AC et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2008; 359 (6): 575–83.
- Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Minimal Residual Disease and Survival Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; 19 (7): 423–30.
- Rossi D et al. Occult hepatitis B virus infection of peripheral blood mononuclear cells among treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009; 50 (4): 604–11.
- Conte MJ et al. Use of positron emission tomography-computed tomography in the management of patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma Informa Healthcare* 2014; 55 (9): 2079–84.
- Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome. *Blood* 2014; 123 (11): 1647–57.
- Hallek M et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376 (9747): 1164–74.
- Fischer K et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: Updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016; 127 (2): 208–15.
- Fischer K et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30 (26): 3209–16.
- Eichhorst B 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.
- Shanafelt T, Wang V, Kay N. A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-based therapy vs. standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemoimmunotherapy in untreated younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): a trial of the ECOG-ACRIN Cancer. *ASH Annual Meeting*. 2018. P. LBA-4.
- Burger JA et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019; 133 (10): 1011–9.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia. Small Lymphocytic Lymphoma. 2019.
- Assouline S et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of subcutaneous versus intravenous rituximab plus chemotherapy as treatment for chronic lymphocytic leukaemia (SAWYER): a phase 1b, open-label, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016; 3 (3): e128–38.
- Goede V et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370 (12): 1101–10.
- Michallet AS et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: Primary analysis of the randomized, open-label mable study. *Haematologica. Ferrata Storti Foundation* 2018; 103 (4): 698–706.
- Burger JA et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373 (25): 2425–37.
- Burger JA et al. Ibrutinib for First-Line Treatment of Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): A 4-Year Experience From the REASONATE-2 Study. *EHA 23 Proceedings*. 2018. P. Abstract PF343.
- Woyach JA et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018; 379 (26): 2517–28.
- Nikitin E. Randomised Comparison Of FCR-Lite And Clbr (Chlorambucil Plus Rituximab) Regimens In Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *EHA 18 Proceedings*. 2013. P. Abstract NS1147.
- Foà R et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol* 2014; 89 (5): 480–6.

38. Hillmen P et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2014; 32 (12): 1236–41.
39. Fischer K et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2019; 380 (23): 2225–36.
40. Jones JA et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (1): 65–75.
41. Catovsky D, Else M, Richards S. Chlorambucil-still not bad: A reappraisal. *Clin Lymphoma* 2011; 11 (Suppl. 1): S2.
42. Hainsworth JD et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2003; 21 (9): 1746–51.
43. Michallet A-S et al. Ibrutinib in very elderly patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: A real-world experience of 71 patients treated in France: A study from the French Innovative Leukemia Organization (FILO) group. *Am J Hematol* 2017; 92 (6): E105–E107.
44. Burger JA et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: A single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15 (10): 1090–9.
45. Sorror ML et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008; 26 (30): 4912–20.
46. Dreger P et al. 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.
47. Stilgenbauer S et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17 (6): 768–78.
48. Tam CS et al. Life After FCR: Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia who progress after frontline treatment with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab. *Blood* 2014; 3059–64.
49. Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A Multicenter Phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29 (26): 3559–66.
50. Byrd JC et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371 (3): 213–23.
51. Moreno C et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: updated efficacy and safety of the RESONATE study with up to four years of follow-up. *EHA 22 Proceedings*. 2017. P. Abstract S769.
52. Chanan-Khan A 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.
53. Hallek M et al. Three-year follow-up of patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) receiving ibrutinib plus bendamustine and rituximab (BR) versus placebo plus BR: an update of the HELIOS study. *Leuk Lymphoma* 2017; 58: 192–4.
54. Seymour JF et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378 (12): 1107–20.
55. Castro JE et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009; 23 (10): 1779–89.
56. Raanani P et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009; 50 (5): 764–72.
57. Константинова Т.С., Клясова Г.А., Капланов К.Д. Лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. 2018; с. 289–311.
- [Konstantinova T.S., Kliasova G.A., Kaplanov K.D. Lechenie i profilaktika infektsionnykh oslozhnenii u patsientov s limfoproliferativnymi zabolevaniyami. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. I.V.Poddubnoy, V.G.Savchenko. 2018; p. 289–311 (in Russian).]
58. Rubin LG et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (3): 309–18.
59. Sinisalo M et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 114 (1): 107–10.
60. Абузарова Г.Р. и др. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, 2016.
- [Abuzarova G.R. et al. Obezbolivanie vzroslykh i detei pri okazanii meditsinskoi pomoshchi. Metodicheskie rekomendatsii. FGBOU VO RNIMU im. N.I.Pirogova Minzdrava Rossii, 2016 (in Russian).]
61. Абузарова Г.Р. Лечение болевого синдрома у онкологических больных. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфо-пролиферативных заболеваний. Под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. 2018; с. 278–88.
- [Abuzarova G.R. Lechenie bolevoogo sindroma u onkologicheskikh bol'nykh. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. I.V.Poddubnoy, V.G.Savchenko. 2018; p. 278–88 (in Russian).]
62. Paul KL. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90 (5 Suppl. 1): S88–94.
63. Reda G et al. Secondary Malignancies in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Single Centre Retrospective Analysis of 514 Cases. *Blood* 2015; 126 (23).
64. Beiggi S et al. Increased risk of second malignancies in chronic lymphocytic leukaemia patients as compared with follicular lymphoma patients: a Canadian population-based study. *Br J Cancer* 2013; 109 (5): 1287–90.
65. Oken MM et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649–55.
66. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968; 16 (5): 622–6.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Никитин Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», член правления Российского общества онкогематологов, член правления Национального гематологического общества

Бялик Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, врач-онкогематолог, ассистент каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Зарицкий Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, проф., дир. Института гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Исебер Лоик – проф., гематолог, Онкологический центр Тулузы, Франция

Капланов Камилль Даниялович – канд. мед. наук, зав. гематологическим отд-нием ГБУЗ ВОКОД, ассистент каф. онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ, гл. внештат. гематолог Комитета по здравоохранению Администрации Волгоградской области, член Российского общества онкогематологов, член Национального гематологического общества

Лопаткина Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, врач-терапевт, гастроэнтеролог, доц. каф. терапии, профессиональных болезней и пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Луговская Светлана Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО, член Национального гематологического общества

Мухортова Ольга Валентиновна – д-р мед. наук, врач-радиолог высшей категории, ст. науч. сотр. отд. ядерной диагностики (ПЭТ-центра) на базе ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»

Османов Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), член правления Российского общества онкогематологов

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деятель образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов

Самойлова Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. гематологическим отд-нием ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», гл. внештат. гематолог Приволжского федерального округа, член Российского общества онкогематологов, член Национального гематологического общества

Стадник Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», член Российского общества онкогематологов

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевого лекарственного лечения

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», член Ассоциации онкологов России и Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов

Байков Вадим Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии, зав. лаб. патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, проф. каф. патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии АПО ФМБА России, зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии», член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Геворкян Тигран Гагикович – зам. дир. НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Приложение A2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-гематологи;
- врачи-онкологи;
- студенты медицинских вузов.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором более 0,3.

Поиск в электронных базах данных

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных PubMed и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

Таблица A1. Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств) Table A1. Scale for assessing the strength of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)	
УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов
Примечание. РКИ – рандомизированные клинические исследования.	

Таблица A2. Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) Table A2. Scale for assessing the strength of evidence for prevention, treatment and rehabilitation methods (prevention, treatment and rehabilitation interventions)	
УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица A3. Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) Table A3. Scale for assessing the strength of recommendations for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation methods (prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation interventions)	
УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация [все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными]
B	Условная рекомендация [не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными]
C	Слабая рекомендация [отсутствие доказательств надлежащего качества, все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество, и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными]

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. А1–А3).

В настоящих клинических рекомендациях приведены УДД и УУР в соответствии с рекомендациями по разработке и актуализации клинических рекомендаций (приказ Минздрава России от 28.02.2019 №103н).

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специа-

листами профильных федеральных центров РФ и практикующими врачами. Проект клинических рекомендаций рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2017–2018 гг., форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопротиферативных заболеваний «Лимфорум», ежегодной российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также в рамках IV Конгресса гематологов России.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Актуализация проводится не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов, страдающих ХЛЛ/ЛМЛ, но не чаще 1 раза в 6 мес. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений медицинских профессиональных некоммерческих организаций. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Нет

Приложение А3.1. Значение маркеров вируса гепатита В при ХЛЛ

Клетки ХЛЛ могут быть дополнительным резервуаром для вируса гепатита В. Латентная инфекция, вызванная HBV, вы-

является у пациентов с ХЛЛ чаще. Значение маркеров HBV-инфекции и предполагаемые действия представлены в табл. А3.1.

Таблица А3.1. Значение маркеров вирусного гепатита В Table A3.1. The value of markers of hepatitis B virus					
Расшифровка	HBsAg	Анти-HBc	Анти-HBs	ДНК HBV	Действия
Не контактировал с HBV	–	–	–	–	Провести вакцинацию. Противопоказаний к анти-CD20 нет
Вакцинация проведена	–	–	+	–	Противопоказаний к анти-CD20 нет
Реконвалесцент	–	+	+	–	Противопоказаний к анти-CD20 нет
Возможное латентное носительство HBV	–	+	–	±	Контроль ДНК HBV каждые 2 мес во время терапии анти-CD20, назначение противовирусной терапии при появлении HBsAg или ДНК HBV
Неактивное носительство HBsAg	+	±	–	±	Назначение противовирусных препаратов во время терапии анти-CD20+ год после окончания
Хронический гепатит В	+	*	*	±	Отказаться от анти-CD20 или противовирусная терапия до терапии, весь период лечения + 1 год после окончания*

*При необходимости назначения анти-CD20 показан постоянный прием энтекавира** 0,5 мг/сут. Энтекавир** назначают на весь период лечения/поддерживающей ДНК и не менее 1 года после завершения иммуносупрессивной терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования на ДНК вируса гепатита В в крови. Оптимальная продолжительность терапии энтекавиром** после завершения терапии ритуксимабом** не определена. Если пациенту с ХЛЛ специфическая терапия не показана, в профилактическом назначении энтекавира** нет необходимости. Ламивудин не должен применяться у пациентов с ХЛЛ, поскольку речь всегда идет о длительном приеме противовирусных препаратов. К концу 2-го года приема ламивудина к этому препарату устойчиво более 40% штаммов HBV, к концу 4-го года приема – 70% штаммов HBV. При развитии устойчивости к энтекавиру** показан переход на тенофовир**.

Приложение А3.2. Показания к началу лечения ХЛЛ/ЛМЛ

Терапия ХЛЛ/ЛМЛ должна начинаться при наличии как минимум 1 из следующих показаний по критериям IWCLL 2018 г. [12]:

1. Стадия С по J. Binet.
 2. Один или более симптомов интоксикации:
- потеря >10% массы тела за 6 мес (если пациент не принимал меры для похудения);
 - слабость (общее состояние по ECOG 2, нетрудоспособность);
 - субфебрильная лихорадка в течение 2 нед без признаков инфекции;
 - ночные поты, сохраняющиеся более 1 мес, без признаков инфекции.

3. Нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга.
4. Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентная к преднизолону.
5. Большие размеры селезенки (>6 см ниже реберной дуги), явное увеличение органа.
6. Массивная (≥10 см в максимальном диаметре) и/или нарастающая лимфаденопатия.
7. Время удвоения числа лимфоцитов менее 6 мес.
8. Экстранодальное поражение, симптомное или влияющее на функцию пораженного органа.

Приложение А3.3. Режимы лекарственного лечения ХЛЛ

Монотерапия

Монотерапия хлорамбуцилом** – курсовой формат

- Хлорамбуцил** – 10 мг/м² внутрь в 1–7-й дни.
Лечение возобновляется на 29-й день.

Монотерапия хлорамбуцилом** – постоянный формат

- Хлорамбуцил** – 0,07–0,20 мг/кг внутрь ежедневно в течение 2–4 нед с последующим подбором дозы.

Монотерапия #бендамустином**

- #Бендамустин** – 90 мг/м² внутривенно в 1, 2-й дни.
Лечение возобновляется на 29-й день.

Монотерапия ибрутинибом**

- Ибрутиниб** – 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Монотерапия венетоклаксом

- Венетоклакс – 20 мг/сут (1-я неделя), 50 мг/сут (2-я неделя), 100 мг/сут (3-я неделя), 200 мг/сут (4-я неделя), 400 мг/сут (5-я неделя и далее), до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Полихимиотерапия

FCR внутривенный

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² внутривенно капельно, день 1, последующие циклы: 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, день 1.
- #Флударабин** – 25 мг/м² внутривенно капельно, дни 1–3.
- #Циклофосфамид** – 250 мг/м² внутривенно капельно, дни 1–3.
Лечение возобновляется на 29-й день.

FCR пероральный

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² внутривенно капельно, день 1, последующие циклы: 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, день 1.
- #Флударабин** – 40 мг/м² внутрь, дни 1–3.
- #Циклофосфамид** – 250 мг/м² внутрь, дни 1–3.
Лечение возобновляется на 29-й день.

FCR-Lite

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² внутривенно капельно, день 1, последующие циклы: 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, дни 1, 5.
- #Флударабин** – 20 мг/м² внутрь, дни 1–3.
- #Циклофосфамид** – 150 мг/м² внутрь, дни 1–3.
Лечение возобновляется на 29-й день.

RB

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² внутривенно капельно, день 1, последующие циклы: 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, день 1.
- #Бендамустин** – 90 мг/м² внутривенно капельно, дни 1, 2.
Лечение возобновляется на 29-й день.

Chl-R

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² внутривенно капельно, день 1, последующие циклы: 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, день 1.
- Хлорамбуцил** – 10 мг/м² внутрь, дни 1–7.
Лечение возобновляется на 29-й день.

Chl-G

- Обинутузумаб** – 1000 мг внутривенно, день 1 (100 мг в течение 4 ч), 2 (900 мг), 8, 15 (цикл 1), день 1 (циклы 2–6).
- Хлорамбуцил** – 0,5 мг/кг внутрь, дни 1, 15.
Лечение возобновляется на 29-й день.

R-HDMP

- #Ритуксимаб** – 375 мг/м² внутривенно капельно, дни 1, 8, 15, 22.
- Метилпреднизолон** – 1 г/м² внутривенно капельно, дни 1–3.
Лечение возобновляется на 29-й день. Проводят 3 курса.

R-CD

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² внутривенно капельно, день 1, последующие циклы: 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, день 1.
- Циклофосфамид** – 750 мг/м² внутривенно капельно, день 1.
- Дексаметазон** – 12 мг внутривенно или внутрь, дни 1–7.
Лечение возобновляется на 29-й день.

Ибрутиниб** + ритуксимаб**

- Ибрутиниб** – 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день, ежедневно.
- #Ритуксимаб** – 50 мг/м² внутривенно капельно, день 1 цикла 2; 375 мг/м² внутривенно капельно, день 2 цикла 2; 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, день 1 циклов 3–7.
Лечение возобновляется на 29-й день, всего 7 циклов.

Ибрутиниб** + BR

- Ибрутиниб** – 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день ежедневно в течение всего курса и далее (после завершения циклов BR) – до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.
- #Бендамустин** – 90 мг/м² внутривенно капельно, дни 2–3 цикла 1; дни 1, 2 циклов 2–6.
- Ритуксимаб** – 375 мг/м² внутривенно капельно, день 1 цикла 1; 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, день 1 циклов 2–6.
Лечение возобновляется на 29-й день, всего 6 циклов.

Венетоклакс + ритуксимаб**

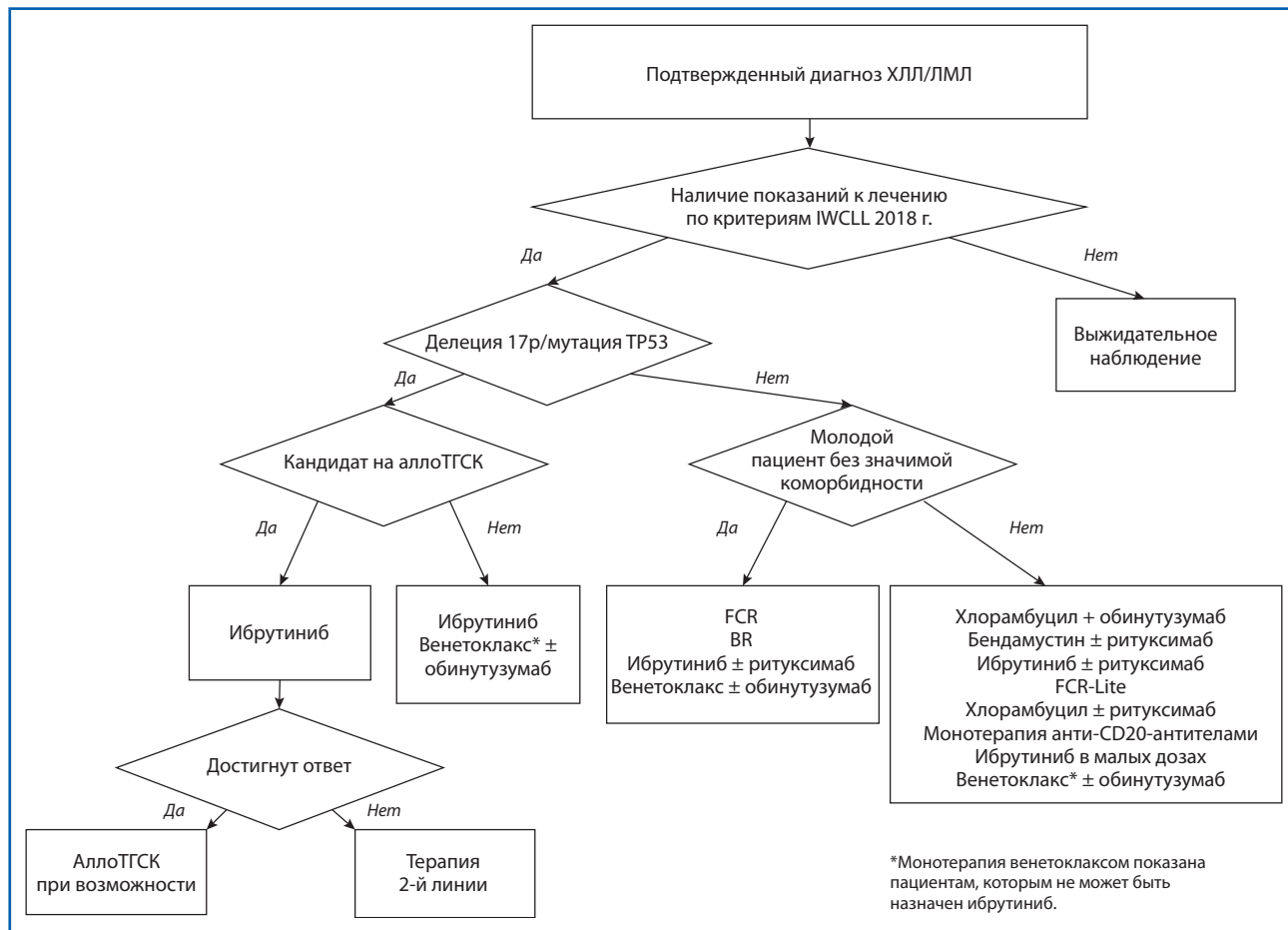
- Венетоклакс – 20 мг/сут (1-я неделя), 50 мг/сут (2-я неделя), 100 мг/сут (3-я неделя), 200 мг/сут (4-я неделя), 400 мг/сут (5-я неделя и далее), прием в течение 24 мес начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом**.
- Ритуксимаб** – 375 мг/м² внутривенно капельно через 1 нед после достижения дозы венетоклакса 400 мг/сут, далее – 500 мг/м² внутривенно капельно или 1600 мг подкожно ежемесячно, всего 6 введений.

Венетоклакс + обинутузумаб**

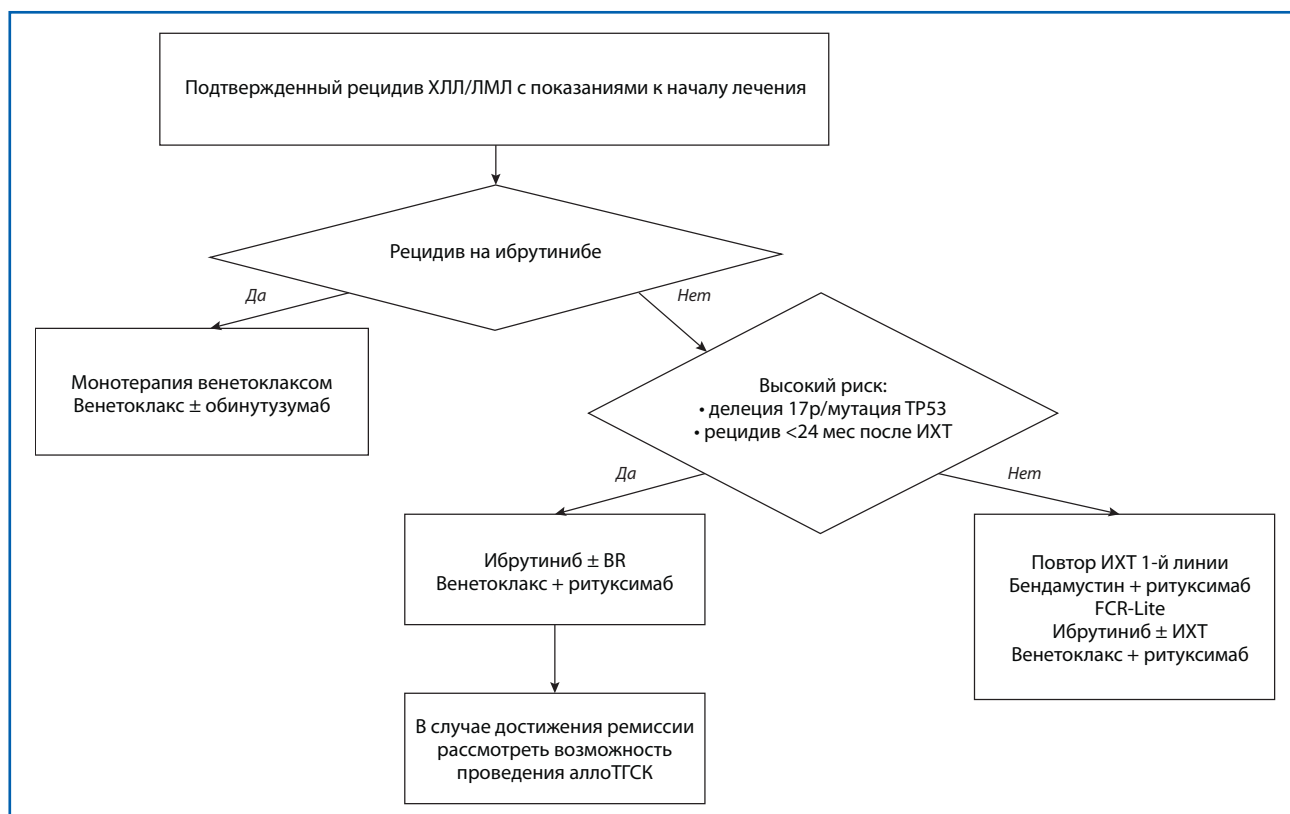
- Обинутузумаб** – 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг, день 2 цикла 1; 1000 мг, день 8 цикла 1; 1000 мг, день 15 цикла 1; 1000 мг, день 1 цикла 2; 1000 мг, день 1 циклов 3–6.
- #Венетоклакс – 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут, дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут, дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут, дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут, дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 мес.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Приложение Б1. Алгоритм выбора 1-й линии терапии пациента с ХЛЛ/ЛМЛ



Приложение Б2. Алгоритм выбора терапии рецидива ХЛЛ/ЛМЛ



Приложение В. Информация для пациентов

ХЛЛ представляет собой онкологическое заболевание, поражающее клетки крови и костного мозга. При хроническом ХЛЛ костный мозг вырабатывает патологически измененные, не способные выполнять свои функции лимфоциты. Они накапливаются в крови и различных органах и вытесняют нормальные клетки крови. Слово «хронический» в названии указывает, что это заболевание протекает доброкачественно.

ЛМЛ называется особое проявление хронического ХЛЛ, при котором патологические лимфоциты накапливаются не в крови или костном мозге, а в лимфатических узлах.

Еще 10 лет назад считалось, что ХЛЛ/ЛМЛ заболевают в основном пожилые люди. Однако по мере улучшения диагностики оказалось, что это заболевание может возникать и у молодых людей (40–50 лет), причем в этом возрасте оно протекает менее благоприятно.

Врач может заподозрить ХЛЛ/ЛМЛ, опираясь на ваши жалобы и обнаружив соответствующие симптомы при осмотре. В этом случае будет необходимо пройти ряд обследований, включая анализ крови и костного мозга. При ХЛЛ самый важный анализ – это анализ крови, без него диагноз не ставится. В анализе крови выявляется увеличение числа лимфоцитов. Диагноз обязательно подтверждается специальным исследованием – иммунофенотипированием лимфоцитов. Могут понадобиться и другие уточняющие диагноз исследования. При ЛМЛ диагноз ставится по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования пораженного лимфатического узла.

К сожалению, на сегодняшний день ХЛЛ/ЛМЛ неизлечим. Однако у некоторых пациентов необходимость в лечении не возникает никогда – ХЛЛ/ЛМЛ может оставаться в стабильном состоянии в течение многих лет и даже десятилетий. Проведено много исследований, в которых сравнивались выжидательное наблюдение и раннее начало терапии (сразу после установления диагноза). Оказалось, что лечение на ранних этапах никакого преимущества не дает, но вызывает токсические эффекты. Поэтому тактика ведения ХЛЛ/ЛМЛ выстраивается с учетом течения этой болезни – лечение применяют по мере необходимости, поскольку оно само по себе небезопасно, и тактика выжидательного наблюдения остается стандартом для многих пациентов.

Если имеются четкие признаки прогрессирования заболевания – устойчивый рост лимфоцитоза, увеличение лимфатических узлов, селезенки, появление анемии и тромбоцитопении, врач предложит определенный курс лечения. Выбирая лечение, доктор учитывает:

- состояние болезни (клиническую картину и прогностические факторы);
- состояние пациента (возраст, сопутствующие заболевания);
- какое лечение проводилось раньше и когда наступил рецидив.

В результате у большинства пациентов заболевание удастся эффективно контролировать современными лекарствами.

Приложение Г

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG

Клиническая оценка общего состояния пациента с ХЛЛ/ЛМЛ проводится по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) [65].

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status. Источник: Oken MM et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5 (6): 649–55 [65]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени проводит активно – в вертикальном положении
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно неспособен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

Приложение Г2. Шкала оценки коморбидности CIRS

Клиническая оценка коморбидности пациента с ХЛЛ/ЛМЛ может проводиться по Кумуляционной шкале коморбидности [66].

Оригинальное название: Cumulative Illness Rating Scale. Источник: Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. J Am Geriatr Soc 1968; 16 (5): 622–6 [66]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка коморбидности

Оценка органов и систем:

• 0 баллов: отсутствие заболеваний в этой системе органов или наличие патологии, которая не мешает нормальной жизнедеятельности, не влияет на прогноз и не требует лечения.

- 1 балл: легкие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания;
- 2 балла: заболевание, при котором необходимо назначение медикаментозной терапии;
- 3 балла: заболевание, ставшее причиной инвалидности;
- 4 балла: жизнеугрожающее заболевание, требующее проведения неотложной терапии.

Содержание и интерпретация	Баллы				
	0	1	2	3	4
Болезни сердца					
Болезни сосудов (кровеносных и лимфатических)					
Болезни крови (костного мозга, селезенки и периферической крови)					
Болезни органов дыхательной системы (трахеи, бронхов и легких)					
Болезни органов чувств (глаз, носа, ушей, глотки и гортани)					
Болезни органов верхних отделов пищеварительной системы (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, не включая сахарный диабет, и желчного пузыря)					
Болезни органов нижних отделов пищеварительной системы (тонкого и толстого кишечника)					
Болезни печени					
Болезни почек					
Болезни органов мочеполовой системы (мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, предстательной железы и половых органов)					
Болезни органов опорно-двигательной системы (мышц, суставов, костей) и кожных покровов					
Болезни органов центральной и периферической нервной системы (головного мозга, спинного мозга и нервов)					
Болезни органов эндокринной системы и нарушения метаболизма (включая сахарный диабет)					
Психические нарушения					
Сумма баллов					

Информация об авторах / Information about the authors

Никитин Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», член правления Российского общества онкогематологов, член правления Национального гематологического общества

Бялик Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, врач-онкогематолог, ассистент каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Зарицкий Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, проф., дир. Института гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Исебер Лоик – проф., гематолог, Онкологический центр Тулузы, Франция

Капланов Камилль Даниялович – канд. мед. наук, зав. гематологическим отделением ГБУЗ ВОКОД, ассистент каф. онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ, гл. внештат. гематолог Комитета по здравоохранению Администрации Волгоградской области, член Российского общества онкогематологов, член Национального гематологического общества

Лопаткина Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, врач-терапевт, гастроэнтеролог, доц. каф. терапии, профессиональных болезней и пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Луговская Светлана Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО, член Национального гематологического общества

Мухоморова Ольга Валентиновна – д-р мед. наук, врач-радиолог высшей категории, ст. науч. сотр. отд. ядерной диагностики (ПЭТ-центра) на базе ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»

Османов Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), член правления Национального гематологического общества

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деятель образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. ORCID: 0000-0002-0995-1801

Самойлова Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. гематологическим отделением ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», гл. внештат. гематолог Приволжского федерального округа, член Российского общества онкогематологов, член Национального гематологического общества

Стадник Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», член Российского общества онкогематологов

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отделением противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», член Ассоциации онкологов России и Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов

Байков Вадим Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии, зав. лаб. патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, проф. каф. патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии АПО ФМБА России, зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии», член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Геворкян Тигран Гагикович – зам. дир. НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Evgenii A. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Botkin City Clinical Hospital

Tatiana E. Bialik – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Andrei Iu. Zaritskii – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre

Loic Iseber – Prof., Toulouse Cancer Center, France

Kamil D. Kaplanov – Cand. Sci. (Med.), Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd State Medical University

Tatiana N. Lopatkina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Svetlana A. Lugovskaia – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Olga V. Mukhortova – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery

Evgenii A. Osmanov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0995-1801

Olga S. Samoilova – Cand. Sci. (Med.), Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital

Elena A. Stadnik – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Almazov National Medical Research Centre

Natalia A. Falaleeva – D. Sci. (Med.), Tsyba Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Vadim V. Baikov – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Alla M. Kovrigina – D. Sci. (Biol.), Prof., Academy of Postgraduate Education, National Research Center for Hematology

Aleksei A. Nevol'skikh – D. Sci. (Med.), Tsyba Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Tsyba Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Zhanna V. Khailova – Cand. Sci. (Med.), Tsyba Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Tigran G. Gevorkian – deputy director, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Лекция

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19

И.В. Поддубная¹, Г.С. Тумян^{1,2}, О.П. Трофимова¹, Л.Г. Бабишева¹, Е.А. Барях^{3,4}, А.С. Поляков⁵¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;³ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;⁵ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Москва, Россия**Ключевые слова:** COVID-19, пандемия, коронавирусная инфекция у онкогематологических пациентов.**Для цитирования:** Поддубная И.В., Тумян Г.С., Трофимова О.П. и др. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 45–58. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200152

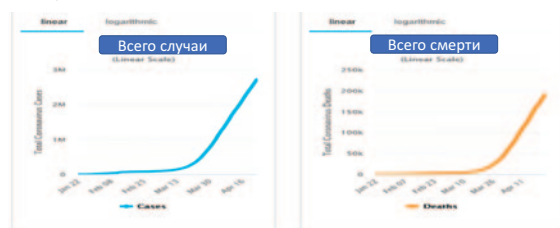
Lecture

Features of management of oncohematological patients in the context of the COVID-19 pandemic

Irina V. Poddubnaya¹, Gaiane S. Tumian^{1,2}, Oksana P. Trofimova¹, Lali G. Babicheva¹, Elena A. Bariakh^{3,4}, Aleksei S. Poliakov⁵¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;³City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;⁵Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia**Key words:** COVID-19, pandemic, coronavirus infection in oncohematological patients.**For citation:** Poddubnaya I.V., Tumian G.S., Trofimova O.P. et al. Features of management of oncohematological patients in the context of the COVID-19 pandemic. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 45–58. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200152

Пандемия COVID-19. Статус на 7 мая 2020 г.

- Подтвержденные случаи – 3 775 667
- Летальные исходы – 264 406
- Выздоровевшие пациенты – 1 253 536

<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

www.rmapo.ru 1

Пандемия COVID-19. Статус на 23 апреля 2020 г.

№	Локация	Всего случаев	Новые случаи за сутки	Всего смертей	Новые смерти за сутки	Всего выздоровели	Активные случаи	Серьезные/критические случаи
Мир		2 723,044	+85,434	190,919	+6,618	745,413	1,786,712	58,696
1	США	886,442	+31,900	50,236	+2,342	85,922	750,284	14,997
2	Испания	213,024	+4,635	22,157	+440	89,250	101,617	7,705
3	Италия	189,973	+2,646	25,549	+464	57,576	106,848	2,267
4	Франция	158,183	+2,239	21,856	+516	42,088	94,239	5,053
5	Германия	153,129	+2,481	5,575	+260	103,300	44,254	2,908
6	Великобритания	138,078	+4,583	18,738	+638	N/A	118,996	1,559
7	Турция	101,790	+3,116	2,491	+115	18,491	80,808	1,816
8	Иран	87,026	+1,030	5,481	+90	64,843	16,702	3,105
9	Китай	82,798	+10	4,632	0	77,207	959	63
10	Россия	62,773	+4,774	555	+42	4,891	57,327	2,300

<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

www.rmapo.ru 2

Уровень смертности в зависимости от хронических заболеваний



Источник: ВОЗ/Власти Китая (по состоянию на февраль 2020 года)

www.rmapo.ru 3

Влияние сопутствующей патологии на тяжесть инфекции COVID-19

Коэффициент летальности у пациентов без сопутствующей патологии – 0,9%
Наличие сопутствующих заболеваний повышает риск смерти пациента от инфекции COVID-19
Проценты не суммируются до 100%, так как это не доля смертей при конкретной патологии, а риск смерти при ее наличии.

Предшествующая сопутствующая патология	Смертность Подтвержденные лабораторно случаи, %	Смертность Все случаи, расцененные как COVID-19, %
Сердечно-сосудистая патология	13,2	10,5
Диабет	9,2	7,3
Хронические болезни легких	8,0	6,3
Гипертоническая болезнь	8,4	6,0
Онкология	7,6	5,6
Нет		0,9 !!!

<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

www.rmapo.ru 4

Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy

Коэффициент летальности в зависимости от возраста в Италии и в Китае				
	Италия на 17 марта 2020 г.		Китай на 11 февраля 2020 г.	
	Умерли, n (%)	CFR (коэффициент летальности), %	Умерли, n (%)	CFR (коэффициент летальности), %
Все	1625 (100)	7,2	1023 (100)	2,3
Возрастные группы, лет				
0-9	0	0	0	0
10-19	0	0	1 (0,1)	0,2
20-29	0	0	7 (0,7)	0,2
30-39	4 (0,3)	0,3	18 (1,8)	0,2
40-49	10 (0,6)	0,4	38 (3,7)	0,4
50-59	43 (2,7)	1,0	130 (12,7)	1,3
60-69	139 (8,6)	3,5	309 (30,2)	3,6
70-79	578 (35,6)	12,8	312 (30,5)	8,0
≥80	850 (52,3)	20,2	208 (20,3)	14,8

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667> Onder G et al. JAMA. Published online March 23, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4683

www.rmapo.ru 5

Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy

Анализ характеристики 355 пациентов с COVID-19, умерших в Италии

- Средний возраст – 79,5 года
- Женский пол – 106 (30,0%)
- Ишемическая болезнь сердца – 117 (30%)
- Диабет – 126 (35,5%)
- Онкологическая патология – 72 (20,3%)
- Мерцательная аритмия – 87 (24,5%)
- Деменция – 24 (6,8%)
- Инсульт в анамнезе – 34 (9,6%)
- Среднее количество сопутствующих заболеваний – 2,7
- Только у 3 (0,8%) не было сопутствующей патологии
- У 89 (25,1%) – 1 сопутствующее заболевание
- У 91 (25,6%) – 2 заболевания
- У 172 (48,5%) – 3 заболевания

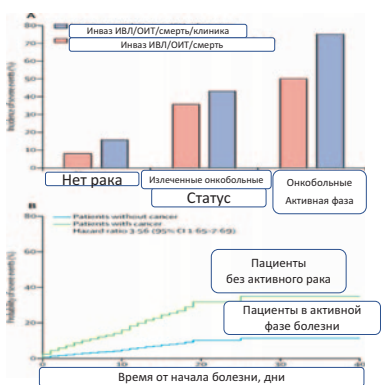
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667> Onder G et al. JAMA. Published online March 23, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4683

www.rmapo.ru 6

Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China

Wenhua Liang, Weijie Guan, Ruchong Chen, Wei Wang, Jianfu Li, Ke Xu, Caichen Li, Qing Ai, Weixiang Lu, Hengrui Liang, Shiyue Li, Jianxing He

The Lancet Oncology
Volume 21 (Issue 3): Pages 335-337
(March 2020)
DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6



www.rmapo.ru 7

Supplementary appendix

This appendix forms part of the original submission and has been peer reviewed.
We grant it as supplied by the authors.
Supplement to: Liang W, Guan W, Chen S, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol 2020; published online Feb 14. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)

Регрессионная модель определения риска тяжелого течения инфекции				
Показатель	OR	LL	UL	p
Возраст	1,048	1,033	1,064	<0,001
Пол (жен. vs муж.)	0,613	0,409	0,918	0,018
Онкология	5,399	1,802	16,177	0,003
Гипертония	1,878	1,217	2,898	0,004
ХОБЛ	3,397	1,373	8,409	0,008
Диабет	2,206	1,331	3,656	0,002

<https://ars.elsa-cdn.com/content/image/1+2/0-5147020452030096-mmc1.pdf>

Supplement to: Liang W et al. Lancet Oncol 2020; published online Feb 14. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)

OR – отношение рисков
LL – нижняя граница
UL – верхняя граница

www.rmapo.ru 8

CDC Centers for Disease Control and Prevention
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

COVID-19 – новое заболевание, имеется немного информации о факторах риска развития тяжелого течения

На текущий момент по имеющейся информации пожилые пациенты и люди с сопутствующими серьезными заболеваниями имеют наибольший риск развития тяжелых форм инфекции COVID-19.

Группы риска:

- Возраст 65 лет
- Люди, проживающие в домах престарелых/домах инвалидов

Люди любого возраста с имеющимися сопутствующими заболеваниями, особенно неконтролируемыми:

- Пациенты с хроническими заболеваниями легких или астмой средней/тяжелой степени
- Пациенты с серьезными заболеваниями сердца
- Иммунокомпрометированные пациенты
 - получающие противоопухолевую терапию
 - курение, после трансплантации органов/ТСК
 - иммунодефицитные состояния
 - плохо контролируемый ВИЧ, включая СПИД
- длительно получающие кортикостероиды и другую терапию, воздействующую на иммунную систему

Люди с избыточной массой тела тяжелой степени (индекс массы тела >40)

- Больные диабетом
- Больные хроническими заболеваниями почек, включая пациентов на гемодиализе
- Пациенты с болезнями печени

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>
<https://www.cdc.gov/media/releases/2020/s0219-covid-19-specific-groups-2fhigh-risk-complications.html>

www.rmapo.ru 9

Supplementary appendix

This appendix forms part of the original submission and has been peer reviewed.
We grant it as supplied by the authors.
Supplement to: Liang W, Guan W, Chen S, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol 2020; published online Feb 14. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)

Основная информация о пациентах с онкопатологией – 18 случаев

ID	Диагноз	Пол	Возраст	Сопутствующая патология	Анамнез опухоли, годы	Тип опухоли	Фаза лечения опухоли	Тяжелое течение инфекции
NO.1	Идиопатический	Муж.	63	Нет	4	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.2	Идиопатический	Муж.	67	Нет	2	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.3	Идиопатический	Муж.	67	Нет	0	Аденокарцинома	5 лет после операции	Нет
NO.4	Идиопатический	Жен.	68	Нет	8	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.5	Идиопатический	Муж.	58	Нет	7	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.6	Идиопатический	Жен.	62	Нет	4	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.7	Идиопатический	Муж.	67	Нет	2	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.8	Идиопатический	Муж.	67	Нет	2	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.9	Идиопатический	Муж.	67	Нет	2	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.10	Идиопатический	Муж.	67	Нет	2	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.11	Идиопатический	Муж.	67	Нет	2	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.12	Идиопатический	Муж.	67	Нет	2	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.13	Идиопатический	Муж.	67	Нет	2	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.14	Идиопатический	Муж.	67	Нет	2	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.15	Идиопатический	Муж.	67	Нет	2	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.16	Идиопатический	Муж.	67	Нет	2	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.17	Идиопатический	Муж.	67	Нет	2	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет
NO.18	Идиопатический	Муж.	67	Нет	2	Бронхогенный	Радикальная резекция	Нет

Supplement to: Liang W et al. Lancet Oncol 2020; published online Feb 14. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)

www.rmapo.ru 10

Journal Pre-proof

COVID-19: A Retrospective Case Study in Three Hospitals of Wuhan, China. Zhang L et al. Annals of Oncology 2020; 31: 1003–1014.

Характеристики онкологических пациентов с инфекцией COVID-19: ретроспективное исследование опыта трех госпиталей Уханя, Китай (публикация 23 Марта 2020)

Материалы:

- 28 онкологических больных с инфекцией COVID-19
- 17 (60,7%) – мужской пол
- 65 лет – медиана возраста
- Самая частая нозология – рак легкого (n=7,25%)
- 15 (53,6%) – тяжелое течение инфекции
- 28,6% – умерли
- Значительное повышение риска развития тяжелого течения инфекции: противоопухолевая терапия проведена в течение 14 предшествующих дней
- «Плутющее уплотнение» легких на КТ при госпитализации было ассоциировано с высоким риском развития тяжелого течения (HR 5,438, 95% CI 1,498–19,748, p=0,010)

Выводы:

- Онкологические больные демонстрируют ухудшение состояния и плохие результаты лечения инфекции COVID-19
- Рекомендуется, чтобы больные раком, получающие противоопухолевое лечение, проводили тщательный скрининг на наличие инфекции COVID-19
- Следует избегать лечения, вызывающего иммуносупрессию, или уменьшать дозы терапии в случае инфекции COVID-19

Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China Zhang L et al. Annals of Oncology 2020; 31 (Issue 0).

[https://www.annalsofoncology.org/article/S0959-7534\(20\)36383-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0959-7534(20)36383-3/fulltext)

www.rmapo.ru 11

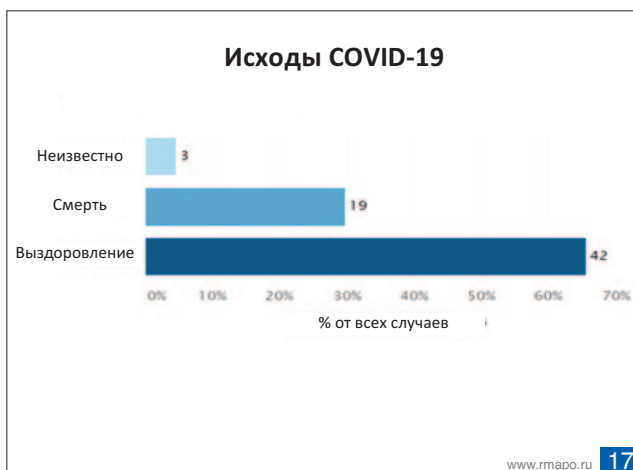
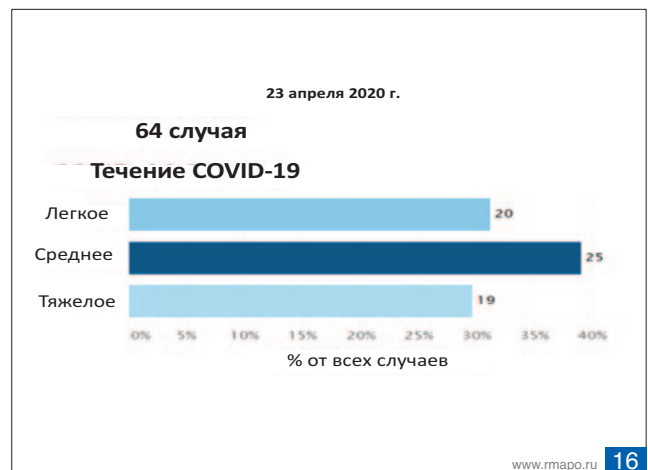
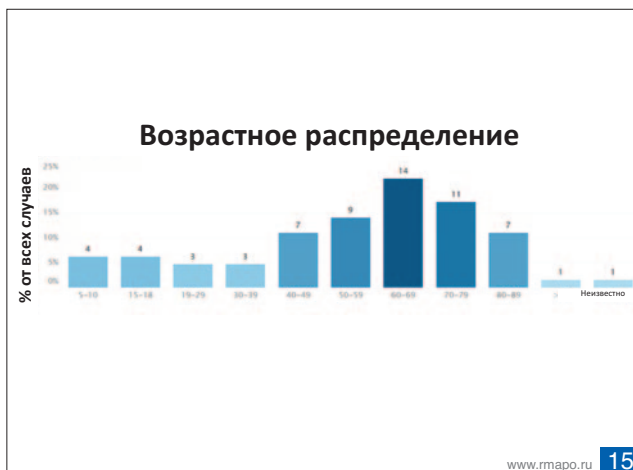
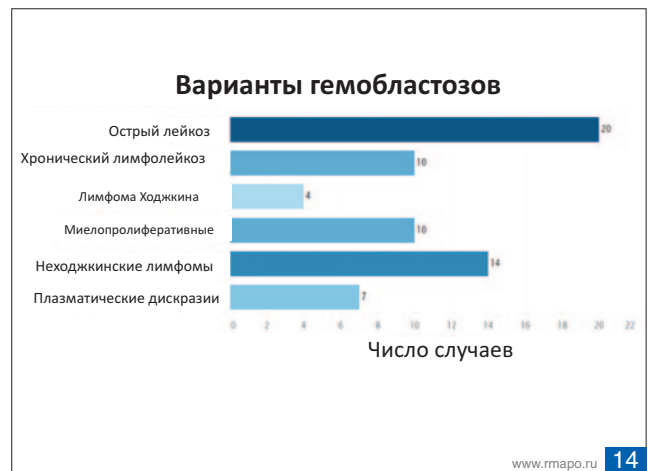
Данные регистра пациентов с COVID-19 и гемобластозами

23 апреля 2020

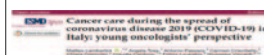
64 случая

<https://www.asresearchcollaborative.org/covid-19-registry/malignant/data>

www.rmapo.ru 12



Как выйти из зоны риска?

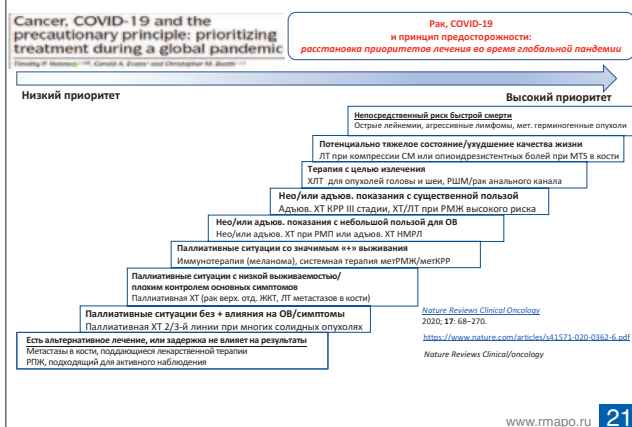


Терапия рака во время инфекции COVID-19 в Италии: взгляд «молодых» онкологов

Практические советы о том, как проводить терапию рака во время COVID-19-пандемии			
Пациенты на активном лечении/нуждающиеся в активном лечении	Пациенты в наблюдении (в настоящее время нет активного лечения)	Принимать пациентов и опекунов в больницу	Другие случаи регулярного взаимодействия face-to-face
- Индивидуальные оценки риска/выгоды от надзора при амбулаторном лечении - Начать/продолжить все адьюв./неадьюв. лечение (в том числе другие потенциально значимые терапии) и такие терапию линиями: метастатического рака - Оптимизировать все лечение за пределами первой линии с максимальной универсальной эффективностью (если нет срочной необходимости), поддерживающую терапию и лечение пациентов с низкой степенью тяжести и медленной прогрессией - Оптимизировать мониторинг для оценки ответа на лечение (если нет срочной необходимости) - Начинать/продолжать лечение по плану, если это возможно, на основе доступности поставок и характеристик пациентов - Зависимость, зависимость от поставок, на основании с назначением терапии, на основании по плану/по плану по телефону (если нет срочной необходимости)	- Зонировать врачей для оценки клинического состояния и разрешения визита в лабораторию и в амбулаторию - Разрешить визит в больницу при поддержке на прогрессе - Нужен новый рецепт на лечение - Сильные изменения пациентов проводить амбулаторно, если это возможно	- Оптимизировать не допускать в клинику за всеми амбулаторными пациентами, принадлежащими к запланированному лечению, за исключением случаев документированной необходимости посещения - Доступность к амбулаторной помощи для каждого стационарного больного - Быстрое сортирование по клиническому состоянию до госпитализации в больницу - Доступ не только к амбулаторной помощи, но и к стационарной помощи - Ограничение точек входа в больницу с разделением путей для пациентов и персонала	- Исключить все встречи face-to-face (конгрессы, семинары и лекции) - Отмена любой групповой деятельности (например, групповая терапия, развлекательные мероприятия и т.д.)

<https://esmoopen.bmi.com/content/esmoopen/5/2/e000759.full.pdf> Lambertini M et al. ESMO Open 2020; 5: e000759. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000759

www.rmapo.ru 20



COVID-19 и онкогематология: новая реальность

- Инфекция COVID-19 протекает гораздо тяжелее у онкогематологических больных. В 2-3 раза чаще встречается тяжелое течение
- Смертность у онкогематологических больных >20%
- Пожилой возраст – негативный фактор
- Подвержены пациенты с любыми нозологиями, чаще других ОЛЛ и НХЛ

www.rmapo.ru 22



Что должны сделать клинические онкологи/гематологи?

- Тесно сотрудничать с местными органами здравоохранения для обеспечения высококачественных услуг онкологическим пациентам
- Использовать виртуальные технологии: перевести консультации стабильных пациентов в web-формат
- Пересмотреть схемы лечения с целью сокращения числа посещений
- Предпочитать пероральные или подкожные пути введения
- Обсудить ускоренные или гиподифференцированные схемы ЛТ
- Взвесить риски поддерживающей терапии и варианты «терапевтических каникул» во время пандемии
- Использовать переливание компонентов крови только в случае острой необходимости

www.rmapo.ru 23



Группы риска среди онкологических/онкогематологических пациентов

- Пациенты, получающие химиотерапию и ЛТ в течение последних 3 мес
- Пациенты после ТСКК в течение последних 6 мес
- Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию
- Пациенты с опухолями кроветворной ткани, даже если они не проходят лечение (ХЛЛ, НХЛ, ММ)
- Пациенты с лейкопенией и/или низким уровнем иммуноглобулинов

www.rmapo.ru 24

COVID-19 и онкогематология: новая реальность

- Инфекция COVID-19 протекает тяжелее у онкогематологических больных (смертность примерно ~20%)
- Факторы риска тяжелого течения:
 - пожилой возраст
 - ВИД
 - лимфопения
 - нейтропения III-IV степени

Кроме общепринятых санитарно-гигиенических мер пациентам с ВИД показаны:

1. гКСФ – при нейтропении
2. ВВИГ – при симптоматической гипогаммаглобулинемии

www.rmapo.ru 25

Информация по ведению ХЛЛ в условиях пандемии



- ХЛЛ – высокий риск развития инфекционных осложнений
- Отложить начало лечения, если это возможно (в строгом соответствии с рекомендациями)
- В случае абсолютных показаний к началу терапии – предпочтительно амбулаторному с возможным отказом от анти-CD20 МКА
- Для пациентов с симптоматической COVID-19 – воздержание от лечения после оценки риск/польза
- Для пациентов с асимптоматической COVID-19 – индивидуальный подход в зависимости от агрессивности ХЛЛ, коморбидности пациента, истории заболевания
- Рассмотреть ВВИГ для профилактики бактериальной суперинфекции пациентам с гипогаммаглобулинемией и тяжелыми рецидивирующими инфекциями в анамнезе
- Использование телемедицинских консультаций для пациентов W&W и получающих пероральную терапию
- Обучайте пациентов простым профилактическим мерам, принимая во внимание местную эпидемиологическую ситуацию: например, избегать контакта с людьми с симптомами ОРВИ, носить хирургическую маску, часто мыть руки, оставаться дома

Prof Gianluca Gaidano (University of Eastern Piedmont, Novara, Italy)

www.rmapo.ru 26



ASH: COVID-19 и ХЛЛ

Подход к началу терапии во время пандемии:

- предпочтение – амбулаторные условия
- избегать использование МКА (ритуксимаб, обинтузумаб)
- избегать лечение венетоклаком, которое требует многократных и длительных визитов в клинику
- ВВИГ:** продолжать заместительную терапию ВВИГ в популяции с глубокой гипогаммаглобулинемией и развитием тяжелых рецидивирующих инфекций, то есть в случаях, когда потенциальные преимущества ВВИГ перевешивают риск инфицирования COVID-19 при посещении клиники. **Рассмотреть возможность менее частых инфузий** (например, каждые 6–8 нед)

(Версия 1.2; последнее обновление 14 апреля 2020 г.)
Mazayr Shadman, John Byrd, Michael Hallek, Jennifer Brown, Peter Hillmen, Anthony Mato и Paolo Ghia.

www.rmapo.ru 27



ASH: Пациенты с COVID-19, получающие лечение по поводу ХЛЛ

- Легкое течение – не изменяем терапию
- Тяжелое течение – модификация лечения зависит от степени агрессивности ХЛЛ и наличия частых инфекций в анамнезе в сравнении с теоретическим риском тяжелых осложнений COVID-19
- Если пациент получает ингибитор BCR (ибрутиниб, акалабрутиниб, иделагисиб, дувелисиб), прекращение терапии может привести к прогрессированию ХЛЛ и высвобождению цитокинов, которые способны имитировать некоторые симптомы COVID-19
- Возобновление терапии ингибитором BCR, как правило, приводит к разрешению этих симптомов в течение относительно короткого периода времени

(Версия 1.2; последнее обновление 14 апреля 2020 г.)
Mazayr Shadman, John Byrd, Michael Hallek, Jennifer Brown, Peter Hillmen, Anthony Mato и Paolo Ghia.

www.rmapo.ru 28

Ингибиторы BTK могут обеспечивать защиту от повреждения легких и даже улучшить легочную функцию у больных с COVID-19



The BTK-inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19 infected patients

Тезисы на ASCO 2020

Abstract

Background and possibly other BTK-inhibitors may therefore provide protection against lung injury, and even improve pulmonary function in hypoxemic patients with COVID-19 as we observed in this series of 193 patients on ibrutinib. These findings should be considered as hypothesis generating and preliminary in nature. Patients on ibrutinib, and possibly other BTK-inhibitors may well benefit with continuation of their therapy despite the diagnosis of COVID-19. It will be important to further validate these findings in other patient populations on BTK-inhibitors, including CLL patients. Clinical trials examining the benefit of BTK-inhibitors are being initiated by us and others in COVID-19 patients in pulmonary clinics, and the outcome of these prospective, randomized studies will be needed to confirm these preliminary observations.

Выводы: больные с ХЛЛ и МВ, которые получают ибрутиниб, должны продолжать его принимать даже при установлении COVID-19 без снижения дозы препарата

Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
Not yet recruiting	Acalabrutinib Study With Best Supportive Care	COVID-19	Drug: Acalabrutinib	Research Site: Barcelona, Spain
NCT04311111	Verus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19: CALAVI (Calquence Against the Virus)			

www.rmapo.ru 29

Prof Gianluca Gaidano

(University of Eastern Piedmont, Novara, Italy)



Индолентные НХЛ

- отложите начало лечения, если это возможно
- пересмотрите пограничные показания и отложите лечение, если это возможно
- внимательно изучите соотношение риск/польза применения комбинации МКА с бендамустином
- воздержитесь от поддерживающей терапии анти-CD-20 МКА

Агрессивные НХЛ

- предпочтителен амбулаторный режим R-CHOP
- в случае необходимости госпитализации в гематологическое отделение обязательно тестирование на COVID-19
- при рецидивах аутоТСК следует сохранить как ценный вариант терапии тестирование на COVID-19 перед кондиционированием

Симптоматический COVID-19 и НХЛ:
воздержаться от лечения после оценки риск/польза + рассмотреть бридж-терапию стероидами

www.rmapo.ru 30



ASH: COVID-19 и агрессивные НХЛ

Подход к индукционной терапии

- R-CHOP продолжает оставаться стандартом при ДВКЛ
- R-DA-EPOCH рекомендован в центрах, имеющих возможность проводить эту терапию в амбулаторных условиях
- Для некоторых пациентов с d/hit ДВКЛ и ПМВКЛ режим R-CHOP (или R-CHOP-14) +/- консолидирующая лучевая терапия может стать альтернативой
- Для пожилых пациентов рекомендуется использовать R-mini-CHOP с поддержкой гКСФ
- При ограниченных стадиях заболевания рекомендуется 4 цикла R-CHOP вместо комбинированной химиолучевой терапии
- Подкожная форма ритуксимаба является предпочтительным вариантом введения
- Ни один из экспертов еще не изменил лечения для тех, кто уже находится на лечении

(Версия 2.0; 13 апреля 2020 г.)
Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.

www.rmapo.ru 31



ASH: COVID-19 и агрессивные НХЛ

Рецидивы, рефрактерные формы аНХЛ

- Продолжать проводить ПХТ 2-й линии и аутоТСК
- Амбулаторные режимы предпочтительны
- Леналидомидсодержащая терапия или полатузумаб ведотин (одобренный в 3-й линии) с бендамустином являются альтернативными для некоторых пациентов
- ВДХТ с аутоТСК может быть отложена во многих случаях, при условии проведения еще одного цикла амбулаторной химиотерапии
- Программы терапии CAR-T в настоящее время откладываются и продлевают терапию спасения, когда это возможно

(Версия 2.0; 13 апреля 2020 г.)
Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.

www.rmapo.ru 32



ASH: COVID-19 и индолентные НХЛ (включая МКЛ)

Инициальная терапия

- Выжидательная тактика предпочтительна
- Лечение бессимптомных больных монотерапией ритуксимабом не рекомендуется
- При показаниях к лечению следует применять монотерапию ритуксимабом, а не иммунохимиотерапию
- Ибрутиниб продолжает назначаться при ЛМЛ/ХЛЛ и МВ и является вариантом терапии для рецидивов МКЛ и ЛМЗ
- Консолидация с использованием ВДХТ и аутоТСК при МКЛ имеет неопределенное значение и в настоящее время не рекомендуется
- Поддерживающая терапия ритуксимабом оспаривается (особенно для пожилых и у пациентов с низким уровнем иммуноглобулина)
- Для пациентов, которые уже достигли хорошего ответа на R-содержащую химиотерапию, может быть рассмотрено уменьшение количества циклов

(Версия 2.0; 13 апреля 2020 г.)
Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.

www.rmapo.ru 33



ASH: COVID-19 и индолентные НХЛ (включая МКЛ)

Сопроводительная терапия

- Поддержка гКСФ рекомендована для пациентов, которые получают режим R-CHOP, и может быть полезна отдельным пациентам, которые получают бендамустин
- Пациенты с сопутствующими заболеваниями, недавними инфекциями и низким уровнем IgG, включая тех, кто получал ритуксимаб, могут получать ежемесячную заместительную терапию ВВИГ

(Версия 2.0; 13 апреля 2020 г.)
Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.

www.rmapo.ru 34



ASH: COVID-19 и индолентные НХЛ (включая МКЛ)

Рецидивы, рефрактерные формы иНХЛ

- Отложите лечение, при возможности
- При наличии показаний к лечению предпочтительны варианты, которые минимизируют посещение клиники
- Применение **бендамустина**, учитывая его иммуносупрессивные свойства, многими специалистами **не поощряется**
- Пероральные препараты, такие как **ибрутиниб** при МКЛ и режим **леналидомид + ритуксимаб**, являются приоритетными вариантами

(Версия 2.0; 13 апреля 2020 г.)
Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.

www.rmapo.ru 35

Лимфома Ходжкина: минимизация числа и перечня выполняемых диагностических процедур в период пандемии

- В перечне **обязательных** обследований у **первичных больных** ЛХ является иммуноморфологический анализ опухолевой ткани, но в сложившейся ситуации можно отдать предпочтение core-биопсиям
- В перечне **крайне желательных** процедур при ЛХ остается ПЭТ/КТ. Если выполнение ПЭТ невозможно (нет близко расположенного центра), необходимо выполнение КТ органов грудной клетки и брюшной полости
- **Возможно ограничить** ряд диагностических процедур при ЛХ, в частности отказ от трепанобиопсии, гастроскопии и бронхоскопии без явных клинических показаний, у молодых больных без предшествующей кардиальной истории возможно ограничиться выполнением только ЭКГ

<http://med4share.ru/media/files/events/2020/Anom/COVID.pdf>

www.rmapo.ru 36



ASH: COVID-19 и лимфома Ходжкина

- **Стратегия снижения риска развития блеомицинового пульмонита должна быть приоритетной при всех стадиях заболевания и в разных возрастных группах в период пандемии**
- В целом подход к лечению лимфомы Ходжкина не подвергался существенному изменению
- Однако в отдельных случаях существует несколько альтернативных вариантов лечения с различными профилями в рамках требований к посещению клиник

(Версия 2.0; 13 апреля 2020 г.)
Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.

www.rmapo.ru 37

COVID-19 and Hodgkin Lymphoma: Frequently Asked Questions
(Version 2.0 last updated April 13, 2020)

Данные с сайта ASH проверены 23 апреля 2020 г.

1-я линия. Ранние стадии, благоприятный прогноз

ABVD+2xLT 20 Gr – остается опцией, но требует частых визитов на ЛТ, больше, чем альтернатива – ABVD+4 с промежуточным ПЭТ/КТ. Опубликованы рекомендации по модификации дозы графика ЛТ при пандемии COVID-19. Многие клиники уже исключили блеомицин у пациентов с ранними стадиями и ПЭТ/КТ-+, распространяя данные RATHL на популяцию пациентов с ранними стадиями и благоприятным прогнозом для уменьшения рисков. Доступность ПЭТ/КТ, однако, становится проблемой в некоторых клиниках и потребует изменений подходов к терапии

1-я линия. Ранние стадии, неблагоприятный прогноз

ABVD+4-6 с промежуточным ПЭТ/КТ или ABVD+4-6 ЛТ. Рекомендовано исключение блеомицина после ПЭТ/КТ-+
Разумное применение КСФ и профилактика антибиотиками также могут способствовать уменьшению НЯ и необходимости визитов/госпитализаций

1-я линия. Распространенные стадии

- Рекомендовано назначение ABVD с отменой блеомицина при достижении ПЭТ-негативности после 2-го цикла
- Избегать режимов на основе BEACOPP из-за высокой дозы кортикостероидов
- Использовать режим BV+ABVD с поддержкой КСФ

Сопроводительная терапия

- Увеличить рутинное использование КСФ даже при режиме ABVD
- Назначение антибиотиков пациентам с нейтропенией или профилактически – пациентам с риском ее развития

<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-hodgkin-lymphoma>

www.rmapo.ru 38

COVID-19 and Hodgkin Lymphoma: Frequently Asked Questions
(Version 2.0 last updated April 13, 2020)

Данные с сайта ASH проверены 23 апреля 2020 г.

2-я линия, рецидивы и резистентные формы лимфомы Ходжкина

- Предпочтительны амбулаторные режимы терапии «спасения» на основе гемцитабина
- Ряд клиник применяет (особенно при поздних рецидивах) брентуксимаб ведотин или ИИКТ (раз в 4 нед введение) с заменой аутоТГСК на лучевую терапию
- Ряд клиник продолжает аутоТГСК, однако надвигающийся кризис с обеспечением компонентами крови, необходимыми в рамках сопроводительной терапии после проведения ВДХТ + аутоТГСК, может остановить аутоТГСК
- аллоТГСК НЕ рекомендована в период пандемии

<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-hodgkin-lymphoma>

www.rmapo.ru 39

Ингибиторы иммунных контрольных точек при ЛХ в период пандемии COVID-19: противоречивые данные

- Применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) следует проводить с осторожностью, так как лечение может сопровождаться легочной токсичностью и увеличить риск тяжелой интерстициальной пневмонии, если пациент, получающий ИИКТ, заболел COVID-19
- С другой стороны, для меланомы и для почечно-клеточного рака назначение ИИКТ даже в эпидемию COVID-19 может быть оправдано (данных по ЛХ пока нет)
- ИИКТ могут приводить к активации Т-клеток, что опасно больному с COVID-19, у которого отмечается снижение CD4/CD8 Т-лимфоцитов, но их гиперактивация, что приводит к развитию синдрома высвобождения цитокинов (CRS), далее к синдрому «цитокинового шторма» (CSS) и далее к респираторному дистресс-синдрому взрослых с тяжелым повреждением легких. Таким образом, имеет место негативная синергия между механизмом действия ИИКТ и патогенезом COVID-19
- Автор отмечает, что все-таки учитывая, что индуцированный терапией ИИКТ синдром высвобождения цитокинов – это достаточно редкое явление и что «цитокиновый шторм» не ранее событие в течении инфекции COVID-19, то маловероятно, что пациент с COVID-19 будет получать еще ИИКТ в момент развития «цитокинового шторма» (отмена ИИКТ произойдет ранее)
- **Рекомендовано откладывать лечение ИИКТ у пациентов с симптомами гриппа/ОРВИ и подозрением на COVID-19**
- **Необходим крайне индивидуальный подход к назначению ИИКТ пациентам с онкологией с учетом их разного иммунного статуса и ограниченного доступа к высокотехнологичным медицинским сервисам в период пандемии**

Mallica Bersanelli M. Immunotherapy 2020 Mar; 0 (0): imt-2020-0067. Published online 2020 Mar 26. DOI: 10.2377/imm-2020-0067

www.rmapo.ru 40



ASH: COVID-19 и множественная миелома

- **Инициальная терапия**
- Пациенты с активной ММ нуждаются в лечении, несмотря на пандемию COVID-19
- Лечение может быть **индивидуализировано**
- Мы рекомендуем начинать терапию триплетом: бортезомиб, леналидомид и дексаметазон (VRd), 6–8 циклов с последующей поддержкой **леналидомидом**

(Версия 1.1; от 23 апреля 2020 года)
Vincent Rajkumar, Michele Cavo, Joseph Mikhal, Maria M Mateos, Graham Jackson, Philippe Moreau, Paul Richardson and Binod Dhakal

www.rmapo.ru 41

Рекомендации по ведению пожилых пациентов с ММ в условиях пандемии



- Предпочтительны **пероральные режимы**
- Например: **леналидомид + дексаметазон** с мониторингом переносимости по телефону и видео. **Дозу дексаметазона снизить** до 20 мг ежедневно
- **При хорошем ответе на леналидомид + дексаметазон в 1-й линии отменить дексаметазон и поддерживать ответ только леналидомидом**
- Пожилым пациентам можно начать лечение VRd или даратумумаб + Rd (DRd) в зависимости от цитогенетического риска и других характеристик, а при необходимости можно продолжить только Rd
- Пациенты, получающие бисфосфонаты, должны быть переведены на режим – золедроновая кислота каждые 3 мес или, при возможности, от них воздержаться

Prof. Dr. Hermann Einsele (University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany).

www.rmapo.ru 42



ASH: COVID-19 и множественная миелома

Кандидаты для аутоТСК

- Рекомендуется отложить ТСК (включая сбор и хранение) до тех пор, пока пандемия не прекратится
- В таких случаях можно рассматривать непрерывную индукцию VRD в течение 6 и до 8 циклов
- Пациенты, которые уже находятся в процессе сбора стволовых клеток, могут продолжить сбор стволовых клеток, но сама трансплантация должна быть отложена

(Версия 1.1; от 23 апреля 2020 г.)
Vincent Rajkumar, Michele Cavo, Joseph Mikhal, Maria M Mateos, Graham Jackson, Philippe Moreau, Paul Richardson and Binod Dhakal.

www.rmapo.ru 43



ЕНА+ASH: COVID-19 и ХМЛ

Первичный ХМЛ

- Отсрочка ТК не рекомендуется, так как: неконтролируемый лейкоцитоз может усилить повреждение легких при COVID-19
- В течение первых 3 мес лечения ТК, соблюдать крайнюю осторожность в отношении развития глубокой цитопении
- У пациентов с резистентностью или непереносимостью текущего ТК не рекомендуется откладывать смену терапии

ХМЛ, ремиссия

- Пациентам с ХМЛ, которые прекратили терапию ТК менее чем на 6–12 мес и нет возможности регулярного мониторинга BCR-ABL, можно возобновить лечение ТК или отсрочить прекращение ТК до конца эпидемии
- Существуют легочные побочные эффекты, связанные с некоторыми ТК (дазатиниб), которые теоретически могут осложнить течение инфекции. Эти неблагоприятные события должны регулироваться в соответствии со стандартной практикой

При наличии нетяжелого течения COVID-19 прерывание ТК не рекомендуется. При тяжелом течении COVID-19 прерывание ТК должно обсуждаться на индивидуальной основе с учетом НЯ

(Версия 1.1; от 27 апреля 2020 г.)
Michael Mauro, Brian Drucker, Jerald Radich, Jorge Cortes, Tim H. Brimmendorf, Giuseppe Saglio, Timothy Hughes, and Delphine Rea.

www.rmapo.ru 44



ASH: COVID-19 и миелофиброз

- Нет данных о том, что иммуносупрессивные препараты (гидроксимочевина, интерферон, анагредид) повышают риск развития инфекции COVID-19 или тяжелого течения. Поэтому нет необходимости вносить изменения в эти методы лечения
- Влияние ингибиторов JAK на COVID-19 неизвестно, JAKI был предложен в качестве возможной терапии «цитокинового шторма» у тяжелобольных пациентов с COVID-19
- В настоящее время можно отложить терапию JAKI, если клиническая ситуация позволяет, до тех пор, пока пик пандемии не спадет
- Для пациентов, которые получают лечение с эффектом, продолжать терапию JAKI
- Взаимодействие:** рекомендуется модификация дозы руколитиниба, если пациент получает лопинавир/ритонавир, но резкого прекращения приема руколитиниба следует избегать, в противном случае существует риск внезапного ухудшения состояния со стороны миелофиброза вследствие цитокиновой реакции, а также инфекции COVID-19
- Если пациент с миелополиферативным заболеванием уже получает антикоагулянтную терапию и у него диагностируется COVID-19, переключитесь на низкомолекулярный гепарин (LMWH)

(Версия 1.0; 10 апреля 2020 г.)
Рубен Меса, Альберто Альярес-Ларран, Валерио де Стефано, Клар Харрисон и соавт.

www.rmapo.ru 45



ASH: COVID-19 и ОЛЛ

- Тестирование на COVID-19 для всех, независимо от симптомов заболевания
- При Рн-негативном ОЛЛ – стандартная лечебная индукционная терапия
- В группе высокого риска развития осложнений можно снизить дозу даунорубицина (50%) или пегаспаргзы (например: 1000 ME/m²)
- По окончании успешного индукционного курса необходимо рассмотреть возможность введения ГКСФ
- При Рн-позитивном ОЛЛ – ТК с малыми дозами стероидов предпочтительно в сравнении с агрессивной многокомпонентной индукционной химиотерапией
- Интенсивная поддерживающая терапия рекомендуется с некоторыми изменениями. Цитарабин подкожно или внутривенно может вводиться в домашних условиях (например в 1–4, 8–11-й дни). Существует много споров о целесообразности ритуксимаба во время консолидации
- Рассмотреть применение Г-КСФ в конце курса консолидации для минимизации периода нейтропении
- Для пациентов с высоким риском ОЛЛ необходимо индивидуальное принятие решений относительно трансплантации, балансируя между рисками осложнений от трансплантации, ОЛЛ и COVID-19
- Если пациент COVID+, необходимо проводить поддерживающую терапию до тех пор, пока инфекция не разрешится

(Версия 1.1; от 17 апреля 2020 г.)
Wendy Stock, Asand Patel, Kristen O'Dwyer, Renato Bassan, Jianfeng Zhou, Xiao-jun Huang, Mark Litzow, Elias Jabbar, Dan DeAngelio, Selina Luger, Nicola Golubet, Richard Larson, Jacob Rowe.

www.rmapo.ru 46



ASH: COVID-19 и ОМЛ

- ОМЛ считается в большинстве случаев **ургентной ситуацией**
- Рекомендуется интенсивная индукционная химиотерапия 7+3
- Если рассматривать терапию более низкой интенсивности (например, гипометилирующие агенты + вентоклакс), то некоторые врачи считают ее предпочтительной режиму 7+3, для сведения к минимуму переливания препаратов крови и использования стационарных коек
- При возможности индукционная терапия должна проводиться амбулаторно
- Рассмотрите возможность отсрочки лечения для пациентов с COVID-19
- Консолидирующая/поддерживающая терапия высокими дозами цитарабина должна по-прежнему предлагаться пациентам в полной ремиссии, но следует рассмотреть возможность уменьшения числа циклов до 3 вместо 4 и/или снижения дозы цитарабина до 1,5 г/м² вместо 3 г/м²
- Аллогенная трансплантация ограничена в настоящее время, часто используется криоконсервация донорских клеток до начала кондиционирования, что может потребовать дополнительного цикла химиотерапии
- Г-КСФ могут играть определенную роль в уменьшении продолжительности нейтропении и риска развития фебрильной нейтропении, требующей госпитализации

(Версия 1.2; от 23 апреля 2020 г.)
Martin Tallman, Christoph Rollig, Patrizia Zappasodi, Gary Schiller, Gabriel Mannis, Rebecca Olin, Selina Luger, Mary-Elizabeth Percival.

www.rmapo.ru 47



ASH: COVID-19 и МДС

- МДС высокого риска (оценка IPSS-R>3,5) – терапия гипометилирующим агентом без задержки и без корректировки дозы
- МДС низкого риска (оценка IPSS-R) – лечение, которое может поставить под угрозу иммунную систему, может быть отложено
- Рассмотреть методы лечения, снижающие потребность в трансфузии (такие как стимуляторы эритропоэза или луспатерцепт)
- Возможность проведения аллогенной трансплантации сомнительна. Некоторым учреждениям может потребоваться отсрочить аллогенную трансплантацию из-за отсутствия свободных больничных коек, особенно в отделениях интенсивной терапии, что может повысить риск прогрессирования заболевания
- Леналидомид при МДС, например при Del (5q)
- Леналидомид в настоящее время можно получить на 56 дней вместо предыдущего 28-дневного лимита, но пациенты должны продолжать ежемесячно проходить обследования

(Версия 2.0; от 22 апреля 2020 г.)
Mikhael A. Sekeres, David P. Steensma, Amy DeZern, Gail Roboz, Guillermo Garcia-Manero, and Rami Komrokji.

www.rmapo.ru 48



Трансплантация костного мозга в период пандемии COVID-19

EBMT RECOMMENDATIONS UPDATE APRIL 7, 2020

Данные с сайта EBMT проверены 23 апреля 2020 г.

Кандидаты на трансплантацию (все нозологии)

- Считается, что пациентам может вредить, если необходимая трансплантация (и другие терапевтические мероприятия) будет отложена вследствие COVID-19
- Невозможно дать ясные рекомендации относительно того, какие процедуры должны быть отложены, так как ситуация значительно отличается в разных центрах трансплантации
- До начала трансплантации следует убедиться в доступности подготовленного персонала, коек интенсивной терапии, аппаратов ИВЛ, а также доступности компонентов крови/ТСК
- В общем, следует как можно больше отложить все неэкстренные трансплантации, особенно по поводу злокачественных заболеваний
- Для тех пациентов, у кого будут задержки в лечении, первостепенное значение имеет вовлечение в группы поддержки
- Все пациенты перед началом режима кондиционирования вне зависимости от наличия/отсутствия симптомов поражения верхних дыхательных путей должны быть тестированы на SARS-CoV-2

https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-04/EBMT_COVID-19_guidelines_v.6.1%282020-04-07%29.pdf

www.rmapo.ru 49

Ресурсы для проверки лекарственных взаимодействий

- <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Раздел «Взаимодействия»

- <https://www.drugscreening.ru/index.html#screening> (на русском языке)
- <http://calculator.rusoncohem.ru/interactions> (на русском языке)
- <https://cancer-druginteractions.org/checker>
- <https://www.covid19-druginteractions.org/>
- https://www.drugs.com/drug_interactions.html
- <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

www.rmapo.ru 50

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Нейтропения и фебрильная нейтропения

- пока не обнаружен (а не отсутствует!) очаг инфекционного процесса
- лихорадка (однократный подъем температуры [во рту!!!] $\geq 38,3^{\circ}\text{C}^{1,5}$, или $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ более 1 ч⁵, или 2 раза в течение суток¹⁻⁴)
- при нейтропении 4-й степени (абс. число нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) или ожидается (в течение 48 ч) развитие нейтропении 4-й степени^{2,3,5}
 - в клинической практике – нейтропения 3-й ($0,51,0 \times 10^9/\text{л}$) или 4-й степени ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$)¹
 - в статистических отчетах и исследованиях – только нейтропения 4-й степени ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$)²



Локализованные инфекции у онкопациентов

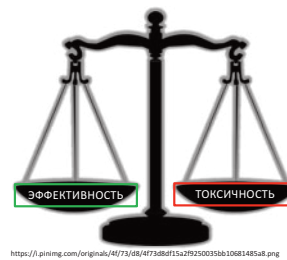
До оценки результатов дообследования до 100% инфекционных осложнений нейтропении могут быть верифицированы только как фебрильные нейтропении (ФН)

1. Птушкин В.В., Жуков Н.В., Бориков В.И. и др. Онкогематология. 2015; 2 (10): 37–45.
2. Youniss T, Kayvan D, Jovanovic S, Skidgel C. Breast Cancer Res Treat. 2016.
3. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org
4. Практические рекомендации RUSSCO #342. 2017; 7: 486–95. <https://rosoncweb.ru>
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1.2018.

www.rmapo.ru 51

ФН-риск, ассоциированный с ХТ

- противоопухолевая активность ХТ
- избирательность/таргетирование ХТ
- индивидуализация и персонализация ХТ
- и т.д. ...



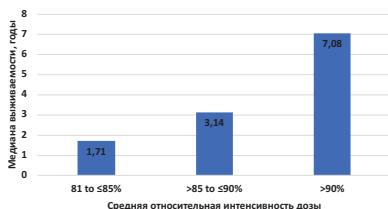
- миелотоксичность и вторичная к ХТ иммуносупрессия
- болезнь-специфичная иммуносупрессия
- возраст
- коморбидность
- индивидуальные особенности распределения и метаболизма
- эпидемиология

1. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia... A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2014 Jun; 90 (3): 190–9.
2. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016. /www.esmo.org
3. Myeloid Growth Factors. NCCN Guidelines Version 2.2020. /http://www.nccn.org

www.rmapo.ru 52

ФН, дозоинтенсивность ХТ и исходы терапии

Снижение интенсивности на 5% фактически в 2 раза сокращает общую выживаемость пациентов (на примере R-СНОР при НХЛ)



Bosly et al. Ann Hematol 2008; 87: 277–83.

www.rmapo.ru 53

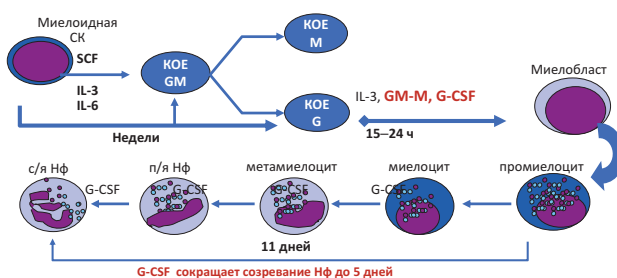
ФН, рискадаптированные показания к Г-КСФ



1. Aspro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 Update of EORTC guidelines for the use of G-CSF... Eur J Cancer 2011; 47: 8–32.
2. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J of Clin Onc 2015 Jul 13.
3. RUSSCO: Практические рекомендации по назначению КСФ – часть профилактики фебрильной нейтропении у онкологических больных.
4. Myeloid Growth Factors. NCCN Guidelines Version 2.2020. /http://www.nccn.org

www.rmapo.ru 54

Активация рецептора Г-КСФ индуцирует созревание и дифференцировку нейтрофилов и укорачивает период времени до выхода зрелых гранулоцитов в кровь



www.rmapo.ru 55

ФН, цели применения Г-КСФ

После проведения ХТ и/или лучевой терапии^{1,2}:

- Снижение частоты, глубины и длительности нейтропении
- Снижение частоты и тяжести инфекционных осложнений

Возможность увеличения дозоинтенсивности терапии и/или сокращения межкурсовых периодов

До проведения ХТ и/или лучевой терапии:

- Снижение частоты, глубины и длительности нейтропении
- Снижение частоты и тяжести инфекционных осложнений

Возможность увеличения дозоинтенсивности терапии и/или сокращения межкурсовых периодов

1. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J of Clin Onc 2015 Jul 13.
2. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016. /www.esmo.org

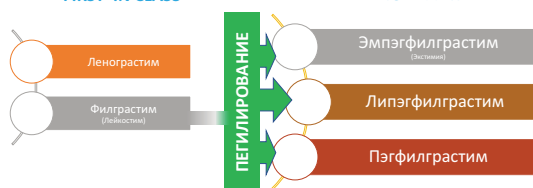
www.rmapo.ru 56

ФН, фармакотерапевтические возможности (Г-КСФ)

Разрешенные к применению в РФ (для профилактики ФН) Г-КСФ

FIRST IN CLASS

BIOBETTER

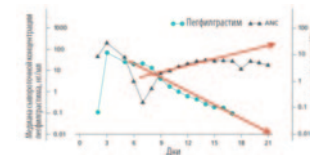
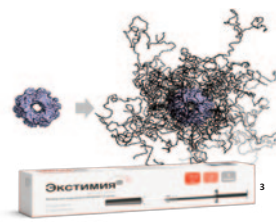


1. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016. /www.esmo.org
2. Демченкова М.В., Шевчук А.В. и др. Применение липэгфилгратима при ЛПЗ. Эффективная фармакотерапия. 2016; 8: 8–12.
3. Инструкция по применению gfsi.rosminpharm.ru на 20.02.2016
4. Aspro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 Update of EORTC guidelines. Eur J Cancer 2011; 47: 8–32.

www.rmapo.ru 57

ФН, фармакотерапевтические возможности (Г-КСФ)

Пегилирование: процесс и цели



- Улучшение переносимости
- Снижение иммуногенности
- Увеличение периода полувыведения
- Повышение растворимости
- Повышение биодоступности
- Защита от АТ, системы комплемента¹
- Клиренс препарата прямо пропорционален эффекту (количество нейтрофилов)²

1. Никитин И.Г., Сторожков Т.Н. Пегилированные лекарственные препараты: современное состояние проблемы и перспективы. Вирусные гелатилы: Достижения и перспективы. РГМУ. 2001; 3 (13).
2. Адаптировано: Green M et al. Ann Oncol 2003. /http://www.neulatahpc.com на 01.03.2016

Изображения и информация о сравнительных фармакокинетических свойствах препаратов предоставлены ЗАО «Биокад»

www.rmapo.ru 58

ПЭГ/Г-КСФ: сравнение эффективности

2-центровое исследование применения
эмпэгилграстима в онкогематологии

Центр 1. Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», гематологическое отделение (Барнаул) — **к.м.н. Елыкомов И.В.**

Центр 2. Кафедра и клиника факультетской терапии им. С.П. Боткина — **к.м.н. Поляков А.С., студент 6-го курса Жоголев Д.К.**

Цели исследования:

- Изучить эффективность и безопасность применения эмпэгилграстима в онкогематологии
- Сравнить эффективность эмпэгилграстима (n=39) и филграстима (n=32) в снижении гематологической токсичности химиопрепаратов в условиях онкогематологического стационара

Примечание. Промежуточные результаты 2-центрового ретроспективного исследования (неопубликованные данные).

Инструкция по применению gfrs.rasminidrav.ru на 20.02.2016

www.rmapo.ru 59

ФН-риск, ассоциированный с ХТ

Миелосупрессивные препараты:¹

- потенциальная миелотоксичность — любая ХТ и ИХТ
- предшествующий анамнез ХТ/ПХТ
- 3 и более компонентов ПХТ

Препараты и схемы ХТ/ПХТ по риску развития ФН²

- высокий риск (>20%)
- средний риск (10–20%)
- низкий риск (10%)

1. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014 Jun; 90 (1): 150–9.
2. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016. www.esmo.org
3. Myeloid Growth Factors. NCCN Guidelines Version 2.2020. <http://www.nccn.org>

www.rmapo.ru 60

ФН-риск, ассоциированный с ХТ

Определение степени риска ФН, ассоциированного с ХТ^{1,2}

EXAMPLES OF DISEASE SETTINGS AND CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH AN INTERMEDIATE RISK FOR FEBRILE NEUTROPENIA (10%–20%)³

- This list is not comprehensive; there are other agents/regimens that have an intermediate risk for the development of febrile neutropenia. Regimens recommended in the NCCN Guidelines for treatment by cancer site are considered when updating this list of examples.
 - The type of chemotherapy regimen is only one component of the Risk Assessment. See Patient Risk Factors for Developing Febrile Neutropenia (MGE-2).
 - The exact risk includes agent, dose, and the treatment setting (i.e., treatment naïve vs. heavily pretreated patients). (See MGE-1)
- Overall Primary Adenocarcinoma**
- Gemcitabine/docetaxel^{4,5}
 - Breast Cancer**
 - Docetaxel^{4,5,6}
 - AC (doxorubicin, cyclophosphamide) + sequential docetaxel (taxane portion only)^{4,5}
 - FEC (fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) + sequential docetaxel^{4,5,6}
 - Paclitaxel every 21 days^{4,7}
 - Cervical Cancer**
 - Cisplatin/paclitaxel^{4,8}
 - Paclitaxel/cisplatin^{4,8}
 - Topotecan^{4,9}
 - Irinotecan^{4,9}
 - Colorectal Cancer**
 - FOLFIRI (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin)^{4,5}
- Esophageal and Gastric Cancers**
- Irinotecan/cisplatin^{4,4,6}
 - Epirubicin/cisplatin/fluorouracil^{4,5}
 - Epirubicin/cisplatin/capecitabine^{4,6}
 - Non-Hodgkin's Lymphomas**
 - GDP (gemcitabine, doxorubicin, cisplatin/carboplatin)^{4,4,6}
 - CHOP⁴ (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)^{4,4,6} including regimens with pegylated liposomal doxorubicin^{4,8,9}
 - Non-Small Cell Lung Cancer**
 - Cisplatin/paclitaxel^{4,5}
 - Cisplatin/irinotecan^{4,5}
 - Cisplatin/docetaxel^{4,5,5}
 - Carboplatin/docetaxel^{4,4,5,5}
 - Docetaxel^{4,5}
- Ovarian Cancer**
- Carboplatin/docetaxel^{4,6}
 - Esophageal Cancer**
 - FOLFIRI^{4,5}
 - Prostate Cancer**
 - Cabazitaxel^{4,6}
 - Small Cell Lung Cancer**
 - Etoposide/carboplatin^{4,5}
 - Testicular Cancer**
 - Etoposide/cisplatin^{4,5}
 - Uterine Sarcoma**
 - Docetaxel^{4,5}
1. Apro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47: 8–32.
2. Myeloid Growth Factors. NCCN Guidelines Version 2.2020. <http://www.nccn.org>

www.rmapo.ru 61

ФН, стратификация риска по статусу опухоли и пациента

Talcott's classification (2007) – febrile neutropenia risk index^{1,3}

Group	Characteristics	Principles of evaluation:
Group I	На момент развития лихорадки пациент находится в стационаре	Риск - контроль за ЗНО - факт нахождения в стационаре - необходимость в госпитализации - коморбидность
Group II	Пациент с сопутствующей патологией, требующий госпитализации	
Group III	Амбулаторный пациент без сопутствующей патологии, но с неконтролируемым новообразованием	
Group IV	Пациент без сопутствующей патологии и с контролируемым новообразованием	

1. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of patients with fever and neutropenia: Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561–8.
2. Passmans M. Risk Assessment in Adult Cancer Patients with Febrile Neutropenia: A Review of Methods and of Risk-adapted Empiric Treatments. *Respir Clin Pract* 2007; 2 (2): 66–75.
3. Taplit R et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of America Clinical Practice Guideline Update// *CI Onc* 36 – 2018.

www.rmapo.ru 62

ФН, стратификация риска по коморбидности

MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) 2000 – febrile neutropenia risk index¹

Характеристики	Шкала
Отсутствие или незначительные симптомы заболевания	5
Умеренные симптомы заболевания	3
Тяжелые симптомы заболевания	0
Отсутствие гипотензии (систолическое АД >90 мм рт. ст.)	5
Отсутствие хронической обструктивной патологии легких	4
ЗНО/лимфома без предшествующей грибковой инфекции	4
Нет обезвоживания	3
Сохранение амбулаторного статуса пациента при лихорадке	3
Возраст <60 лет	2

АМБУЛАТОРНО?

≥21 балла – низкий риск ФН (<5%)^{2,3}

<15 баллов – высокий риск ФН (>40%)^{2,3}

- максимальная оценка – 26 баллов (баллы при изменении тяжести симптомов не суммируются)
- прогностическая ценность – 91%, специфичность – 68%, чувствительность – 71%²

1. Ann Oncol. 2016 September 1; 27 (Suppl. 5): v111–v118. © 2000 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.
2. Klastersky J, Peermans M. The MASCC risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 2013 May; 21 (5): 1487–95.
3. Taplit R et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of America Clinical Practice Guideline Update// *CI Onc* 36 – 2018.

www.rmapo.ru 63

ФН, стратификация риска по коморбидности

CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia) 2018

– чувствительность 77,7% (vs. 34,8–MASCC), специфичность 78,4 (vs. 86,9)¹

Характеристики	Баллы
Общесоматический статус (ECOG-WHO) ≥2	2
Хронические обструктивные заболевания легких	1
Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы	1
Мукозит Grade ≥2 (критерии NCIC)	1
Моноциты <0,2x10 ⁹ /л	1
Стрессиндуцированная гипергликемия	2

*По сумме баллов: 0 – низкий риск

1–2 – промежуточный

≥3 – высокий

АМБУЛАТОРНО?

0 баллов – низкий

1–2 балла – промежуточный

Дополнительно:¹

- 24-часовая доступность стационара
- ф/хинолон-резистентность?
- Грам(-) ?
- риск MRSA, VRE, *Stenotrophomonas m.* ?

1. Taplit R et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of America Clinical Practice Guideline Update// *CI Onc* 36 – 2018.

ASCO
<https://www.asco.org/>

www.rmapo.ru 64

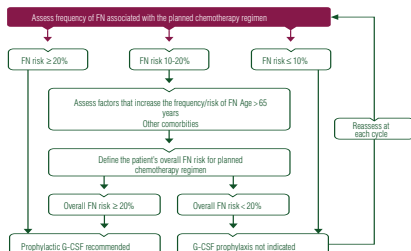
ФН, риск-адаптированные показания к Г-КСФ

Algorithm to decide primary prophylactic granulocyte colony-stimulating factor usage, adapted from European Organisation for Research and Treatment of Cancer guidelines¹



*Алгоритм создан без изменений:
Klastersky J et al. Ann Oncol 2016; 27: v111–v118.
<http://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-Care/Management-of-Febrile-Neutropenia>

© The Author 2016. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology. All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com



www.rmapo.ru 65

СТРОИТЕЛЬНЫЕ И САНИТАРНЫЕ НОРМЫ И ПРАВИЛА, АСЕПТИКА, АНТИСЕПТИКА, ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЙ РЕЖИМ

Нейтропения в условиях пандемии COVID-19



Многопрофильная клиника Военно-медицинской академии включает онкологический центр (3 отделения по 20 коек)¹

Здание многопрофильной клиники Военно-медицинской академии (2015–2017 гг. постройки). Санкт-Петербург, ул. Доктора Короткова. Информация и изображения (слева) – сайт проекта: <http://www.mpkvma.ru> Фото (справа) – <http://www.vmeda.org>

www.rmapo.ru

66

Нейтропения в условиях пандемии COVID-19



Пациенты с иммуносупрессиями в клинике факультетской терапии Военно-медицинской академии

- отделение (5, интенсивной химиотерапии онкогематологических больных и миелотрансплантации)
- гематологическое отделение (20, с палатами для интенсивной химиотерапии больных с гемобластомами)
- ревматологическое, кардиологическое, терапевтическое и др.
- кабинет биологической терапии

Здание Михайловской клинической больницы баронета Виллие (1865–1873) – кафедра факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

www.rmapo.ru

67

Гематологическая помощь в условиях COVID-19

Группа	Критерии оценки	Тактика оказания помощи
Группа А	Острые лейкозы; первичные и рецидивные агрессивные неходжкинские лимфомы, лимфома Ходжкина и другие онкогематологические и неопухолевые заболевания крови – в случаях быстрого прогрессирования, значимой опухолевой интоксикации (В-симптомы) или пролиферации (поражение 2/3 зон, bulky), сдавления органов, клинически значимых изменений состава крови, вторичных поражений жизненно важных систем, других жизнеугрожающих осложнений	Показано специализированное дообследование и/или инициация специфической и сопроводительной терапии (см. разъяснения в тексте)
Группа Б	Несоответствие критериям для групп А и В (см. разъяснения в тексте)	Отсроченное оказание специализированной помощи в сроки до 4–6 нед или пересмотр подходов к терапии; требуется повторная проверка критериев через 4–6 нед
Группа В	Индолентные неходжкинские лимфомы и другие медленно прогрессирующие гемобласты; достигнутая полная или частичная ремиссия при гемобластазах; наследственные и приобретенные анеми, другие цитопенические синдромы, нарушения гемостаза, сублимфические или умеренно выраженные изменения системы крови и кроветворных органов при ранее диагностированном хроническом гематологическом заболевании или подозрении на него; умеренно выраженные вторичные изменения крови и кроветворных органов при других заболеваниях	Отсроченное оказание помощи на срок более 4–6 нед или пересмотр подходов к терапии (см. разъяснения в тексте)

Поляков А.С., Носков Я.А., Тирченко В.В. Оказание специализированной медицинской помощи в Военно-медицинских организациях МО РФ: раздел по профилю «гематология» (рабочие документы).

www.rmapo.ru

68

Г-КСФ и ИНФЕКЦИЯ SARS-CoV-2: ТРЕВОГИ И ОПАСЕНИЯ

Г-КСФ, ограничения и осложнения: лейкозогенность «?!»

Причины настороженности по поводу «лейкозогенности» Г-КСФ

«АРГУМЕНТЫ»

- 10–20% из всех диагностированных МДС/ОМЛ и 2–4% всех ОЛЛ вторичны – развиваются у больных, получающих или завершивших терапию по поводу ЗНО (ХТ и/или лучевая терапия)¹
- Г-КСФ применяются в онкологии, и имеется корреляция между их применением и развитием МДС/ОМЛ (но не ОЛЛ), может рассматриваться как итрогенный^{2,3}

«ФАКТЫ»

- успехи в терапии ЗНО (в том числе и за счет повышения дозотоксичности терапии, благодаря возможности применения Г-КСФ) увеличивают популяцию выживших²
- имеются существенные различия по возрасту: 59,1/53,9 года (и, видимо, коморбидности), «продвинутости» стадии ЗНО, агрессивности терапии (ХТ – 6,8%, ХТ+Рад – 7,6%)²
- риск возникновения МН растет и после 5 лет после завершения терапии: в период между 5 и 10 годами риск удваивается (от 0,24 до 0,58%)²
- при обнаружении цитогенетических изменений (ТЛ, ДХА) – 66% из всех МН, значение фактора семейного онкологического анамнеза в 7 раз превосходит значение факта проведения ХТ²
- при нескольких хромосомных аномалиях корреляционная связь обнаруживается только в отношении применения некоторых химиопрепаратов (циклофосфид и антрациклины – доксо-, эпи-) ^{2,4}

1. Gaskin LA, Larsen BA. Therapy-related myeloid leukemia. Semin Oncol. 2008; 35 (4): 418–20.
2. Wolff AC, Blackford AL, Vignathanan K et al. Risk of myeloid neoplasms after adjuvant breast cancer therapy. J Clin Oncol. 2015; 33 (16): 340–8.
3. Felix CA. Secondary leukemia induced by topoisomerase-targeted drugs. Blood Reviv. 2018; 140 (1–2): 239–50.
4. Paboen-Rapgaard L, Paboen M et al. Blood 2005; 105 (19): 3543–52.
5. Lippman SM, Gao SG, Wolff AC et al. JAMA. 2010; 303 (20): 2014–24.

www.rmapo.ru

69

Нейтропения в условиях пандемии COVID-19

Гематологические синдромы при COVID-19

1. АНЕМИЯ (нехарактерна, неспецифична): развитие «новой» анемии – признак системности процесса/полиорганности
2. ЛЕЙКОПЕНИЯ (специфична **ЛИМФОПЕНИЯ**) – наиболее характерный синдром^{1,2}
>70% больных – лимфопения 2–3-й степени (0,5–1,0x10⁹/л)^{1,2}
>10% больных – лимфопения 4-й степени (<0,5x10⁹/л)³ – МАРКЕР ТЯЖЕСТИ⁴
3. ЛЕЙКОЦИТОЗ (характерен **НЕЙТРОФИЛЕЗ**) – вероятный МАРКЕР ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ^{1,2}
лейкоцитоз >12x10⁹/л, лейкоцитоз >12x10⁹/л^{1,2}
4. **ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ** (чаще легкая) – тяжелая тромбоцитопения⁹ МАРКЕР ТЯЖЕСТИ^{1,2}
>95% больных в ОРПТ – тромбоцитопения (<100x10⁹/л)¹
среднее значение при тяжелом течении – 31 (29–35)x10⁹/л⁴

1. Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15; 395 (10223): 497–506.
2. Xu XW et al. Clinical findings in a group of patients – outside of Wuhan, China: retrospective case series. BMJ. 2020 Feb 19; 368.
3. Bingen E et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. DOI: 10.1002/ajh.25774
4. Lippi G, Plebani M, et al. Thrombocytopenia is associated ... A meta-analysis. Clin Chim Acta. 2020 Mar 13. pii: S0009-8981(20)30124-8.

www.rmapo.ru

70

COVID-19: иммуновоспалительные аспекты

и их проявления Патогенетические фазы COVID-19 ?

• I фаза «ИНФЕКЦИОННАЯ»

- 1–3 нед

- патогенные инфекционные факторы
- неспецифический иммунный ответ
- формирование специфического ответа

• II фаза «АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ»

- от 2 нед

- формирование аутовоспаления¹⁻⁴
- гипериммунный ответ на агент¹⁻⁴
- «цитокиновый шторм»¹⁻⁴
- вторичный гемофагоцитоз^{2,4}

2 фазы COVID-19 или 2 разные болезни ?!

1. Mehta P, McAuley D et al. Lancet. 2020 Mar 26; 395 (10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
2. Zhang W et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment ... (COVID-19). Clin Immunol. 2020; 214:108393.
3. Coomes EA, Haghighat N. Interleukin 6 in COVID-19. MedRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.30.20048058.
4. Charnaprasav R, Perlman S. Pathogenetic ... Semin Immunopathol. 2017; 39 (5): 529–39. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x

www.rmapo.ru

71

COVID-19: иммуновоспалительные аспекты и их проявления

Обнаруженные цитокиновые реакции при COVID-19

- IL-1B
- IL-1RA
- IL-7
- IL-8
- IL-9
- IL-10
- IL-10
- fibroblast growth factor (FGF)
- **granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)**
- **IL-17**
- granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)
- interferon-γ-inducible protein (IP10)
- monocyte chemoattractant protein (MCP1)
- macrophage inflammatory protein 1 alpha (MIP1A)
- platelet derived growth factor(PDGF)
- tumor necrosis factor (TNF-α)
- vascular endothelial growth factor (VEGF)^{1,2}

Наиболее выражены у тяжелых пациентов:³

- IL-2
- IL-7
- **IL-10** ?
- G-CSF
- IP10
- MCP1
- MIP1A
- TNF-α

1. Huang C et al. Clinical features of patients ... Lancet. 2020; 395: 497–506.
2. Conti P et al. J Biol Regul Homeost Agents. 2020; 34. DOI: 10.23812/CONTI-E
3. Zhang W et al. Clinical Immunology. 2020; 214: 108393.

www.rmapo.ru

72

COVID-19: иммуновоспалительные аспекты и их проявления

Лабораторные маркеры осложнений COVID-19

Лабораторные маркеры тяжести

- СОЭ
- С-реактивный белок
- IL-6
- TNF-α
- IL-1β
- IL-8
- IL2R
- HLA-DR in CD4+ и CD8+ клетках,
- CD4 + CCR4 + CCR6 + Th17
- Perforin и Granzolysin in CD8+ T-лимфоцитах

Клинические маркеры тяжести

- РДСВ
- гиперкоагуляция (ДВС, тромбозы, тромбоцитопения, гангрена конечностей)
- повреждение легких
- патология плода у беременных

Zhang W et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clinical Immunology 2020; 214: 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393

www.rmapo.ru 73

COVID-19: иммуновоспалительные аспекты и их проявления

Вторичный гемофагоцитарный синдром

Критерии первичного ГФС (HLH-2004)	COVID-19
Выявление мутаций генов PRF1, UNC13D, Munc18-2, STX11 или выявление пяти признаков из восьми	-
1. Персистирующая лихорадка выше 38,5°C более 7 дней	-/+
2. Спленомегалия	-/+
3. Би- или панцитопения: Гб <90 г/л, Тц <100х10 ⁹ /л, НФ <1х10 ⁹ /л	+/-
4. Гипертриглицеридемия (≥3,0 ммоль/л или ≥265 мг/дл) и/или гипофибриногенемия (<1,5 г/л)	+/-
5. Морфологическая картина гемофагоцитоза в биоптатах костного мозга, печени, селезенки или лимфоузлах	?
6. Низкая или отсутствующая активность натуральных киллеров	+
7. Ферритин сыворотки >500 мг/мл	+
8. Повышение сывороточной концентрации растворимой молекулы CD25	?

Henter JL, Horne A, Arico M et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007; 48 (2): 124–31. DOI: 10.1002/pbc.21039

www.rmapo.ru 74

COVID-19: иммуновоспалительные аспекты и их проявления

Вторичный гемофагоцитарный синдром

Параметры	Критерии диагноза ВГФС (H-Score)	COVID-19
Иммунодефицит*	0 (нет), 18 (есть)	+ (18)
Температура, °C	0 (<38,4), 33 (38,4–39,4), 49 (>39,4)	+ (33/49)
Органомагалия	0 (нет), 23 (гепато- или спленомегалия), 38 (гепато + сплено)	-/+ (0/23)
Количество угнетенных ростков кроветворения (цитопения)**	0 (1 росток), 24 (2), 34 (3)	+/- (24)
Ферритин сыворотки, мг/мл	0 (<2000), 35 (2000–6000), 50 (>6000)	+ (35)
Фибриноген плазмы крови (г/л)	0 (>2,5), 30 (<2,5)	+/- (35/0)
АСТ (МЕ/л)	0 (<30), 19 (>30)	+ (19)
Гемофагоцитоз в КМ	0 (нет), 35 (есть)	?

1. Fardet L, Galicier L, Lambotte O et al. Development and validation of the HScore, a Score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol 2014; 66 (9): 2613–20. DOI: 10.1002/art.38690

2. Потанинко В.Г. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых пациентов. Анализ 91 наблюдения. 2020 (in press).

www.rmapo.ru 75

Г-КСФ, ограничения и осложнения на фоне SARS-CoV-2

Причины настороженности по поводу «цитокиногенности» Г-КСФ

«АРГУМЕНТЫ»:

- применение Г-КСФ у зараженных SARS-CoV-2 в случае манифестации COVID-19 **потенциально (теоретически)** может способствовать усилению цитокиновых реакций и/или опосредованно через повышения количества нейтрофилов – более тяжелым респираторным повреждениям^{1,3}

«ФАКТЫ»:

- применение Г-КСФ снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 (снижение количества обращений и времени нахождения в лечебном учреждении)
- применение Г-КСФ способствует снижению риска вторичных бактериальных инфекций на фоне COVID-19 (один из основных вариантов развития COVID-19-ассоциированной пневмонии)
- нейтрофилез у больных COVID-19 ассоциирован с присоединением вторичной бактериальной инфекции (является сильным фактором неблагоприятного прогноза)
- причинно-следственная связь выраженности гипериммунных реакций и обнаружения факта увеличения уровня эндогенного Г-КСФ не установлена

1. NCCN Guidelines Version 2.2020 Myeloid Growth Factors. Short-Term Rec. with COVID-19 (SARS-CoV-2).

2. ESMO Cancer Patient Management During COVID-19 Pandemic.

3. Mehta P, McAuley D et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28; 395 (10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0

www.rmapo.ru 76

Заключение

- **Нейтропения** и ассоциированные с ней инфекционные осложнения – **основной дозозимитирующий фактор**, ограничивающий возможности и эффективность противоопухолевой терапии
- Помимо агрессивности проводимой ХТ **риск инфекций** зависит от множества факторов, ключевыми из которых являются: контроль над ЗНО, общесоматический статус, возраст, коморбидность, нуждаемость в госпитализации и условия размещения в стационаре
- Первичная и вторичная **антимикробная профилактика** (антибактериальная, антимикотическая, противовирусная), будучи эффективным методом снижения риска и тяжести инфекционных осложнений, является причиной как **усложнения эпидемиологической ситуации** в клинических отделениях, так и дополнительной **лекарственной токсичности**
- Первичная, вторичная профилактика и патогенетическая терапия с применением препаратов **Г-КСФ** на современном этапе являются наиболее эффективными и безопасными методами **предупреждения и улучшения исходов нейтропении** и инфекционных осложнений, а разработка, совершенствование и повышение доступности новых форм препаратов Г-КСФ открывает новые возможности в **улучшении исходов противоопухолевой терапии**
- В реалиях критических условий функционирования специализированных гематологических отделений/учреждений на фоне пандемии COVID-19 активная **профилактика нейтропении** является одним из эффективных направлений **оптимизации медицинской помощи и ресурсосбережения**, во многих случаях без ухудшения исходов

www.rmapo.ru 77

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

«Чрезвычайное руководство по лучевой терапии гематологических злокачественных новообразований во время пандемии COVID-19»
ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group)
апрель 2020 г.



- Лучевая терапия необходима во многих клинических ситуациях у больных злокачественными опухолями и должна быть проведена при наличии показаний даже во время пандемии
- Непредвиденные изменения в работе радиотерапевтических отделений – уменьшение времени работы отделений в связи с проведением регулярной санитарной дезинфицирующей обработки, ограничения в ресурсах оборудования, в числе сотрудников – могут привести к уменьшению числа пациентов, получающих лучевое лечение
- В рекомендациях ILROG указывается, что во время чрезвычайных ситуаций существует 3 потенциальные стратегии в планировании лучевой терапии (ЛТ) больным: отмена ЛТ, перенос сроков начала ЛТ и сокращение длительности ЛТ (режим гиподифракционирования)

www.rmapo.ru 78

По мнению экспертов, можно отказаться от проведения ЛТ в ситуациях, когда риск тяжелых прогнозируемых осложнений при возможном инфицировании COVID-19 перевешивает пользу от ЛТ (возраст больных ≥60 лет и/или наличие серьезных сопутствующих заболеваний)

Это возможно в следующих ситуациях:

- Локализованные лимфомы низкой степени злокачественности после их полного удаления (например, фолликулярная лимфома, лимфома маргинальной зоны, кожная В-клеточная лимфома)
- Лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием после полного удаления
- Лучевая терапия с консолидирующей целью у больных с ДВКЛ или агрессивной неходжкинской лимфомой после завершения полного курса полихимиотерапии (ПХТ) с достижением полной ремиссии. Но необходимо помнить о том, что не всегда стоит стремиться к увеличению числа курсов ПХТ для достижения полной ремиссии опухоли, так как может привести к длительной иммуносупрессии
- Лучевая терапия с паллиативной целью может быть рекомендована только в том случае, если ранее у больного были использованы другие методы контроля симптомов заболевания
- Важно обсуждение тактики лечения каждого отдельного пациента на междисциплинарном консилиуме

www.rmapo.ru 79

Отложить начало лучевой терапии возможно в тех случаях, когда результаты лечения не ухудшатся или ухудшатся незначительно при ее ожидании

Возможно у больных:

- с бессимптомными локализованными индолентными лимфомами
- локализованными формами лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием
- паллиативным лечением индолентных лимфом у стабильных пациентов
- с выявленным COVID-19 лучевая терапия откладывается до излечения инфекции (особого рассмотрения требуют случаи с прогрессированием опухоли в течение этого времени)

www.rmapo.ru 80

Укорочение курса ДТ за счет использования схем гиподифракционирования возможно в ситуациях, когда лучевая терапия не может быть отменена или отложена

- Предлагаемые схемы лечения рекомендованы для применения только в чрезвычайной ситуации пандемии COVID-19
- Для больных с существенной лучевой нагрузкой на сердце или легкие должно быть использовано стандартное фракционирование 2 Гр
- В таблице приведены рекомендации по возможным схемам лечения, которые могут быть использованы во время пандемии COVID-19
- Другие схемы фракционирования также могут быть применены при условии, что EQD2 эквивалентен лечебным стандартным дозам лечения

	Стандартная ДТ	Оценочная доза	Число фракций	Альтернативные схемы ДТ во время пандемии COVID-19				Биологическая эквивалентная доза
				Концентрация	Общая доза	Доза на фракцию	Число фракций	
ЦХ (биологически равноценный стандарту на стандартном курсе)	20 Гр	10			18 Гр	3 Гр	6	20 Гр
ЦХ (интенсивное фракционирование, стандарт ДТ)	30,6 Гр	17			27 Гр	3 Гр	9	29 Гр
ЦХ (интенсивное фракционирование, стандарт ДТ)	40 Гр	20			36 Гр	3 Гр	12	39 Гр
НХЛ агрессивная	30 Гр	15			25 Гр	5 Гр	5	40 Гр
НХЛ агрессивная	50 Гр	20-25			27 Гр	3 Гр	9	32 Гр
НХЛ агрессивная	40 Гр	20			30 Гр	5 Гр	6	48 Гр
НХЛ агрессивная	50 Гр	20-25			30 Гр	3 Гр	12	43 Гр
НХЛ агрессивная	24 Гр	12			30 Гр	4 Гр	4	47 Гр
НХЛ агрессивная	45 Гр	25			30 Гр	4 Гр	8	59 Гр
НХЛ агрессивная	10 Гр	6-10			30 Гр	3 Гр	10	43 Гр
Скелетная метастазы	40 Гр	20-25			30 Гр	3 Гр	12	43 Гр

www.rmapo.ru 81

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ COVID-19 (ГКБ №52)

СОРТИРОВКА И ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

1. Разграничение потоков пациентов (COVID-19+ и -)

Тестирование (ПЦР и антитела): основная проблема – длительность получения результатов ПЦР

Зона ожидания пациентов с максимально возможной изоляцией или карантинное отделение с боксами

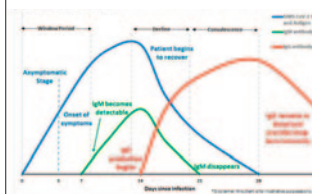
При выявлении РНК COVID-19+ обязательно КТ грудной полости; госпитализация в стационар (либо изоляция и профилактическая терапия)



2. Ограничение контактов персонала между отделениями, формирование отдельных врачебно-сестринских бригад
3. Работа в средствах индивидуальной защиты

www.rmapo.ru 82

ТЕСТИРОВАНИЕ



Test results	Clinical significance
PCR +, IgM -, IgG -	• Patient may be in the window period of infection.
PCR +, IgM +, IgG -	• Patient may be in the early stage of infection.
PCR +, IgM -, IgG +	• Patient may be in the late or recovery stage of infection.
PCR -, IgM -, IgG -	• Patient may be in the early stage of infection. PCR result may be false-negative.
PCR -, IgM +, IgG -	• Patient may have had a past infection, and has recovered.
PCR -, IgM -, IgG +	• Patient may be in the recovery stage of an infection, or the PCR result may be false-negative.

- Пациентов: При поступлении 1 раз в неделю По показаниям
- Сотрудников 1 раз в неделю



www.rmapo.ru 83

СРЕДСТВА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ



www.rmapo.ru 84

ЗОНИРОВАНИЕ

- Красная зона
- Шлюз
- Зеленая зона



Отдельный персонал для обслуживания чистой и грязной зоны

www.rmapo.ru 85

ЗОНИРОВАНИЕ



www.rmapo.ru 86

РЕАНИМАЦИЯ



- Отдельная реанимация для гематологических пациентов COVID+ и -
- Персонал должен работать только в одном ОРИТ и не пересекаться (включая персонал вспомогательных служб)
- Специально выделенные аппараты УЗИ, КТ, бронхоскопы и т.д.

www.rmapo.ru 87

ТРАНСФУЗИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

- Дефицит компонентов крови
- Обязательная вирусная инаktivация
- Плазма реконвалесцентов



www.rmapo.ru 88

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГСК В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

- Показания для ауто/алло-ТГСК в регионе с высоким уровнем заболеваемости должны быть редуцированы (целесообразность и польза должны существенно превышать риск)
- По возможности проведение таргетной терапии в монорежиме или в сочетании с химиотерапией, не вызывающей значимой нейтропении

www.rmapo.ru 89

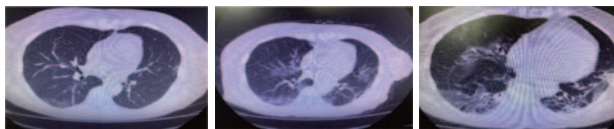
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Больная П., 66 лет

Диагноз

Основной. Множественная миелома с секрецией парапротеина G-лямбда, IIA стадия по Durie-Salmon. ОХЧР. Химиотерапия: VCD №4, VD №1. Курс химиотерапии высокими дозами циклофосфана 17.08.2019. Курс химиотерапии высокими дозами мелфалана №1 (10.2019), трансфузия ауто-ТГСК (10.2019).

Осложнения. Миелотоксический агранулоцитоз. Фебрильная нейтропения. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная (30.03.2020), тяжелая форма. Поздняя госпитальная пневмония. Дыхательная недостаточность 2-й ст. Клостридиальный колит.



09.04.2020

14.04.2020

20.04.2020

www.rmapo.ru 90

ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПАЦИЕНТ ЗАБОЛЕЛ COVID-19?



Даже «легкий» КТ 1 гематологический пациент нуждается в госпитализации

www.rmapo.ru 91

ТРИАЖ-СОТИРОВКА



www.rmapo.ru 92

ТЕРАПИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ с COVID-19

- Комбинированная противовирусная терапия (лопинавир/ритонавир + гидроксихлорохин + азитромицин) + НМГ в лечебной дозе
- Прерывание химиотерапии до регресса пневмонии или значимого улучшения, ПЦР-, IgG+
- При невозможности отсрочить или прервать ПХТ – использование наименее токсичных протоколов (избегать нейтропении)
- Сокращение периода нейтропении (Г-КСФ)
- При нейтропенической лихорадке – поиск очага инфекции, посевы, эмпирическая а/б-терапия 1-й линии + лопинавир/ритонавир + гидроксихлорохин
- При КТ 1–2 барицитиниб + лопинавир/ритонавир + гидроксихлорохин + амоксициллин/сульбактам или руксолитиниб + гидроксихлорохин + амоксициллин/сульбактам
- Применение тоцилизумаба или сарилумаба у гематологических больных сопряжено с усилением иммунодефицита и риском развития сепсиса, септического шока (но часто единственный шанс при «цитокиновом шторме»). Показание – КТ 2–3 при отсутствии эффекта от противовирусной терапии, признаки «цитокинового шторма»
- Плазма реконвалесцентов

Опыт гематологической службы ГКБ №52.

www.rmapo.ru 93

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Больная О., 21 год

В анамнезе: лимфома Ходжкина, ремиссия от 2018 г.

Госпитализирована по СМП с пневмонией (КТ1–2), ПЦР+

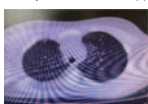
В гемограмме: лейкоциты $220 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты 17, Нб 56 г/л, бласты 86% ИФТ – ОМЛ, M2

Цитогенетическое, молекулярно-генетическое исследования в работе

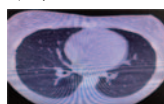
Терапия: гидроксикарбонид 6000 мг/сут, лопинавир/ритонавир + азитромицин + гидроксихлорохин, заместительная терапия компонентами крови

По КТ через неделю терапии – регресс пневмонии; в гемограмме снижение лейкоцитоза до $5,2 \times 10^9/\text{л}$. ПЦР-, антитела IgM и IgG дважды отрицательны

Начата терапия малыми дозами цитарабина + венетоклакс



14.04.2020 КТ 1–2



19.04.2020 Норма



24.04.2020 КТ 2–3

www.rmapo.ru 94

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

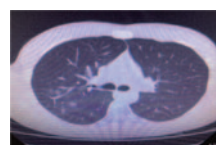
Ч., 19 лет

Госпитализирован по СМП с трехростковой цитопенией и COVID-19+ пневмонией

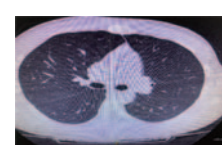
Диагноз: острый промиелоцитарный лейкоз, стандартный риск

Терапия: трансретиноевая кислота + триоксид мышьяка

Противовирусная терапия: лопинавир/ритонавир + азитромицин – регресс пневмонии



15.04.2020
СРБ 11, Лейк. 0,8 Лимф. 0,9



19.04.2020
СРБ 5, Лейк. 2,1 Лимф. 1,7

www.rmapo.ru 95

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 4

Бластная плазмацитоидная дендритно-клеточная неоплазия с поражением кожи верхних и нижних конечностей, волосистой части головы, спины и живота, периферических лимфоузлов, правой орбиты, небного язычка, селезенки, костного мозга (по типу лейкоемизации). Нейролейкемия (27.03.2020)
ПХТ: ОЛЛ-2016 (для пожилых)

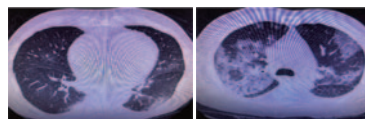
Гемограмма от 24.03.2020: лейкоц. $306 \times 10^9/\text{л}$, тр. 60, Hb 98, лимф. 94%



www.rmapo.ru 96

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 5

	16.04.2020 ПЦР+	19.04.2020 (ИВЛ)	25.04.2020 (смерть)
СРБ	48	191	84
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	0,6	0,2	8,6
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	0,3	0	1,7
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	17	29	204
Креатинин	88	93	405
Билирубин	11	68	242
Терапия	Лопинавир/ритонавир Гидроксихлорокин Меропенем, амфотерицин В		Палимисин Ванкомицин



www.rmapo.ru 97

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 6

Больная Б., 74 года

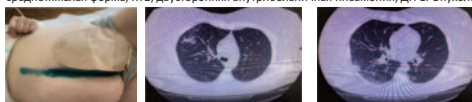
Диагноз:

Основной. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, non-GCB типа, с высокой пролиферативной активностью, коэкспрессией с-MYC, BCL-2, IVB стадии с поражением стенок толстой и тонкой кишки, большого сальника, брюшной, передней брюшной стенки, тазовых, внутрибрюшных лимфоузлов. Асцит.

Химиотерапия: 1 курс химиотерапии по протоколу R-miniCHOP, 1 курс R-CHOP (март-апрель 2020).

Конкурирующее заболевание. Рак нижне-среднеампулярного отдела прямой кишки с переходом на анальный канал CRM+EMVI + колостомия от 14.01.2020, cT3N1M0. Состояние после резекции тонкой кишки, аппендэктомии (04.02.2020).

Осложнения. Миелотоксический агранулоцитоз. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма, КТЗ, двусторонняя внутрибрюшная пневмония, ДН 1. Опухолевая интоксикация.



Терапия
Цефоперазон/сульбактам
Амикацин
Лопинавир/ритонавир
Гидроксихлорокин

www.rmapo.ru 98

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 7

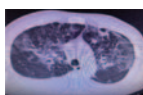
Больной С., 58 лет

Диагноз клинический

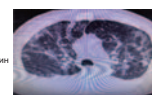
Основное заболевание. Ангиоиммунная Т-клеточная лимфома с вовлечением шейных, над- и подключичных, аксиллярных, паховых, медиастинальных, забрюшинных, брыжечных лимфатических узлов, печени, костного мозга, IVB-b ст., МПИ высокая группа риска (март 2020 г.). Химиотерапия: предфаза, 2 курса ПХТ по программе CHOP (март-апрель 2020 г.).

Конкурирующее заболевание. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма, двусторонняя интерстициальная пневмония, КТ – COVID-19 3-й ст. ДН 2а.

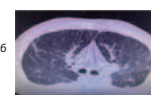
Осложнения. Двусторонний гидроторакс. Гидроперикард. Гепатоспленомегалия. Гипофибриногенемия. Гипоальбуминемия. Водно-электролитные нарушения. Лейкопения 3-й ст. Анемия 4-й ст. Тромбоцитопения 3-й ст.



06.04.2020
Лейк. $1,6 \text{ Л } 0,4 \text{ СРБ } 34 \text{ Sat } 90\%$



13.04.2020 **Перевод в ОРИТ**
Лейк. $0,8 \text{ Л } 0,2 \text{ СРБ } 163, \text{ Sat } 80$



21.04.2020
Лейк. $3,2 \text{ Л } 0,8 \text{ СРБ } 3$

www.rmapo.ru 99

Рекомендуемая литература

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 г. №1984 «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19».
2. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации 28 апреля 2020 г., версия 6 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».
3. Учебно-методическое пособие «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика». М., 2020.
4. Постановление от 28 ноября 2013 года №64 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 1.3.3118-13 "Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности)"».
5. Письмо Роспотребнадзора от 23.01.2020 № 02/770-2020-32 «Об инструкции по проведению дезинфекционных мероприятий для профилактики заболеваний, вызываемых коронавирусами».
6. Санитарно-эпидемиологические правила «Санитарная охрана территории Российской Федерации СП 3.4.2318-08, МУ 3.4.2552-09. Санитарная охрана территории. Организация и проведение первичных противоэпидемиологических мероприятий в случаях выявления больного (группа), подозрительного на заболевание инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Методические указания (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 17.09.2009).
7. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Внебрюшная пневмония», 2018 год.
8. **Интернет-ресурсы:**
<https://ehaweb.org/covid-19/covid-19-recommendations/recommendations-for-specific-hematologic-malignancies/>
<https://www.hematology.org/covid-19>
www.rusoncology.ru

www.rmapo.ru 101

Информация об авторах / Information about the authors

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО.
E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Тумян Гаяне Сепуговна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО

Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-8290-5564

Барях Елена Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии и химиотерапии ГКБ №52, доц. каф. общей терапии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им Н.И. Пирогова»

Поляков Алексей Сергеевич – канд. мед. наук, нач. гематологического отд-ния клиники каф. факультетской терапии им. С.П. Боткина ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

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

Gaiane S. Tumian – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Oksana P. Trofimova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Lali G. Babicheva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-8290-5564

Elena A. Bariakh – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52, Pirogov Russian National Research Medical University

Aleksei S. Poliakov – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy

Менеджмент крови пациентов в онкологии в Российской Федерации.

Резолюция во имя улучшения оказания помощи онкологическим больным

Аксель Хофманн^{1,2}, Матти Аапро³, Т.А. Федорова⁴, Е.Б. Жибурт⁵, А.В. Снеговой^{6,7}, О.И. Каганов⁸⁻¹⁰, Н.А. Огнерубов^{11,12}, В.К. Лядов¹³⁻¹⁵, В.М. Моисеенко¹⁶, О.П. Трофимова¹⁴, Л.А. Ашрафян⁴, Р.Ш. Хасанов¹⁷, И.В. Поддубная¹⁴

¹Институт анестезиологии, Университетский госпиталь Цюриха, Цюрих, Швейцария;

²Медицинский колледж и отделение хирургии, Университет Западной Австралии, Перт, Австралия;

³Онкологический центр Женолье, Женолье, Швейцария;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия;

⁹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

¹¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

¹²ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;

¹³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

¹⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁵ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁶ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁷Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

[✉]ivprectorat@inbox.ru

Аннотация

Огромное всемирное бремя онкологических заболеваний растет, и меры, направленные на решение этой комплексной задачи, занимают важнейшее место в приоритетах национальных систем здравоохранения. Российская национальная долгосрочная онкологическая стратегия 2030 г. определяет приоритеты, цели и направления борьбы со злокачественными образованиями. В ней содержатся планы действий для более эффективной профилактики, ранней и более точной диагностики и более эффективных методов лечения. С учетом этих задач эксперты предлагают дополнить стандартную стратегию лечения в онкологии менеджментом крови пациента (МКП). Для многих клинических направлений, в которых встречаются низкие показатели крови и серьезные кровопотери, этот комплекс мер представляет собой новый стандарт оказания помощи. Он основан на имеющихся научно-клинических доказательствах и нацелен на оптимизацию исходов терапевтического и хирургического лечения пациентов путем клинического менеджмента и сохранения собственной крови пациента. Принципы этого комплексного подхода могут и должны быть применимы в онкологии, обеспечивая неоценимый вклад в улучшение онкологической службы и эффективность работы медицинских учреждений. Имеющиеся мировые данные показывают, что анемия и дефицит железа, а также тромбоцитопения, кровопотери и коагулопатия являются независимыми факторами риска возникновения нежелательных явлений, включая заболеваемость, смертность, снижение качества жизни и более длительное пребывание в стационаре как у хирургических, так и нехирургических пациентов. Для своевременной и эффективной диагностики и мер воздействия на эти факторы риска международная мультидисциплинарная группа клиницистов и исследователей разработала МКП. Быстро растущее количество клинических доказательств, касающихся МКП, не только обоснованно свидетельствует об улучшении клинического исхода терапии пациентов, но и сокращает использование ресурсов, включая донорские компоненты крови. Сокращение количества гемотрансфузий ведет к повышению безопасности лечения пациентов и улучшению его результатов, поскольку переливание крови представляет собой еще один фактор риска возникновения нежелательных исходов. При поддержке Всемирной организации здравоохранения и следуя рекомендациям растущего количества государственных или национальных служб здравоохранения, МКП в настоящее время находится на пороге перехода в новый стандарт оказания медицинской помощи. Однако даже несмотря на тот факт, что указанные факторы риска являются высокопревалирующими в онкологической среде (вследствие действия химио-/радиотерапии и патологии самих заболеваний), интеграция МКП в стандартную онкологическую клиническую практику происходит очень медленно. Таким образом, с целью выполнения задач Российской национальной долгосрочной онкологической стратегии 2030 г., направленной на улучшение качества оказания онкологической медицинской помощи, при поддержке Национальной ассоциации специалистов по МКП создана онкологическая рабочая группа по МКП в Российской Федерации, состоящая из национальных и международных экспертов в области онкологии и МКП. Онкологическая рабочая группа по МКП провела 9 июля 2020 г. заседание для обсуждения обоснований для МКП в онкологии и оценки необходимости внедрения МКП в российскую онкологическую практику. В результате группа рекомендовала включить МКП в онкологические терапевтические подходы как неотъемлемую составляющую стандартной практики, обрисовав, какие действия необходимо предпринять ответственным и заинтересованным сторонам в РФ, определила дорожную карту для внедрения и разработала национальную резолюцию как

призыв к ее реализации. Представленная резолюция определяет глобальный и локальный стимулы к выполнению действий по снижению смертности от рака, подчеркивает обоснование для применения МКП во имя улучшения терапевтического исхода (в частности, за счет совершенствования существующих клинических рекомендаций, предписывающих внедрение МКП в стандартную клиническую практику) и смягчения социальной и экономической нагрузки онкологии на здравоохранение.

Ключевые слова: онкология, менеджмент крови пациента, анемия, трансфузия.

Для цитирования: Хофманн А., Аapro М., Федорова Т.А. и др. Менеджмент крови пациентов в онкологии в Российской Федерации. Резолюция во имя улучшения оказания помощи онкологическим больным. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 59–78. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200340

Medical decision making

Patient blood management in oncology in the Russian Federation: resolution to improve oncology care

Axel Hofmann^{1,2}, Matti Aapro³, Tatyana A. Fedorova⁴, Yevgeny B. Zhiburt⁵, Anton V. Snegovoy^{6,7}, Oleg I. Kaganov⁸⁻¹⁰, Nikolai A. Ognerubov^{11,12}, Vladimir K. Lyadov¹³⁻¹⁵, Vladimir M. Moiseenko¹⁶, Oksana P. Trofimova¹⁴, Lev A. Ashrafyan⁴, Rustem Sh. Khasanov¹⁷, Irina V. Poddubnaya^{✉14}

¹Institute of Anesthesiology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland;

²Medical School and Division of Surgery, The University of Western Australia, Perth, Australia;

³Genolier Cancer Center, Genolier, Switzerland;

⁴Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

⁵Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

⁶Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁷Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁸Penza Institute for Medical Excellence – branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Penza, Russia;

⁹Samara Regional Clinical Oncology Center, Samara, Russia;

¹⁰Samara State Medical University, Samara, Russia;

¹¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

¹²Tambov Regional Oncology Center, Tambov, Russia;

¹³Novokuznetsk Institute for Medical Excellence – branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

¹⁴Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

¹⁵City Clinical Oncological Hospital №1, Moscow, Russia;

¹⁶Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia;

¹⁷Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Kazan, Russia

✉ivprectorat@inbox.ru

Abstract

The huge global burden of oncological diseases is growing and measures to counter this complex challenge are high on national health agendas. The Russian National Long-Term Oncology Strategy 2030 defines priorities, goals and directions in the fight against cancer. It also contains action plans for more effective prevention, earlier and more specific diagnosis and more effective treatment options. Against this backdrop, experts now suggest to complement standard oncology treatment strategies by adding Patient Blood Management (PBM). For many clinical disciplines where a low blood count and considerable blood loss are commonly encountered, this bundle of care is the new standard. Based on clinical and scientific evidence, it aims to optimise medical and surgical patient outcomes by clinically managing and preserving a patient's blood. The principles of this comprehensive concept can and must be transferred to oncology, thus offering value in improving cancer care and the efficacy of medical institutions. Accumulating evidence demonstrates that anaemia and iron deficiency, but also thrombocytopenia, blood loss and coagulopathy are independent risk factors for adverse patient outcomes including morbidity, mortality, reduced quality of life and prolonged average length of hospital stay in both surgical and medical patients. For the timely and effective detection and correction of these risk factors, an international network of multi-disciplinary clinicians and researchers has developed PBM. The rapidly growing body of evidence for PBM not only shows improved patient outcomes, but also reduced resource utilisation including the use of allogeneic blood components. The reduction of allogeneic blood transfusion further improves patient safety and outcomes, since transfusion is another independent risk factor for adverse outcomes. Supported by WHO endorsements and following the recommendations of an increasing number of state or national health authorities, PBM is about to become a new standard of care. However, even though the aforementioned risk factors are highly prevalent in oncology settings due to chemo-/radiotherapy and the pathology of the disease, the integration of PBM in standard oncology treatment pathways is lagging behind. Thus, and in support of the Russian National Long-Term Oncology Strategy 2030 to improve quality of oncological care, with the support of the National Association of Specialists in PBM (NASPBM), the PBM Oncology Working Group of the Russian Federation was created, consisting of national and international experts in oncology and PBM. On July 9, 2020, the Working Group met to discuss the rationale for PBM in oncology and to assess the need to implement PBM in Russian oncology care. As a result, the Group recommended to include PBM as an integral part of standard oncology treatment pathways, delineated the action required from facilitating stakeholders in the Russian Federation, determined a roadmap for implementation and developed a national resolution as a call to action on the matter. Presented herein, this resolution acknowledges the global and local impetus to reduce cancer mortality, and the rationale for PBM interventions to improve patient outcomes and alleviate the social and economic burden of cancer on the healthcare system.

Key words: oncology, patient blood management, anemia, transfusion.

For citation: Hofmann A., Aapro M., Fedorova T.A. et al. Patient blood management in oncology in the Russian Federation: resolution to improve oncology care. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 59–78. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200340

РЕЗОЛЮЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО МЕНЕДЖМЕНТУ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, НАПРАВЛЕННАЯ НА УЛУЧШЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Онкологическая рабочая группа по менеджменту крови пациентов (МКП) РФ,

учитывая резолюцию «Профилактика рака и контроль заболеваемости в контексте интегрированного подхода», принятой 70-й Всемирной ассамблеей здравоохранения 31 мая, 2017 (WHA70.12), еще раз подтвердившую намерения стран-участниц на 1/3 сократить смертность от онкологических и других неинфекционных заболеваний к 2030 г.,

имея намерение достичь целей, поставленных в Российской национальной долгосрочной стратегии онкологической помощи 2030 г. и российской федеральной программе «Побеждаем онкологические заболевания 2018–2024 гг.», которая направлена на совершенствование первичной диагностики на ранних стадиях заболевания, снижение смертности в течение 1-го года и повышение показателей 5-летней выживаемости,

признавая накапливающиеся научные и клинические данные о том, что низкое содержание зрелых клеток крови – с прицельным фокусом на анемию, но также включая тромбоцитопению, кровопотерю и коагулопатию являются независимыми факторами риска формирования нежелательных исходов для пациентов, включая сочетанную заболеваемость, смертность, качество жизни и продолжительность пребывания в стационаре,

осознавая, что эта триада факторов риска является высокопревалирующей у онкологических больных и при несвоевременном их обнаружении и эффективной терапии дополняется четвертым фактором риска возникновения нежелательных исходов – ростом утилизации ресурсов, включая использование донорских компонентов крови,

руководствуясь имеющимися в некоторых странах данными по улучшенным исходам для пациентов и сокращению утилизации ресурсов с началом внедрения программ по МКП и методов лечения, направленных на модификацию триады независимых факторов риска, вызывающих нежелательные исходы,

признавая, что задача МКП – поддерживать правительственные органы и органы здравоохранения на федеральном и региональном уровнях, направляющих свою деятельность на улучшение статуса здоровья общества, стандарты здравоохранения/качество оказания помощи онкологическим больным, безопасность пациентов и эффективность экономического расчета использования ограниченных ресурсов,

принимая во внимание существующие всесторонние руководства по МКП и рекомендации по методам лечения, направленные на коррекцию или повышение показателей крови с фокусом на анемию или тромбоцитопению, кровопотерю или коагулопатию и поддержку по включению МКП в стандартную практику работников системы здравоохранения,

Рабочая группа по МКП в онкологии:

1. Призывает клиницистов-онкологов включить МКП в стандарт лечения онкологических больных с целью улучшения терапевтических результатов, безопасности пациентов и качества оказания медицинской помощи.
2. Рекомендует разработать федеральное руководство по внедрению МКП с последующим представлением на одобрение Министерства здравоохранения РФ.
3. Поддерживает внедрение практикующими врачами в клиническую практику существующих руководств, касающихся принципов МКП, таких как клинические рекомендации РУССКО по менеджменту анемии при злокачественных новообразованиях и др. [1].
4. Обращается к медицинским образовательным учреждениям с целью привлекать внимание и интегрировать МКП в образовательные программы высшего и дополнительного образования и к профессиональным онкологическим сообществам – разработать и реализовывать программы по МКП в системе непрерывного медицинского образования.
5. Приглашает проводить пилотные проекты по МКП в онкологических центрах с целью определения наиболее эффективных методов внедрения МКП в существующую онкологическую лечебную практику, равно как и логику российского здравоохранения.
6. Призывает представителей пациентов и профессиональные онкологические сообщества к информированию и просвещению пациентов по вопросам МКП.

Члены Онкологической рабочей группы по МКП РФ намерены работать коллегиально и непрерывно для того, чтобы обеспечить превращение МКП в неотъемлемую часть стандартной терапии онкологических больных в системе здравоохранения РФ.

Введение

В борьбе со злокачественными новообразованиями и в поддержку имеющихся приоритетов, целей и задач, включенных в Российскую национальную долгосрочную онкологическую стратегию 2030 г., настоящий документ останавливает внимание на МКП – научно обоснованном комплексе мер по оптимизации исходов терапевтического и хирургического лечения путем клинического менеджмента и сохранения собственной крови пациента. Этот комплексный подход продемонстрировал улучшенные показатели совокупной заболеваемости и смертности во многих популяциях пациентов. Большинство принципов, составляющих основу МКП, могут быть легко применимы в онкологии, обеспечивая неоценимый вклад в улучшение стандартов оказания онкологической помощи: сниженные показатели крови в силу наличия анемии и тромбоцитопении (нейтропения не рассматривается в настоящем документе) широко распространены у онкологических больных [2, 3]. Кровопотеря также является частым явлением у онкологических пациентов, особенно в условиях онкохирургии [4–6], а также встречается как следствие заболевания при различных новообразованиях [7]. Коагулопатии, включая гиперкоагуляцию и другие нарушения свертываемости крови, представляют собой частое явление у пациентов со злокачественными заболеваниями [8–11]. Сочетание низких показателей крови (анемия, дефицит железа, тромбоцитопения), кровопотери и коагулопатии составляет триаду независимых факторов риска возникновения нежелательных исходов для пациентов, оказывающих негативное влияние на сочетанную заболеваемость, смертность, снижение качества жизни (QoL) и увеличение продолжительности пребывания в стационаре. В случаях, когда эти факторы риска не выявляются своевременным образом и эффективно не корригируются, они могут привести к увеличению потребления/использования донорских компонентов крови, включая эритроциты (RBCs), тромбоциты и плазму, формируя, таким образом, четвертый независимый фактор риска воз-

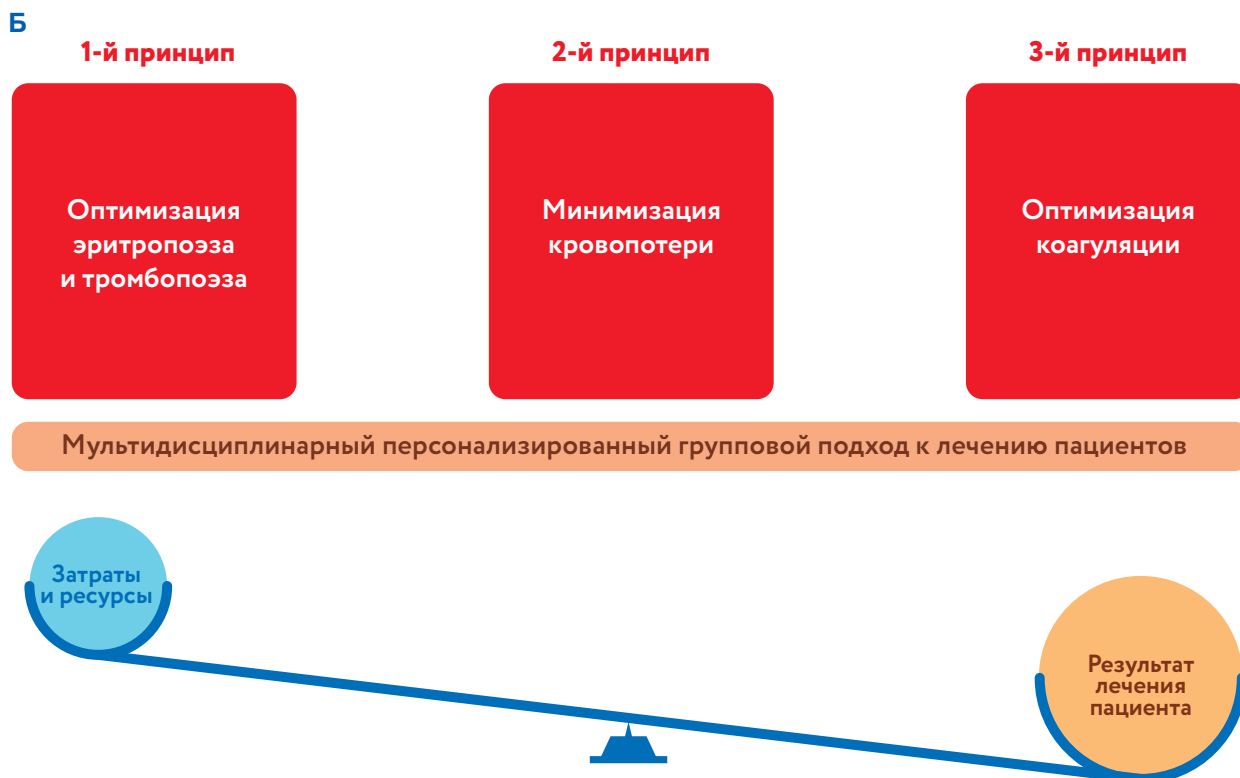
никновения нежелательных исходов для пациентов (рис. 1А) [12–32].

Изначально с акцентом на хирургическое лечение, преимущественно плановое, международная мультидисциплинарная сеть клиницистов и исследователей внесла свой вклад в развитие МКП, новаторскую и целостную концепцию, направленную на нивелирование факторов риска развития анемии путем своевременной оптимизации использования собственных объемов крови пациентов, минимизации кровопотерь, а также путем управления и оптимизации индивидуальной физиологической переносимости анемии у пациентов (см. вспомогательный рисунок) [33]. МКП определяется как применение научно обоснованных медицинских и хирургических концепций, нацеленное на достижение оптимальных клинических результатов у пациентов, путем преимущественной ориентации на собственную кровь пациента, а не на использование донорской крови. Как показывают многочисленные наблюдения больших многоцентровых наблюдательных исследований и рандомизированных контролируемых исследований, программы МКП [34–36] или отдельные терапевтические подходы с МКП [37–39] значительно улучшают результаты лечения пациентов и одновременно сокращают утилизацию ресурсов. В 2010 г. Всемирная ассамблея здравоохранения (WHA) поддержала МКП в своей резолюции WHA63.12 [40]. Тем временем отдельные профессиональные сообщества и структуры здравоохранения в мире разработали клинические рекомендации по МКП, а также по их внедрению в практику [41–44].

Однако комплексное применение МКП в онкологии все еще остается недооцененным и вследствие этого используется недостаточно широко. До сих пор только Национальный институт крови (Австралия) включил МКП в терапию онкологических больных [45], и только Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) создало клинические рекомендации по лечению анемии и дефицита железа у онкологических пациентов, явившись первым и единственным онкологическим сообществом, признавшим и внедрившим концепт МКП [46].

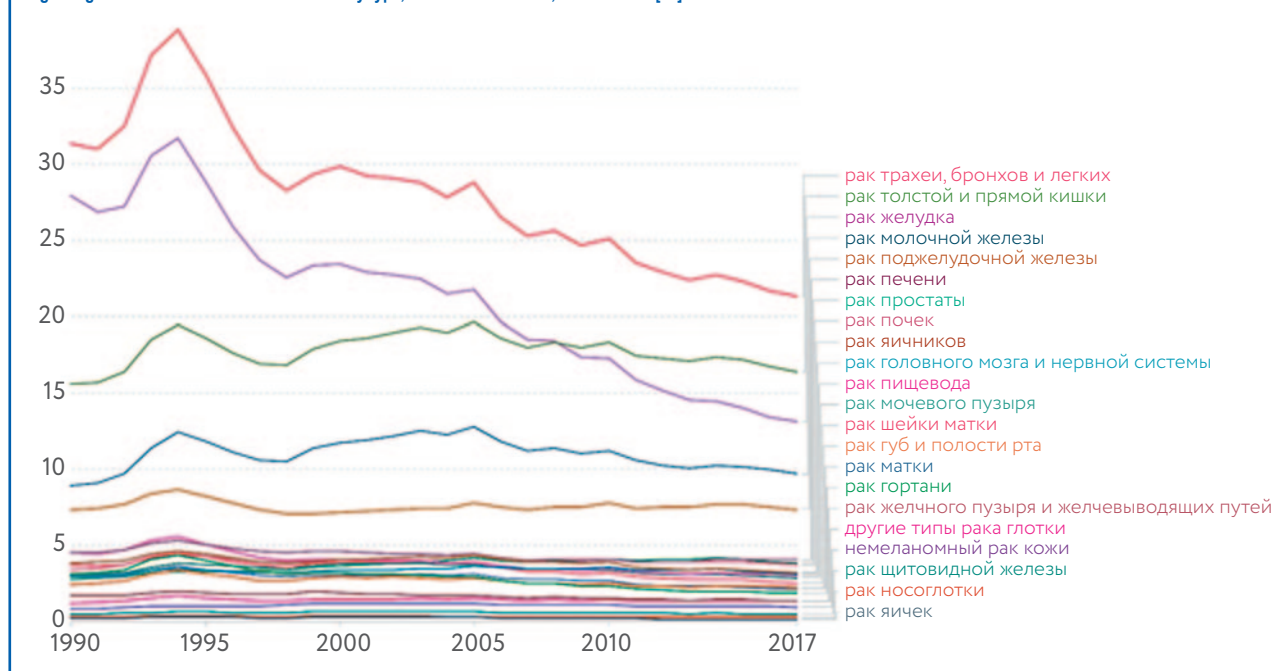
Рис. 1. А – гематологические факторы риска неблагоприятных исходов у онкологических больных; Б – адаптированная трехкомпонентная стратегия МКП при раке и, как следствие, сокращение использования крови.

Fig. 1. A – haematological risk factors for adverse outcomes in oncology patients; B – an adapted three-pillar strategy of Patient Blood Management (PBM) in cancer and the reduction of blood utilisation as a corollary.



Примечание. CKD – хроническое заболевание почек, HLA – антиген лейкоцитов человека, НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат.

Рис. 2. Уровень смертности онкологических пациентов в зависимости от типа заболевания и возраста, Россия, с 1990 до 2017 г. [55].
Fig. 2. Age-standardised cancer death rates by type, Russian Federation, 1990 to 2017 [55].



Учитывая недавно вступившую в силу Российскую национальную долгосрочную онкологическую стратегию 2030 г., направленную на улучшение качества медицинской помощи и результатов лечения, и имея в виду, что низкие показатели крови, обильные кровопотери, коагулопатия и последующие переливания донорской крови являются более распространенными явлениями у онкологических больных, чем у других популяций пациентов, существует уникальная возможность не только ускорить внедрение МКП в стандартную онкологическую терапевтическую практику в РФ, но также лидировать в этом начинании и показать пример стандартов международному сообществу.

Именно поэтому и при поддержке Национальной ассоциации специалистов по менеджменту крови пациентов (НАСМКП) члены вновь сформированной онкологической рабочей группы по МКП РФ, состоящей из национальных и международных экспертов в области онкологии и МКП, провели несколько заседаний на виртуальных платформах для обсуждения и оценки необходимости внедрения МКП в российскую онкологическую практику. Основываясь на общем одобрении принципов в целом, члены рабочей группы разработали проект национальной резолюции по МКП с целью повышения эффективности онкологической службы. 9 июля 2020 г. проведено очередное заседание на виртуальной платформе и одобрен предварительный вариант резолюции. После нескольких раундов редактирования 17 августа 2020 г. была выработана финальная версия резолюции.

Ниже авторы поясняют более подробно обоснования для разработки этой резолюции, очерчивают действия, которые необходимо предпринять, и поясняют, какие преимущества получают все заинтересованные стороны в РФ; предложена дорожная карта по имплементации и подчеркнута поддерживающая роль НАСМКП на этом пути. Более того, группа несколько изменила и адаптировала три традиционные принципа стратегии МКП для того, чтобы сделать МКП более эффективным в онкологической среде (рис. 1Б).

Настоящий документ и резолюция четко устанавливают глобальный и местный стимул снижать смертность от онкологических заболеваний, необходимость использования МКП для улучшения результатов лечения пациентов и снижения социальной и экономической нагрузки онкологических заболеваний и существующие руководства, рекомендации внедрение МКП в рутинную клиническую практику, включая поддержку со стороны Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Общая ситуация и современные вызовы Воздействие рака: смертность, распространенность, тяжесть заболевания и политика

Рак является ведущей причиной смертности в мире, занимая второе место после сердечно-сосудистых заболеваний (9,6 и 17,8 млн случаев соответственно) [47], и заболеваемость, предположительно, вырастет на 33,2% в период с 2018 по 2030 г. [48]. Старееющее население с большой вероятностью станет дополнительным фактором к этой тенденции; по мере увеличения продолжительности жизни возрастает число населения старшего возраста, более подверженного различным связанным с возрастом заболеваниям, таким как рак [49]. Однако в то время как уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний снижается в странах с высокими доходами населения благодаря стратегиям ограничения модифицируемых факторов риска и улучшению качества лечения [50–52], уровень смертности от неоплазий остается относительно неизменным на протяжении последних двух десятилетий [50]. Рак является ведущей причиной преждевременной смертности, определяемой как смерть в возрасте 30–69 лет, что, по всей видимости, в целом совпадает с возрастом работающего населения [49]. Как следствие этого, онкологические заболевания представляют собой угрозу развитию любого государства из-за увеличивающейся финансовой нагрузки и сокращения человеческих ресурсов [53].

В РФ в 2018 г. насчитывалось приблизительно 3,5 млн человек, живущих с онкологическим заболеванием, при ежегодном выявлении более 600 тыс. новых случаев заболевания и смертностью в 300 тыс. [54]. С 2018 по 2030 г. ожидается 9,3% прирост онкологической заболеваемости [49], что с большой вероятностью связано с ростом численности населения с возрастом старше 65 лет. Одновременно с этим рост возрастной онкологической смертности в РФ снижается (рис. 2) [55].

Основными задачами современной онкологии являются снижение смертности благодаря профилактике, ранней диагностике, эффективности лечения онкологических заболеваний и реабилитации, а также поддержание высокого качества жизни (QoL) пациента. Эти цели собраны воедино в Национальной долгосрочной онкологической стратегии 2030 г. [56] и федеральной российской программе «Борьба с онкологическими заболеваниями 2018–2024», которые прицельно ориентированы на увеличение ранней диагностики вплоть до 63%; снижение смертности в первый год

вплоть до 17,3%; на увеличение 5-летней выживаемости вплоть до 60,2% при сохранении хорошего качества жизни.

Бремя анемии у онкологических пациентов

Анемия является ведущим фактором ухудшения самочувствия пациента, по приблизительным оценкам ею страдают 2,4 млрд населения земного шара [57]. Дефицит железа – наиболее распространенная причина анемии, охватывающая более 1/2 случаев [57]. Отмечается высокая фоновая распространенность анемии среди населения РФ в целом, обычно она выше у мужчин, чем у женщин, – приблизительно 20 и 15% соответственно [58]. В то же время распространенность анемии среди женского населения схожа с той, что отмечается в других странах с высоким уровнем доходов населения (и ниже среднестатистических показателей по миру в целом); распространенность анемии среди мужчин в РФ существенно выше по сравнению с другими странами с высоким уровнем дохода (и совпадает со среднестатистическим показателем по миру в целом) [58].

Анемия у онкологических больных может быть вызвана патогенезом заболевания [2, 59]; кроме того, онкологические пациенты часто страдают сопутствующими заболеваниями: например, хронические заболевания почек, которые усугубляют риск развития анемии [59]. Противоопухолевая лекарственная терапия и радиотерапия могут обусловить развитие ятрогенной анемии [59]. Кровопотери, вызванные наличием опухолевого процесса, встречаются с разной частотой при опухолях различных локализаций и также ведут к развитию анемии [7].

Дооперационная анемия (определяемая при показателях гемоглобина – $Hb < 13$ г/дл) обнаружена приблизительно у 1/3 хирургических пациентов и может встречаться максимум у 60% пациентов, которым необходимо хирургическое вмешательство при колоректальном раке [60]. Исследования показывают, что ориентировочно 40% онкологических пациентов при использовании хирургического лечения или радиотерапии страдают от анемии (с уровнем $Hb < 12$ г/дл) [2, 61].

Существуют убедительные доказательства того, что дооперационная анемия увеличивает периоперационную смертность и повышает риск острого повреждения почек, развития инфекции, инсультов при кардиохирургии и переливании эритроцитов (RBC) [62, 63]. Анемия негативно влияет и на прогноз, это связано с необходимостью отсрочки начала очередного курса или сокращения длительности терапии, что несомненно снижает эффективность противоопухолевой лекарственной терапии [64, 65]. Гипоксическое состояние при анемии также снижает эффективность радиотерапии [66]. Более того, существуют и серьезные экономические последствия анемии для здоровья онкологических пациентов [67, 68], ибо присутствует прямая корреляция между уровнем Hb и качеством жизни пациентов с онкологической патологией [69].

Бремя коагулопатии у онкологических пациентов

Как вызывает дисбаланс гемостатической системы, приводящий к повышению риска тромботических и геморрагических осложнений у онкологических больных [9]. Тромбоцитопения является часто диагностируемой проблемой онкологических пациентов [10], возникающая как патологическое последствие гематологических злокачественных заболеваний, и как распространенное осложнение противоопухолевой терапии солидных и лимфопролиферативных неоплазий [11]. В противоположность этому при онкологических хирургических вмешательствах отмечается повышенный риск развития венозных тромбозных осложнений [8].

Основная клиническая значимость тромбоцитопении, вызванной химиотерапией, – существенная отсрочка начала очередного курса терапии и/или сокращение доз химиопрепаратов, что, в свою очередь, приводит к снижению дозоинтенсивности противоопухолевой терапии и негативно сказывается на результатах терапии [70]. В дополнение к этому возникает опасность развития тяжелых кровотечений, особенно у пациентов с выраженной тромбоцитопенией (число тромбоцитов $< 50\,000$ /мкл) при выполнении хирургического вмешательства высокого риска или разви-

тии спонтанных кровотечений, если количество тромбоцитов снижается ниже $20\,000$ – $30\,000$ /мкл.

Бремя кровопотери у онкологических пациентов

Серьезная до- и послеоперационная кровопотеря является самостоятельным фактором риска неблагоприятных исходов терапии, включая влияние на течение основного заболевания, длительность интенсивной терапии, среднюю продолжительность пребывания в стационаре (ALoS), переливания крови и смертность. Все эти компоненты повышают и без того высокую стоимость лечения онкологического больного [71–74].

Интраоперационные кровопотери значительно преобладают в комплексных хирургических вмешательствах, таких как операции на печени, обширных гинекологических операциях, при резекции опухолей костей [4–6]. Более всего удручает, что такие пациенты попадают в группу для объемных переливаний крови (обычно они определяются как переливания более 10 ед. упакованных эритроцитов в течение 24 ч), особенно при хирургии опухолей крестца и нефрэктомии; описаны случаи гемипельвэктомии, требующие более 130 ед. крови [75]. У онкологических пациентов при выполнении абдоминальных хирургических вмешательств интраоперационная кровопотеря (и анемия) ассоциируется с развитием большего числа послеоперационных осложнений [76]. При выполнении резекции легкого с обильной кровопотерей пациенты находились в стационаре в среднем на 3,7 дня дольше, и их лечение становилось дороже на 15 тыс. дол. США по сравнению с выполнением резекции легкого без кровопотери [77].

Использование донорских компонентов крови у онкологических больных

Общепринятым подходом к решению проблемы кровопотери раньше являлось переливание крови, и это было наиболее распространенной процедурой, выполнявшейся в клиниках США в 2011 г. [78]. И действительно, количество выполняемых переливаний крови в стационарах США с 2007 г. выросло более чем вдвое [78]. Онкологические больные являлись распространенной группой для донорских эритроцитов, получающей 22–27% общенационального запаса [79, 80].

Несмотря на то, что применение гемотрансфузий может спасти жизни, позволяя ускоренно восстановить Hb и гематокрит, а также снизить симптоматику, вызванную наличием анемии, существуют основания снизить количество переливаний крови путем своевременного устранения причин, а именно анемии, кровопотери, а также сокращения чрезмерно частого использования этого вида хирургического вмешательства.

Переливания крови ассоциируются с множеством осложнений [12]. Риски, связанные с переливанием крови, могут возникать от непосредственных или детерминированных опасностей, когда причинно-следственный механизм определяется между возникновением нежелательного явления и переливанием крови, и косвенных или вероятностных опасностей, связанных с переливанием крови, описываемых в исследованиях по эпидемиологии (см. рис. 1А) [81].

Риски, связанные с переливанием крови, включают в себя реакции на переливание крови, перегрузку кровообращения, передачу вирусных и бактериальных инфекций [82–84]. Переливание эритроцитов помимо этого само по себе является самостоятельным/независимым фактором риска для возникновения венозной и артериальной тромбозной, тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии [17, 20].

Существует ответ на дозу переливания, обуславливающий увеличение смертности, развитие инфекционных осложнений у хирургических пациентов после переливания крови, начиная с 1–2 ед. перелитых упакованных эритроцитов [19, 88, 89]. Множество других исследований также показало, что переливания донорской крови и компонентов крови, включая эритроциты [13–26], тромбоциты [27–30] и плазму/свежемороженную плазму [31, 32], являются предикторами развития нежелательных исходов при сочетанных заболеваниях, смертности и общего качества жизни

среди многих популяций пациентов, включая онкологических. Эти наблюдения отчасти привели к недавнему сокращению использования продуктов крови в США [90].

Краеугольным камнем лечения тромбоцитопении у онкологических больных является переливание тромбоцитов [11, 91], с которым также связан риск возникновения нежелательных явлений, вызванных переливанием крови [92]. Переливание тромбоцитов связано с повышением частоты возникновения тромбозов (отношение шансов – ОШ 1,2), появления больничных инфекций (ОШ 2,56), полиорганной недостаточностью, увеличением времени пребывания пациента в палате интенсивной терапии и больничной смертностью (ОШ 2,4) [17, 93, 94]. Профилактическое переливание тромбоцитов считается оправданным с целью сокращения периоперационных кровотечений у пациентов с тромбоцитопенией, но оно не снимает необходимости переливания крови или возникновения повторных кровотечений из-за послеоперационных осложнений [28]. Переливание тромбоцитов не исключает риска возникновения повторных кровотечений у хирургических пациентов, получающих сопутствующую антитромбоцитарную терапию, и приводит к ухудшению показателей смертности [29].

У онкологических больных переливания крови и продуктов крови могут иметь нежелательные последствия, сказывающиеся на долгосрочном прогнозе и выживаемости [25]. В двух систематизированных литературных обзорах показано, что при хирургическом лечении колоректального рака у пациентов, получавших переливания крови, отмечалось существенное увеличение смертности в целом, смертности, связанной с онкологическим заболеванием, послеоперационным инфицированием и хирургическим вмешательством [25, 26]. Существуют также серьезные экономические последствия неограниченного проведения переливаний крови с использованием донорских продуктов крови пациентам, включая онкологических больных [85–87].

Современные вызовы в использовании продуктов крови

ВОЗ признает дефицит в продуктах крови и нарушения в обеспечении медицинских учреждений продуктами крови как серьезные вызовы обеспечению эффективной системы здравоохранения [95]. В РФ в настоящее время имеются проблемы в наличии запасов донорской крови [96]. Острая нехватка компонентов крови, отмеченная в условиях пандемии коронавируса с тяжелым острым респираторным синдромом SARS-CoV2, особенно тяжела, ведь попытки сбора крови приостановлены, а подходящая донорская популяция сокращается ввиду инфицирования или мер по самоизоляции [97, 98]. Учитывая динамику населения, снижающуюся донорский пул, состоящий из молодых здоровых волонтеров, совпадает с ожидаемым ростом потребности у стареющего населения и увеличивает разрыв между существующими запасами крови и спросом [85, 99]. Для того, чтобы справиться с этой тенденцией, необходимо либо нарастить запас донорской крови, либо сократить потребление компонентов крови [99].

Триада независимых факторов риска и переливания крови как дополнительный фактор риска возникновения нежелательных исходов

Таким образом, цитопения, потеря крови и коагулопатия составляют триаду независимых факторов риска возникновения нежелательных исходов, включая заболеваемость, смертность, снижение качества жизни и увеличение средней продолжительности пребывания в стационаре как хирургических, так и нехирургических пациентов, включая онкологических больных. Отсутствие своевременной и эффективной работы по преодолению этих трех факторов риска, включая сопряженные с ними явления, ведет к росту использования донорских компонентов крови, включая тромбоциты, эритроциты и плазму. Переливание крови, несмотря на то, что процедура потенциально может сохранить жизнь при определенных условиях, составляет четвертый независимый фактор риска возникновения нежелательного исхода для пациента (см. рис. 1А).

С учетом этих вызовов и в полном соответствии с приоритетами, целями и задачами, описанными в Российской национальной долгосрочной онкологической стратегии 2030 г., направленной на улучшение результатов лечения онкологических пациентов, внедрение МКП в стандартную онкологическую практику крайне необходимо. Этот пациент-ориентированный подход в значительной степени снижает негативный эффект от описанной триады, одновременно сокращая потребление имеющихся ресурсов.

Внедрение МКП в стандартную онкологическую практику

Определение МКП

Изначально МКП трактовался как «своевременное применение научно обоснованных медицинских и хирургических концепций, нацеленное на достижение оптимальных клинических результатов у пациентов, путем преимущественной ориентации на **собственную кровь пациента**, а не на использование **донорской крови**» [33]. Однако крайне важно признать, что МКП не является каким-либо видом вмешательства или альтернативой для донорской гемотрансфузии и поэтому не является концепцией «оптимального использования крови» [97]. Следовательно, определение МКП эволюционировало до включения в себя понимание того, что это – «научно обоснованный комплекс мер по оптимизации терапевтических и хирургических результатов лечения путем клинического менеджмента и сохранения собственной крови пациента» [34].

Первый принцип МКП в онкологии: оптимизация массы кровяных клеток пациента

Эритроциты

Поскольку эффективность противоопухолевого лечения ставится под угрозу у пациентов с анемией [64, 66], рекомендуется коррекция анемии до начала терапии, что может способствовать повышению эффективности онкологического лечения. Выявление и лечение анемии уже признано важной составляющей онкологической терапии, и ESMO опубликовало практическое руководство по контролю за анемией и дефицитом железа у онкологических больных [46]. Основными задачами при этом являются предотвращение переливаний крови, сокращение или снятие симптомов анемии (особенно симптома усталости) и улучшение качества жизни путем использования минимально инвазивных методов лечения, которые корректировали бы основную причину появления симптомов, не вызывая при этом побочных явлений [46]. Клинические рекомендации ESMO подтверждают, что качество жизни пациентов с онкологическими заболеваниями и анемией может быть значительным образом улучшено лечением анемии.

Развитие стимуляторов эритропоэза (ESAs) в 1990-е годы и одобрение их для лечения анемии, вызванной химиотерапией, стали важной вехой в управлении анемией. Однако существовало определенное нежелание врачей использовать ESAs из-за опасений, связанных с риском ускорения прогрессирования основного заболевания [100]. Обнадеживает тот факт, что результаты Кохрейновского анализа 2012 г. не обнаружили свидетельств подобного влияния ESAs на опухолевый ответ, хотя и существуют данные о повышенном риске возникновения тромбозомболических осложнений и краткосрочной смертности при лечении анемии у онкологических больных с использованием ESAs [101]. Такая ситуация привела к тому, что некоторые национальные руководства предписывают использование ESAs только для лечения анемии, вызванной химиотерапией, у пациентов, получающих паллиативную помощь (не с лечебными целями) [102]. Клинические рекомендации ESMO поддерживают использование ESAs в соответствии с аннотациями для увеличения показателей Hb <10 г/дл до ≥12 г/дл у пациентов, страдающих анемией, вызванной химиотерапией [46]. При использовании ESAs важно ориентироваться на достижение уровня Hb 11–12 г/дл, поскольку влияние на качество жизни при показателях ниже минимального, а целевой показатель Hb <13 г/дл сокращает риск возникновения тромбозомболических осложнений [46]. Пациенты, получающие ESAs до хи-

хургического вмешательства, значительно реже нуждаются в переливании эритроцитов, чем те, у которых анемия не лечена; отмечается также и положительный эффект, который лечение анемии оказывает на качество жизни [101]. Рандомизированные клинические исследования также продемонстрировали существенное превосходство в эффективности внутривенно введенного железа по сравнению с пероральным применением или отсутствием использования железа для сокращения переливаний крови, увеличения уровня Hb и улучшения качества жизни онкологических пациентов, прошедших лечение анемии ESA [103].

Даже при неудачных исходных попытках оптимизировать массу эндогенных красных клеток крови пациента переливания крови не следует оставлять в качестве лечения по умолчанию. Как показывает наиболее комплексный сопоставительный обзор системных анализов пограничных показаний для рестриктивных гемотрансфузий в противовес либеральным, метаанализы с высоким или достаточно высоким уровнем доказательности, – в 12 не отмечено статистически значимой разницы в уровне смертности между группами с рестриктивным и либеральным переливанием крови, в 4 (25,0%) отмечена крайне низкая смертность *среди пациентов, получивших* рестриктивные переливания крови [104]. Это соответствует рекомендациям ESMO, устанавливающим, что у пациентов с Hb 7–8 г/дл и/или острыми симптомами анемии, требующими немедленного улучшения показателей Hb и устранения симптоматики, безотлагательное проведение переливания эритроцитов является оправданным [46].

Тромбоциты

Зарегистрированных препаратов, повышающих уровень тромбоцитов при тромбоцитопении, вызванной проведенной химиотерапией, не существует. Однако существует целый ряд агентов для лечения тромбоцитопении в других условиях. Рекомбинантный человеческий тромбопоэтин (rhTPO) успешно использован у пациентов с продолжительной изолированной тромбоцитопенией после трансплантации донорских стволовых клеток [105], для лечения иммунной тромбоцитопении (ITP) в период беременности [106] и в комбинации с дексаметазоном для лечения рефрактерной ITP у детей [107]. В дополнение к тромбопоэтину для лечения рефрактерной ITP одобрены к использованию агонисты рецепторов (TPO-RAs) [108, 109]. Поскольку тромбопоэтин является ключевым регуляторным фактором расширения и дифференциации предшественника мегакариоцитов, rhTPO и TPO-RAs могут играть существенную роль в онкологии в будущем.

Связь между числом тромбоцитов и кровотечениями убедительно описана для пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями, и безопасные пороговые показатели для профилактических переливаний тромбоцитов установлены [110, 111]. В противовес этому сведения, касающиеся пациентов с солидными опухолями, крайне ограничены, хотя известно, что риск возникновения кровотечений увеличивается при количестве тромбоцитов $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ [110]. Тесты вязкости и анализ функции тромбоцитов могут быть более точными, если оценивается число тромбоцитов для определения рисков развития кровотечения у онкологических больных [110, 112], как было установлено для других групп пациентов [113, 114]. Здесь также следует упомянуть, что сведения о профилактических переливаниях тромбоцитов являются недостаточно качественными для пациентов с тромбоцитопенией, вызванной химиотерапией, и пациентов с солидными опухолями, равно как и для пациентов с низким дооперационным числом тромбоцитов [111, 115].

Соответственно, переливания тромбоцитов должны назначаться с осторожностью. Приверженность рекомендациям по рестриктивному переливанию крови и внедрение программы МКП имеют высокий потенциал сокращения переливаний тромбоцитов. Как установлено, подобные меры сокращают использование тромбоцитов для переливания на 27–43% в масштабах системы здравоохранения, оказывая также положительное влияние на показатели эффективности лечения пациентов [34, 116].

Второй принцип МКП в онкологии: сокращение кровопотери

В хирургической среде наиболее очевидным способом минимизировать потери крови, вне всякого сомнения, являются детальное планирование и тщательное выполнение хирургических процедур наравне с использованием кровосберегающих технологий [117]. Предотвращение переохлаждения в ходе операций является еще одним базовым принципом снижения потери крови [118], равно как и правильное расположение пациента во время операции [119, 120]. Целый массив топических гемостатических средств, включая фибриновые герметики, текучие препараты, содержащие тромбин и желатин, патчи на коллагеновой основе или пластыри на основе окисленной целлюлозы, полисахаридные сферы и другие материалы могут быть использованы для остановки хирургических кровотечений у онкологических пациентов [117, 121]. В случаях, когда ожидается возникновение кровотечения в объеме >500 мл, рекомендуется стандартная процедура интраоперационного спасения клеток (CS) [122]. Что касается онкологических пациентов и потенциально возможных опасений относительно циркулирующих злокачественных клеток в спасенной крови, авторы рекомендаций Ассоциации анестезиологов по периоперационному спасению клеток утверждают, что «циркулирующие злокачественные клетки часто встречаются у онкологических больных, получающих хирургическое лечение, вне зависимости от использования CS, и очень малое количество этих клеток может стать причиной развития метастазов». Они далее утверждают, что число злокачественных клеток в спасенной крови может быть уменьшено путем использования лейкоцитарных фильтров и никакой связи между брадикинином и выработкой лейкотриенов в спасенной крови нет. Таким образом, CS может сократить или исключить использование донорской крови, что связывается с иммуносупрессией и рецидивированием онкологических заболеваний. Авторы в этой связи делают следующее обобщение: «В заключение, несмотря на теоретически возможные риски и преимущества, никаких убедительных доказательств того, что CS может стать причиной метастазирования или негативно повлиять на ход заболевания, не существует. Теоретический риск распространения метастазов (недоказанный) нивелируется сокращением аллогенной трансфузии и иммуномодуляции, что является фактом доказанным. В результате многие клиницисты предлагают пациентам, подвергающимся обширному хирургическому вмешательству, проводить спасение клеток. Рабочая группа рекомендует обсуждать потенциальные риски и преимущества с пациентами до проведения операции и получать соответствующее информированное согласие» [122].

Кроме того, современные диагностические и хирургические технологии, такие как ультразвуковая васкулярная катетеризация, тонкоигльная биопсия и гибкая бронхоскопия, могут улучшить безопасность лечения пациента, повысить эффективность терапии и помочь избежать риск кровопотери и необходимости профилактического переливания тромбоцитов [123–125].

Крайне важно сократить кровопотери в нехирургической среде, например, в условиях проведения интервенционной радиотерапии или при транскатетерной эмболизации, чтобы предотвратить кровотечения злокачественных образований [121, 126], или путем минимизации объемов и частоты заборов крови в диагностических или интервенционных целях, что может сократить ятрогенную потерю крови до 80% [127, 128].

Третий принцип МКП в онкологии: управление коагулопатией

Управление системным нарушением кровоточивости жизненно необходимо в случаях обширных или массивных кровотечений и является распространенной ситуацией в комплексной онкохирургии. Факторы свертывания крови, которые утрачиваются, должны быть срочно восстановлены. У пациентов с острой коагулопатией важным является введение фибриногена с последующим мониторингом упругости сгустков крови [129].

Витамин К – ключ к печеночной выработке факторов свертывания II, VII, IX и X. При наличии достаточного количества времени введение витамина К используется для коррекции дефицита этих факторов, таким образом, сокращается или устраняется необходимость использования плазмы. Витамин К также используется у пациентов, получающих варфарин. Витамин К может быть назначен перорально или вводиться внутривенно. Обратное действие других антитромботических агентов у пациентов с продолжительными кровотечениями, например, прямых пероральных антикоагулянтов, ингибирующих фактор Ха, тромбин, а также антитромбоцитарных агентов, описано в современных клинических рекомендациях. Рекомендации по прекращению лечения другими препаратами и по питанию, которые могут негативно сказаться на гемостазе, также оговорены в рекомендациях [130, 131].

Антифибринолитики, преимущественно транексамовая кислота (ТХА) и в значительно меньшей степени эpsilon-аминокапроновая кислота (ЕАСА), – аналоги лизина, которые ингибируют выработку пламина и тем самым предотвращают фибринолиз. Современные клинические рекомендации предписывают введение ТХА пациентам с высоким риском возникновения кровотечений [130], травматологическим пациентам с кровотечением или тем, у кого высок риск развития обширных кровотечений, и/или остановки/предотвращения кровотечений в ходе обширных операций, и/или для остановки кровотечений из-за (как минимум предполагаемого) гиперфибринолиза [131]. Несмотря на то, что многие клиницисты выступают в защиту более обширного использования ТХА, необходимо применять этот метод с определенной долей осторожности до появления более убедительных данных [134].

Исследования по использованию ТХА в лечении онкологических больных все еще немногочисленны, но уже показывают интересные результаты. По данным двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования (100 больных), введение одной дозы ТХА сразу после радикальной циторедуктивной операции при прогрессирующем раке яичников существенно снижало общий объем кровопотери по сравнению с группой, получившей плацебо [6]. Системный обзор и метаанализы, включая девять сопоставительных исследований по хирургии простаты, обнаружили значительное сокращение интраоперационных кровопотерь и гемотрансфузий при использовании ТХА, без увеличения риска возникновения тромбоза глубоких вен и легочной эмболии [135].

Учитывая тот факт, что гиперкоагуляция – высокопревалирующее явление у онкологических пациентов, осторожное управление коагуляцией является основополагающим. Риск «смертельного кровотечения» в противовес риску «смертельной закупорки сосудов» должен быть тщательно взвешен у каждого отдельного пациента.

Результаты лечения, отмеченные при МКП и терапевтических схемах, направленных на коррекцию анемии, тромбоцитопении, кровопотери и коагулопатии

Широкое внедрение МКП в практику здравоохранения имеет преимущества как на уровне пациента, так и на уровне общества в целом, поскольку оно улучшает ключевые показатели эффективности лечения пациентов, одновременно снижая потребление продуктов крови и затраты на него [34–37]. При эффективном МКП, как, например, внутривенном введении железа в пред- и послеоперационных условиях или вне хирургической среды, пациентам, как правило, требуется меньше гемотрансфузий донорских компонентов крови [38, 136–139], что влечет сокращение риска осложнений, вызываемых переливанием крови.

В подтверждение этой концепции D. Spahn и соавт. провели исследование, чтобы установить, обеспечивает ли ультракороткое лечение железodefицитной анемией до плановой кардиологической операции более благоприятный исход для пациента [140]. Пациенты с диагностированной анемией или дефицитом железа (n=253) накануне операции рандомизированно получали либо плацебо, либо комбинированную терапию с внутривенным введением железа (ferric carboxymaltose), подкожно ESA, подкожно B₁₂

и перорально фолиевую кислоту. Первичный результат по количеству переливаний эритроцитов в течение первых 7 дней после операции составил медиану в 1 дозу (с межквартильным диапазоном 0–3) в группе, получавшей плацебо, и 0 доз (межквартильный диапазон 0–2) в группе, получавшей лечение (вероятность 0,70; 95% доверительный интервал 0,50–0,98). Кроме того, Hb и количество ретикулоцитов на 1, 3 и 5-й дни после операции также были существенно выше при использовании дооперационной терапии [140].

В Новой Зеландии в рандомизированном контролируемом исследовании проведено сравнение эффективности применения стандартной терапии в противовес введению железа внутривенно, до хирургического вмешательства (4–21 день до операции) и проведения стандартной схемы лечения послеоперационно, если кровопотеря составила как минимум 100 мл (72 пациента, подвергшихся абдоминальному хирургическому вмешательству) [38]. Общее количество гемотрансфузий было сокращено с 17 до 5 в интервенционной группе по сравнению с группой стандартной терапии, что соответствует сокращению общего количества доз перелитых эритроцитов с 32 до 8 и уменьшению продолжительности пребывания в стационаре на 3 дня [38].

Интересны результаты метаанализа 17 исследований, включивших 235 799 хирургических больных. Показано, что внедрение трехосновной стратегии МКП ассоциировалось с сокращением количества переливаний крови на 39%, снижением на 0,43 дозы компонентов красной крови на пациента, сокращением пребывания в стационаре на 20%, уменьшением общего числа осложнений и снижением смертности на 11% [35].

Метаанализы рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающие рестриктивные протоколы гемотрансфузий с протоколами переливания крови по решению врача, свидетельствуют еще об одном крайне важном факте: переносимость анемии может быть повышена, пороговые значения Hb как показания к переливанию крови могут быть снижены до уровня, признанного безопасным, при отсутствии отрицательного воздействия на показатели смертности [104], и рестриктивные переливания Hb вызывают <7 г/дл в условиях критического состояния взрослых пациентов и детей при острых кровотечениях в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и даже могут снижать уровень смертности [39].

Несмотря на то, что МКП изначально разработан с акцентом на хирургических больных, принципы оптимизации сохранения собственной крови пациента до, в течение и после лечебных вмешательств могут быть применимы шире в терапии онкологических больных. Лечение анемии до или в процессе системной терапии улучшает результаты лечения онкологических пациентов [141].

МКП призван оказывать поддержку сотрудникам системы здравоохранения (государственным и частным) в улучшении исходов заболеваний и больничной смертности, сокращении длительности пребывания пациента в стационаре, количестве повторных госпитализаций и снижении общей стоимости лечения каждого случая. Внедрение МКП в широкую практику здравоохранения в Западной Австралии на сегодняшний день дает наиболее широкую базу данных по эффективности внедрения МКП. За 6-летний период, охвативший 605 046 больных, отмечалось существенное снижение больничной смертности (-28%), продолжительности пребывания в стационаре (-15%), инфицирования (-21%), острых инфарктов миокарда или инсультов (-31%) и повторных госпитализаций (-6%) [34]. При однократном инвестировании 4,5 млн австралийских дол. экономия бюджета благодаря МКП составила расходов ориентировочно 18 млн 500 тыс. австралийских дол. на приобретение продуктов крови и от 80 млн до 100 млн австралийских дол. – на организационную деятельность (например, расходы на определение соответствий продуктов крови и т.д.) [34]. Если добавить монетизированное улучшение результатов лечения пациентов (косвенная экономия средств) к общим расчетам, предположительная экономия за счет МКП может быть значительно выше.

Все сказанное позволяет считать, что МКП является необходимой составляющей будущего ландшафта медицины, поскольку распределение имеющихся экономических ресурсов в здравоохранении предположительно будет выравниваться в пользу более эффективного использования ресурсов [142].

МКП представляет собой смену парадигм с терапии отдельных факторов риска с использованием различных терапевтических подходов на систему здравоохранения с системным лечением этих факторов в целом, пациент-ориентированном ключе с использованием гармонизированного концептуального подхода.

Поддержка МКП со стороны ВОЗ, органов здравоохранения и национальных/международных профессиональных сообществ

Во исполнение резолюции по доступности, безопасности и качеству продуктов крови ВОЗ рекомендует создание программ крови и плазмы, координируемых на национальном уровне, развитие и ратификацию национальных руководств по использованию крови и продвижение доступности альтернатив переливанию крови, включая, где это применимо, переливания донорской крови и МКП [40]. Эти меры разработаны для обеспечения качества и эффективности лечения пациентов, улучшения безопасности терапевтических подходов и гарантии эффективности утилизации ресурсов. В дополнение к этому в рамках обеспечения гарантированного качества продуктов крови в 2020–2023 гг. ВОЗ ставит еще одну стратегическую цель – внедрение МКП, рекомендуя включить МКП в стандартную практику работников системы здравоохранения [95]. В 2010 г. на 63-й Всемирной ассамблее здравоохранения принята резолюция WHA63.12, в которой выражено всеобщее намерение «продвигать доступность альтернатив переливания крови, включая, где это применимо, переливание донорской крови и менеджмент крови пациента» [40].

Другие авторитетные призывы к действию для внедрения МКП включают новостные статьи в ведущем журнале «Nature» [143], сессию по МКП на престижном европейском форуме по здравоохранению Gastein в 2019 г. и статью в ведущем издании, освещающую ключевую роль МКП не только в рутинной практике, но и в кризисном управлении в условиях пандемии [97].

Национальный институт крови Австралии, отвечающий за безопасность и доступность крови, несет ответственность за обеспечение потребностей в ресурсах продуктов крови. В поддержку этому они выпустили первые в мире руководства по МКП, охватывающие 6 медицинских специальностей [42]. Примечательно, что Австралия является первой страной в мире, заменившей клинические рекомендации по переливанию крови рекомендациями по МКП. МКП в настоящее время включен в стандарты крови Австралийского комитета по безопасности и качеству здравоохранения [41], и управление кровью является составной частью условий аккредитации больниц.

Широкое системное внедрение МКП предлагает системам здравоохранения многочисленные преимущества. Экономические модели, разработанные Немецким институтом экономики здравоохранения, показывают, что лечение предоперационной анемии в немецком здравоохранении могло бы ежегодно сэкономить 536 млн евро на стоимости сокращенного числа переливаний крови и 503 млн евро – на стоимости сокращенного пребывания в стационаре [144]. Это основано на приводимых в публикациях предположениях, что у 20–40% пациентов, получающих плановое хирургическое лечение, имеется анемия и 50% этих случаев относится к дефициту железа, что 90% подгрупп пациентов с железодефицитной анемией не получают должного лечения и в связи с этим у 13,5% больных, попадающих на плановые операции, не диагностирована и, соответственно, не скорригирована дооперационная анемия [144].

В 2017 г. Европейская комиссия выпустила два руководства: одно – для органов здравоохранения по разработке программ МКП в Евросоюзе и другое – для обеспечения практической поддержки МКП в клиниках, которое одобрено Европейским обществом анестезиологии [43, 44].

Прогресс в продвижении МКП в РФ на настоящий момент

В РФ предпринимаются усилия по инкорпорированию всеобъемлющих принципов МКП в имеющиеся на сегодняшний день стандарты консервации крови. Элементы МКП, такие как интраоперационные кровосохраняющие технологии, рестриктивный подход к гемотрансфузиям, аутологичные переливания крови, уже успешно внедрены во многих российских клиниках.

Более того, глобальные принципы МКП уже имплементированы в некоторых отделениях российских учреждений здравоохранения. Следующий вызов на сегодня – внедрение их гомогенно на национальном уровне.

Российская НАСМКП создана в 2019 г. для обеспечения имплементации стратегий МКП в ключевые терапевтические сферы акушерства/гинекологии, кардиологии, гастроэнтерологии, гематологии, онкологии и ортопедии. НАСМКП (<https://nasmkp.ru>) базируется в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, где уже имеется долгосрочный опыт использования кровосохраняющих технологий и лечения анемии, например ESA и препаратами железа. Здесь также большое число специалистов для координирования мультидисциплинарного введения принципов МКП в клиническую практику, требующего участия многих заинтересованных сторон, вовлеченных в процесс трансформирования здравоохранения: законодательные структуры, медицинские сообщества, национальные и региональные власти, распоряжающиеся бюджетом, разработчики программ обеспечения процессов в здравоохранении. НАСМКП обеспечивает руководство и консультирование по выработке рекомендаций, средствам распространения информации, образовательным планам и практическим предложениям. В 2019 г. подписан меморандум о согласии между НАСМКП и Международным фондом менеджмента крови пациентов (www.ifpbm.org).

НАСМКП выпустила манифест для Европейской инициативы по МКП, который предлагает рекомендации по внедрению стратегий МКП на местном уровне и в настоящее время работает над разработкой рекомендаций по использованию МКП в плановой хирургии и лечении. НАСМКП уже провела успешные пилотные проекты по внедрению МКП в гинекологической/акушерской и кардиологической хирургии.

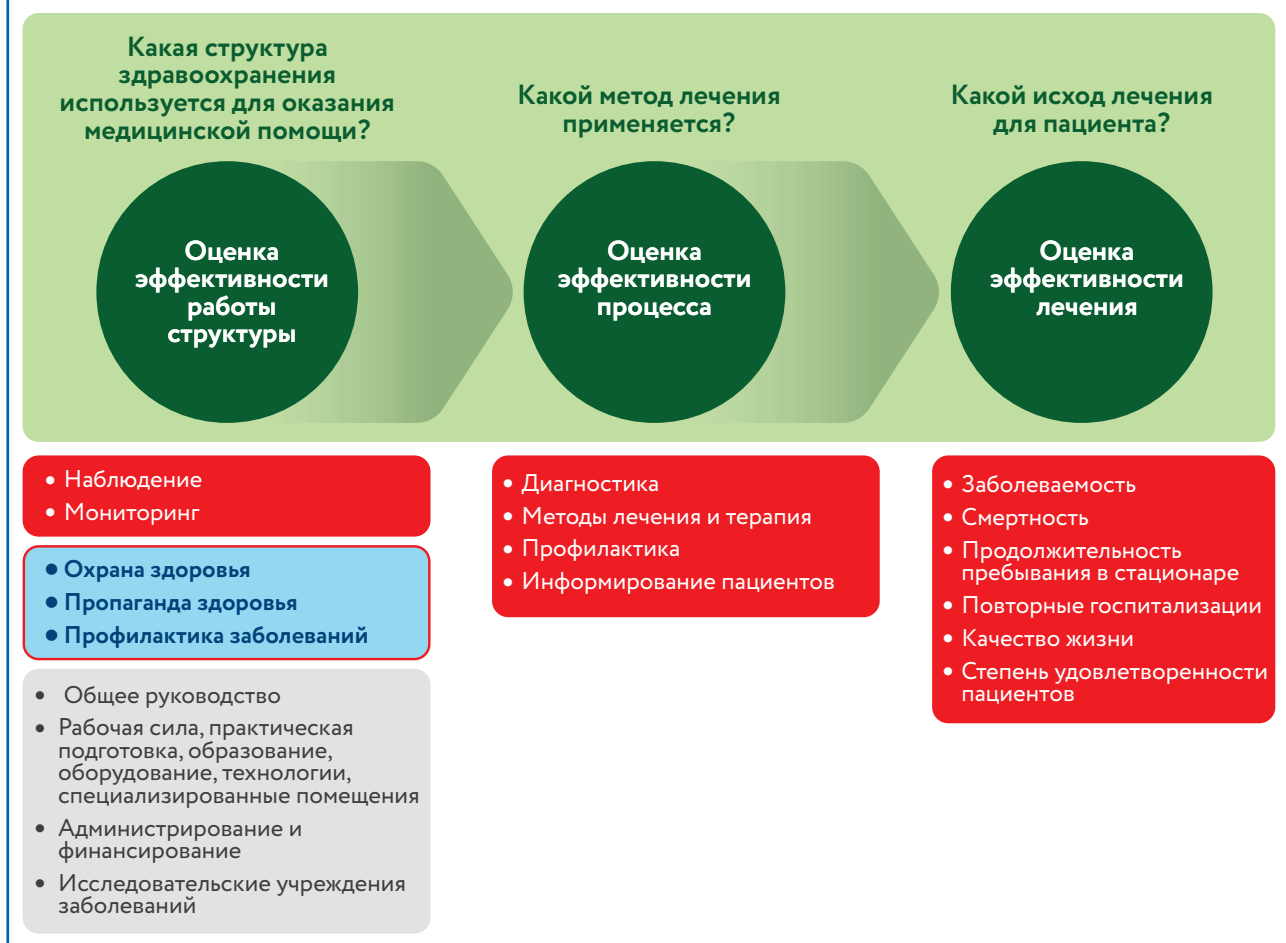
НАСМКП работает над созданием клинических и экономических анализов для обеспечения поддержки рациональным преимуществам внедрения МКП в российскую онкологическую службу. Анализ Института экономики здравоохранения и Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» провел оценку потенциальных социальноэкономических показателей предотвращения низкого уровня железа в крови пациентов с коморбидностью. В исследовании обращено внимание на влияние МКП на пациентов 15-летнего возраста и старше, прошедших лечение в сфере колопроктологии, сердечно-сосудистой хирургии, акушерства и эндопротезирования крупных суставов в РФ в 2018 г. По оценке результатов экономлено 7408 л компонентов крови, что соответствует 25 936 предотвращенным переливаниям и экономии в 212,3 млн руб. К этому также стоит добавить сокращение срока пребывания в стационаре, давшего экономии в 1,4 млрд руб. (неопубликованные данные).

Российская национальная долгосрочная онкологическая стратегия 2030 г. представляет собой национальную инициативу, направленную на усиление системы оказания онкологической помощи в России, и предоставляет уникальную возможность для внедрения МКП как часть улучшенного комплекса мер по оказанию онкологической помощи пациентам.

Стратегия внедрения МКП Шестиуровневая стратегия внедрения

ВОЗ описывает десять ключевых действий по охране общественного здоровья, необходимых для обеспечения эффективности здравоохранения. Три компонента предоставления услуг: пропаганда здоровья, охрана здоровья и профилактика заболеваний – дополняются двумя другими

Рис. 3. Три параметра системы качества Донабедиана для систем здравоохранения.
Fig. 3. The three dimensions of the Donabedian Quality Framework for healthcare systems.



компонентами: наблюдением и контролем, обеспечиваемыми руководством, рабочей силой, бюджетом, коммуникациями и исследованиями [145]. МКП предоставляет возможность достичь всех трех целей обеспечения защиты здоровья, но не может функционировать эффективно без поддержки системы здравоохранения.

Полноценно работающий МКП требует комплексного структурного и процедурного регулирования. Для этого рекомендовано придерживаться утвержденной методологии менеджмента изменений, например модели Донабедиана [43]. В соответствии с системой качества Донабедиана рассматриваются три грани качества здравоохранения, которые перетекают одна в другую, – качество структуры, качество процесса и качество итоговых результатов (рис. 3). Несмотря на имеющиеся убедительные доказательства улучшения результатов лечения пациентов при МКП, широкое внедрение в систему здравоохранения потребует решать вопросы структурного дефицита, а хорошо скоординированные процессы необходимо будет вводить во всех клиниках.

При переводе международных принципов МКП на российские реалии с использованием системы качества Донабедиана должны быть точки пересечения между международным опытом и местной средой (рис. 4). Необходимо оценить имеющиеся международные доказательства, перенести их на популяцию российских больных, а затем решить регуляторные задачи в контексте страны. То же самое относится к международным процессам и пилотным проектам, которые также должны быть отрегулированы и адаптированы к местным реалиям. Только после этого, когда научно собранные доказательства будут адаптированы к местной специфике и усилены имеющимися в наличии, возможно обращение к государственной власти для обеспечения структурных перемен и дальнейшей необходимой оптимизации процесса.

Первое и наиболее важное положение: МКП, безусловно, обеспечит преимущества для здоровья и благополучия пациентов, но он также предлагает выгодные преимущества для органов здравоохранения, сотрудников системы здравоохранения и спонсоров/плательщиков. Для обеспечения координации руководящих структур, вовлеченных в процесс, крайне важно определить наиболее значимые заинтересованные стороны и четко обрисовать, какие преимущества предоставляет МКП в сфере их компетенции (рис. 5). Шесть ключевых заинтересованных сторон – это федеральные и/или региональные власти, работники общественного или частного сектора здравоохранения, академическая среда, медицинские учебные заведения, профессиональные сообщества, исследовательские группы и институты, общественные или частные спонсоры и представители/адвокаты пациентов. Их роли в управлении изменениями системы для внедрения МКП четко прописаны в имеющихся руководствах еврокомиссии [43, 44]. Для определения наиболее существенных преимуществ МКП на правительственном уровне и уровне сотрудников системы здравоохранения необходимо иметь объективно определяемый результат – значимым измеряемым результатом будет достижение специфических ключевых показателей эффективности МКП (как, например, частота переливания крови, индекс переливания крови и показатели анемии при госпитализации [43]). Руководства по практическим аспектам МКП (такие как ABC Toolbox for PBM [97]) могли бы оказаться полезными для разработки программ практической подготовки и образовательных программ, в то время как исследовательские учреждения могли бы подготовить данные для объяснения механизмов работы, которые подразумевает МКП. Сторонам, обеспечивающим бюджет, необходимо вложить в действие адекватные схемы вознаграждения, чтобы гарантировать отсутствие сдерживающих финансовых факторов, которые позволят сохранить устаревшие практики.

Рис. 4. Использование системы качества Донабедиана при переходе МКП из ранга международных инициатив в национальные стандарты оказания клинической помощи.

Fig. 4. Using the Donabedian Quality Framework to translate PBM from an international initiative to a national clinical standard.



Пациенты и их представители также играют значимую роль в динамике перемен и должны поощряться в поиске стимулов к повышению безопасности и улучшению результатов лечения. В России НАСМКП уже обеспечила себе широкую поддержку медицинских профессиональных сообществ, и они совместно выступают в защиту стратегии МКП.

Система управления

Успешное внедрение МКП требует интегрированных усилий со стороны всех шести заинтересованных сторон, которые наилучшим образом могут быть скоординированы совместными действиями Национального комитета управления МКП [43]. В России это переходное управление процессом может быть поддержано НАСМКП.

Отдельными направлениями деятельности комитета управления могут быть подкомиссии, которые планируют человеческие ресурсы и разрабатывают структурные требования, координируют национальные и международные исследования, обеспечивают временную рабочую силу для внедрения и управления первоначальными затратами на имплементацию МКП, разрабатывают схемы вознаграждения для страховщиков. Крайне важным фактом для обеспечения перемен является то, что комитету управления потребуется создать условия для срочного внедрения МКП и определенное видение МКП в будущем медицины в России.

Обсуждение

На последнем виртуальном заседании Онкологической рабочей группы РФ по МКП 9 июля 2020 г. отечественными и зарубежными экспертами представлены презентации, основанные на литературных источниках, и состоялась дискуссия, детально охватившая проблемы, с которыми сталкиваются большинство профессионалов в здравоохранении. Клиницисты-онкологи и организаторы, работающие с онкологическими больными, обсудили особенности МКП в онкологии и вытекающие из них вызовы в связи с внедрением МКП в онкологическую службу в РФ на общенациональном уровне. В результате группа рекомендовала интегрировать МКП в стандартную онкологическую практику, определила дорожную карту для внедрения и разработала национальную резолюцию как призыв к действию в этом направлении.

Видение хирургов

С точки зрения хирургов, решение о проведении гемотрансфузии при онкологическом хирургическом вмеша-

тельстве часто связано с локализацией и объемом/распространенностью опухоли: обширные, местно-распространенные опухоли ассоциируются с большей частотой переливаний крови. Исследования, занимающиеся риском предвзятости отношения к индивидуальным параметрам пациента, сравнивали консервативные и либеральные переливания крови в схожих популяциях пациентов различных клиник. Абсолютно неопровержимые доказательства получены из отделений интенсивной терапии, где либеральные переливания крови довольно четко связывают с ухудшенными исходами для пациентов [104].

Видение радиотерапевтов

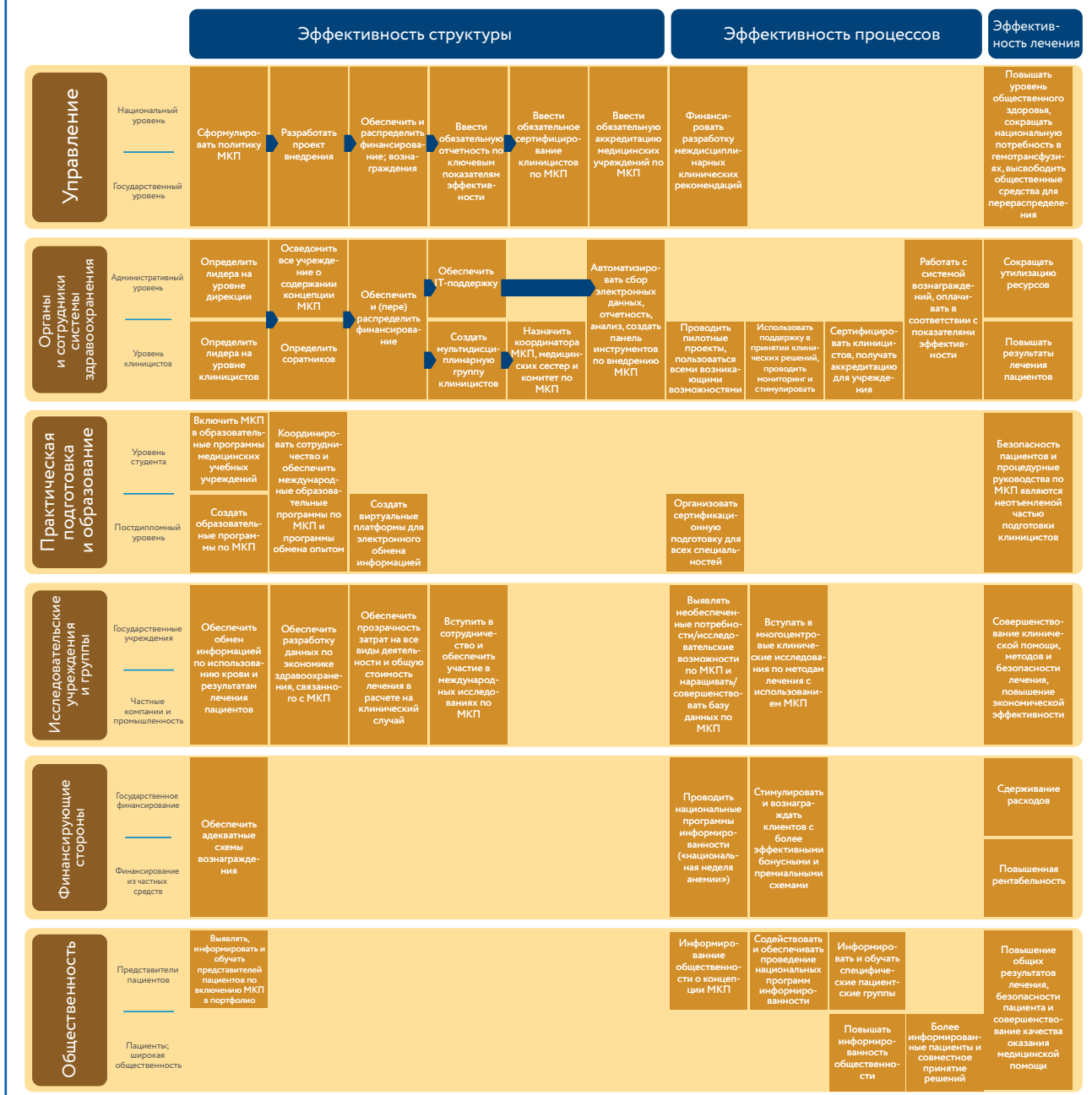
В отделениях радиологии в России анемия диагностируется более чем у 1/2 пациентов, получающих лекарственную и радиотерапию. Озабоченность у радиотерапевтов вызывает тот факт, что анемия делает пациентов менее восприимчивыми к радиотерапии и оптимальных результатов лечения достичь не удастся [146]. Пятилетние исходы у пациентов с низкими показателями Hb до начала курсов радиотерапии хуже, особенно у пациентов с опухолями головы и шеи [147]. В дополнение к этому в ходе проведения радиотерапии при раке молочной железы костный мозг (приблизительно 26%) также облучается с последующим угнетением гемопоэза [148, 149]. И химиотерапия, и радиотерапия вызывают серьезные осложнения у больных; многим пациентам требуется срочная госпитализация после прохождения курса радиотерапии из-за развития инфекционных осложнений. Сокращение частоты развития такого рода осложнений является первоочередной задачей улучшения качества оказания медицинской помощи этим больным, для чего требуются определенные организационные решения на государственном уровне.

Мультидисциплинарное видение

В онкологии традиционно используются три основных вида специального лечения – радиотерапия, лекарственная терапия и хирургические вмешательства. Подходы к оптимизации эндогенных объемов крови пациентов должны начинаться с этапа диагностики, поскольку анемия до госпитализации широко распространена у онкологических пациентов – до 50% больных колоректальным раком до операции [150].

Именно в этой связи крайне важно диагностировать и лечить анемию дооперационно, поскольку анемия стимулирует развитие множества патологических процессов, нега-

Рис. 5. Шестиуровневая стратегия внедрения МКП.
Fig. 5. The six-layer PBM implementation strategy.



тивно влияющих на результаты всех терапевтических направлений. Более того, химиотерапия также обуславливает гематологическую токсичность с развитием 2–3-ростковой гипоплазии и инфекционных осложнений. Анемия у онкологического больного имеет различную этиологию, которую необходимо точно установить. Лечение анемии чрезвычайно важно, поскольку она влияет на качество жизни и оценку общего состояния пациента, что, в свою очередь, влияет на выбор схемы лекарственного лечения.

Иммуномодуляции, связанные с переливанием крови, в онкологии

В онкологической среде основополагающее исследование, проведенное Р. Tartter у пациентов с колоректальным раком, показало, что получавшие гемотрансфузию пациенты демонстрировали худшие результаты лечения, чем те, кому переливание крови не проводилось [151]. В свое время стоял вопрос, не был ли этот факт связан с большей опухолевой нагрузкой в группе пациентов, получивших переливание крови. Но автор исследования отметил, что переливание крови вело к худ-

шеним показателям выживания независимо от прогрессирования и остальных возможных прогностических факторов. В настоящее время считается, что переливание крови полностью нивелирует иммунный ответ пациента в критический момент, что допускает развитие в дальнейшем метастатического процесса. В 1970-е годы N. Blumberg и соавт. впервые предложили термин «иммуномодуляция, вызванная переливанием крови» для обозначения супрессии иммунной системы хозяина после гемотрансфузий [152]. Переливание крови представляет собой по сути пересадку органа и в дополнение к этому – введение компонентов крови, собранных от разных доноров, создающих так называемый иммунологический коктейль. Результаты многочисленных исследований уже установили причинно-следственные взаимоотношения между нежелательными исходами для пациентов после гемотрансфузий и иммунологическим статусом [153].

Экономическая оценка

Экономическая выгода от МКП в противовес переливаниям крови обсуждалась исходя из варьирующейся стои-

мости медикаментов в сравнении со стоимостью заготовленных эритроцитов (в РФ компоненты крови бесплатны для пациента). Подчеркнуто, что при учете стоимости гемотрансфузий важно учитывать полную стоимость расходов на аккумуляцию ресурсов крови в масштабах всей системы здравоохранения, а не только стоимость использования ресурсов в отдельно взятом случае. Действительно, стоимость заготовки запасов крови и донорства в России крайне высока. В рандомизированном исследовании кардиохирургических пациентов, получавших 1-дневное лечение дефицита железа или анемии предоперационно, установлено, что такое лечение является экономически выгодным [140]. Однако в этом исследовании оценивалась только стоимость введения, а не общие затраты на пациента. Основываясь на общей стоимости лечения каждого отдельного случая установлено, что коэффициент добавочной экономической эффективности является выгодным. Следует отметить, что это исследование представляет своеобразный экстремальный сценарий для доказательства концепции в целом, в то время как при эффективности лечения в короткие сроки можно ожидать, что более широкое терапевтическое окно принесет даже значительно большую выгоду. Чрезвычайно важно будет оценить стоимость затрат на мероприятия, связанные с лечением анемии, в российских реалиях.

Создание локальных баз данных

Необходимо будет создать российские локальные базы данных по эффективности МКП для дальнейшего представления их правительству и Министерству здравоохранения РФ. Сбор научных данных, основанных на российском опыте, поможет выявить специфические проблемы в этом отношении и в конечном итоге обеспечить предложение наиболее эффективного алгоритма лечения для оказания помощи больным. Несмотря на то, что существует множество новых аспектов оказания помощи пациентам в связи с применением стратегий МКП, первым шагом будет оценка того, как лучше вписать его в существующие терапевтические подходы, а также возможно ли применение МКП для оптимизации существующей на сегодня практической работы. При создании баз данных наиболее предпочтительным будет проведение пилотных исследований, выполненных в различных медицинских исследовательских центрах. Пилотное исследование можно будет использовать для оценки влияния применения методов МКП в отдельно взятом направлении, как это уже сделано ранее в акушерстве/гинекологии, где всего одно учреждение внедрило стратегию МКП, а затем были оценены исходы для пациентов и основные показатели эффективности. Подобного рода пилотные проекты могут быть более обширными, охватывая всю клинику или весь регион. Многоцентровые клинические исследования также могут обеспечить альтернативный метод получения необходимых сведений.

Основные заинтересованные стороны, вовлеченные в процесс внедрения МКП

Внедрение новой терапевтической парадигмы, такой как МКП, в онкологию считалось крайне сложным в связи с необходимостью вовлечения множества медицинских направлений, что выходит за рамки исключительно онкологии и хирургии. Для изменения терапевтической парадигмы на национальном уровне будет крайне важным, чтобы все задействованные направления предпринимали совместные усилия. НАСМКП будет ключевым звеном в объединении деятельности различных направлений для достижения общей цели.

Первым шагом будет изменение тактики работы тех специалистов, которые связаны с лечением анемии и технологиями сохранения крови. Как только МКП будет принят на этом уровне, все заинтересованные стороны смогут продвигнуться на следующий уровень. С точки зрения анестезиолога, вовлеченного во внедрение тактики сохранения клеток, необходимо решать возникающие проблемы на уровне клинической практики до того, как они будут приня-

ты на уровне клиники в целом. Администрация, органы руководства здравоохранением и финансовые учреждения также являются заинтересованными сторонами, которые должны быть активно задействованы как группа особого приоритета.

Образовательные потребности

Для того, чтобы МКП стал неотъемлемой частью оказания помощи онкологическим больным, он должен быть включен в национальные стандарты здравоохранения и обязан пересекаться с национальными задачами по повышению эффективности лечения. Это впоследствии должно будет составить часть подготовки специалистов-клиницистов и организаторов здравоохранения. Расширение информации о принципах МКП должно быть начато уже сегодня среди тех, кто проходит подготовку в настоящее время, чтобы у студентов изначально формировался новый подход к проблеме. Кроме того, это должно быть включено в программы непрерывного профессионального дополнительного образования. Большинство образовательных инициатив следует фокусировать на хирургах, чтобы они понимали специфику МКП в каждом отдельном медицинском направлении, например, в акушерстве, травматологии, урологии, онкологии. Переливания крови с академической точки зрения должны классифицироваться как пересадка живых тканей и трактоваться, таким образом, как трансплантология. Но такая позиция потребует решения неизбежных юридических аспектов, связанных с использованием биоматериалов с живыми клетками, какими являются продукты крови. Все эти аспекты чрезвычайно важно учитывать в медицинском образовании и организации процессов оказания медицинской помощи.

Преодоления неверных трактовок и культурные изменения

МКП все еще слишком часто воспринимают как концепцию, направленную на безопасность продуктов крови и их рестриктивное использование. Приверженность более сдерживающим пороговым показателям и политике одноклоного переливания крови, очевидно, важны, и данные показывают, что многие клиницисты активно пользуются подобными рекомендациями [154]. Однако подобные меры все-таки не фокусируются на продукте, а более точно могут быть обозначены как «оптимальное использование крови». Следовательно, крайне важно донести информацию о том, что МКП является строго пациенто-центричным, а вследствие этого принципиально иным концептом оптимального использования продуктов крови: МКП направлен на клинические факторы, которые стимулируют проведение гемотрансфузий, как, например, при цитопении, с фокусом на анемию или в какой-то степени тромбоцитопению, потерю крови и коагулопатию.

Существенным является осознание того, что МКП не альтернатива переливанию крови, а самостоятельная мера по оптимизации гематологических показателей и сохранения объема циркулирующей крови пациента.

Эта парадигма требует смены культуры восприятия и мультидисциплинарности. Таким образом, онкологи, гематологи, хирурги, анестезиологи, специалисты трансфузионной медицины, а также медсестры и фармакологи должны понять МКП и то, каким образом он улучшает результаты лечения пациентов.

Осмысливая свою богатую историю в области медицинских инноваций, российская онкологическая служба должна быть готовой к поддержке новых проверенных инициатив по улучшению качества оказания медицинской помощи. Задачи МКП в онкологии являются глобальными в силу эпидемиологии анемии, что находит свое отражение в количестве ассоциаций, включившихся в пилотирование стратегий МКП по всему миру. И, если остальное медицинское сообщество движется в направлении внедрения стратегий МКП, российской онкологической службе также необходимо включиться в данный процесс. Это потребует преодоления нежелания культурных перемен и изменения клинической практики, что возможно достичь, учитывая международный опыт.

Благодарность

Поддержка в медикал райтинг, включая разработку проектов текстов при консультировании с авторами, сопоставление авторских комментариев, редактирование, проверка фактических данных и ссылок обеспечена Julianna Solomons, PhD, CMPP из Aspire Scientific Limited (Bollington, UK). Бюджет на поддержку медикал райтинг для настоящей публикации предоставлен Vifor Pharma (Glattbrugg, Switzerland).

Acknowledgements

Medical writing support, including development of drafts in consultation with the authors, collating author comments, copyediting, fact checking and referencing, was provided by Julianna Solomons, PhD, CMPP at Aspire Scientific Limited (Bollington, UK). Funding for medical writing support for this article was provided by Vifor Pharma (Glattbrugg, Switzerland).

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, провели критическую оценку содержательной стороны документа, ознакомились и одобрили версию к публикации. Все авторы соглашаются нести ответственность за все аспекты документа, гарантируя, что все составляющие документа были исследованы и представлены добросовестно и цельно.

Author contributions

All authors made substantial contributions to the conception of the work; critically revised the manuscript for important intellectual content; and have read and approve the version to be published. All authors agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Литература/References

- Orlova RV, Gladkov OA, Zhukov NV et al. Practical recommendations for the treatment of anemia in malignant neoplasms. *Journal of Modern Oncology* 2019; 21 (9): 558–65.
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2293–306.
- Wu Y, Aravind S, Ranganathan G et al. Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000–2007. *Clin Ther* 2009; 31 (Pt 2): 2416–32.
- Margonis GA, Kim Y, Samaha M et al. Blood loss and outcomes after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Res* 2016; 202: 473–80.
- Kawai A, Kadota H, Yamaguchi U et al. Blood loss and transfusion associated with musculoskeletal tumor surgery. *J Surg Oncol* 2005; 92: 52–8.
- Lundin ES, Johansson T, Zachrisson H et al. Single-dose tranexamic acid in advanced ovarian cancer surgery reduces blood loss and transfusions: double-blind placebo-controlled randomized multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 335–44.
- Stein J, Connor S, Virgin G et al. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7908–25.
- Negus JJ, Gardner JJ, Tann O et al. Thromboprophylaxis in major abdominal surgery for cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 911–6.
- Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4848–57.
- Soff GA, Shaw J, Kilpatrick K et al. Burden of thrombocytopenia in adult cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1555.
- Castaman G, Pieri L. Management of thrombocytopenia in cancer. *Thromb Res* 2018; 164 (Suppl. 1): S89–S93.
- Thomson A, Farmer S, Hofmann A et al. Patient blood management – a new paradigm for transfusion medicine? *ISBT Sci Ser* 2009; 4: 423–35.
- Whitlock EL, Kim H, Auerbach AD. Harms associated with single unit perioperative transfusion: retrospective population based analysis. *BMJ* 2015; 350: h3037.
- Patel SV, Kidane B, Klingel M et al. Risks associated with red blood cell transfusion in the trauma population, a meta-analysis. *Injury* 2014; 45: 1522–33.
- Mikkola R, Gunn J, Heikinen J et al. Use of blood products and risk of stroke after coronary artery bypass surgery. *Blood Transfusion = Trasfusione del Sangue* 2012; 10: 490–501.
- Al-Rafea WB, Parsons HM, Markin A et al. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern. *Surgery* 2012; 152: 344–54.
- Khorana AA, Francis CW, Blumberg N et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2377–81.
- Horvath KA, Acker MA, Chang H et al. Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 2194–201.
- Bernard AC, Davenport DL, Chang PK et al. Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 931–9.
- Goel R, Patel EU, Cushing MM et al. Association of perioperative red blood cell transfusions with venous thromboembolism in a North American registry. *JAMA Surg* 2018; 153: 826–33.
- Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008; 36: 2667–74.
- Xenos ES, Vargas HD, Davenport DL. Association of blood transfusion and venous thromboembolism after colorectal cancer resection. *Thromb Res* 2012; 129: 568–72.
- Van Straten AH, Bekker MW, Soliman Hamad MA et al. Transfusion of red blood cells: the impact on short-term and long-term survival after coronary artery bypass grafting, a ten-year follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 37–42.
- Paone G, Likosky DS, Brewer R et al. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 87–94.
- Pang QY, An R, Liu HL. Perioperative transfusion and the prognosis of colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 7.
- Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2012; 256: 235–44.
- Kasotakis G, Starr N, Nelson E et al. Platelet transfusion increases risk for acute respiratory distress syndrome in non-massively transfused blunt trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2019; 45: 671–9.
- Warner MA, Jia Q, Clifford L et al. Preoperative platelet transfusions and perioperative red blood cell requirements in patients with thrombocytopenia undergoing noncardiac surgery. *Transfusion* 2016; 56: 682–90.
- Zakko L, Rustagi T, Douglas M et al. No benefit from platelet transfusion for gastrointestinal bleeding in patients taking antiplatelet agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 46–52.
- Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 2605–13.
- Desborough M, Sandu R, Brunskill SJ et al. Fresh frozen plasma for cardiovascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD007614.
- Inaba K, Branco BC, Rhee P et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 957–65.
- Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. *Oncologist* 2011; 16 (Suppl. 3): 3–11.
- Leahy MF, Hofmann A, Towler S et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion* 2017; 57: 1347–58.
- Althoff FC, Neb H, Hermann E et al. Multimodal patient blood management program based on a three-pillar strategy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2019; 269: 794–804.
- Freedman J. The ONTraC Ontario program in blood conservation. *Transfus Apher Sci* 2014; 50: 32–6.
- Prescott LS, Taylor JS, Enbaya A et al. Choosing wisely: Decreasing the incidence of perioperative blood transfusions in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2019; 153: 597–603.
- Froessler B, Palm P, Weber I et al. The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2016; 264: 41–6.
- Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med* 2014; 127: 124–131 e3.
- World Health Organization. Sixty-third world health assembly resolution 63.12. 2010. [https://www.who.int/publications/i/item/availability-safety-and-quality-of-blood-products-\(wha63.12\)](https://www.who.int/publications/i/item/availability-safety-and-quality-of-blood-products-(wha63.12)). Accessed 17 August 2020.
- National Blood Authority Australia. Standard 7: Blood management. The National Safety and Quality Health Service (NSQHS) standards. 2020. <https://www.safetyandquality.gov.au/standards/hsqs-standards/blood-management-standard>. Accessed 29 Jun 2020.
- National Blood Authority Australia. Patient blood management guidelines. 2020. <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>. Accessed 17 August 2020.
- European Commission. Building national programmes of patient blood management (PBM) in the EU – A guide for health authorities. 2017. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2017_eupbm_authorities_en.pdf. Accessed 1 Jul 2020.
- European Commission. Supporting patient blood management (PBM) in the EU – A practical implementation guide for hospitals. 2017. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2017_eupbm_hospitals_en.pdf. Accessed.
- National Blood Authority Australia. Patient blood management guidelines – Module 3 medical. 2018. <https://www.blood.gov.au/pbm-module-3>. Accessed 4 Aug 2020.
- Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29: iv96–iv110.
- G. B. D. Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1736–88.
- International Agency for Research on Cancer WHO. Cancer tomorrow – IARC, powered by GLOBOCAN 2018. 2018. <https://gco.iarc.fr/tomorrow/home>. Accessed 1 Jul 2020.
- Wild C, Weiderpass E, Stewart Be. World cancer report. 2020. <http://publications.iarc.fr/586>. Accessed 17 August 2020.

50. University of Washington Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Study 2017 data visualization tool. 2020. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. Accessed 1 Jul 2020.
51. Joseph P, Leong D, McKee M et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, Part 1: The epidemiology and risk factors. *Circ Res* 2017; 121: 677–94.
52. Leong DP, Joseph PG, McKee M et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, Part 2: Prevention and treatment of cardiovascular disease. *Circ Res* 2017; 121: 695–710.
53. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A et al. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1165–74.
54. Российское общество клинической онкологии. Правда о Российской онкологии: проблемы и возможные решения. Под ред. С.А. Тюляндина, Н.В. Жукова. 2018. [Russian Society of Clinical Oncology. The truth about Russian Oncology – problems and possible solutions. Ed. S.A. Tyulyandin, N.V. Zhukov. 2018 (in Russian).]
55. Roser M, Ritchie H. Cancer 2015. <https://ourworldindata.org/cancer>. Accessed 17 Aug 2020
56. Национальная стратегия по борьбе с онкозаболеваниями на долгосрочный период до 2030 года. [The national long-term oncology strategy 2030 (in Russian).]
57. G. B. D. 2015 Disease Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545–602.
58. University of Washington Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Study 2017 epidemiological data visualization tool. 2020. <https://vizhub.healthdata.org/epi/>. Accessed 1 Jul 2020.
59. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol* 2014; 89: 203–12.
60. Munoz M, Laso-Morales MJ, Gomez-Ramirez S et al. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia* 2017; 72: 826–34.
61. Harrison L, Shasha D, Shiao L et al. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin Oncol* 2001; 28: 54–9.
62. Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Semin Oncol* 1998; 25: 43–6.
63. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK et al. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg* 2015; 102:1314–24.
64. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl. 7A): 11S–26S.
65. Busti F, Marchi G, Ugolini S et al. Anemia and iron deficiency in cancer patients: Role of iron replacement therapy. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11.
66. Kumar P. Tumor hypoxia and anemia: impact on the efficacy of radiation therapy. *Semin Hematol* 2000; 37: 4–8.
67. Bittoni MA, Arunachalam A, Li H et al. Real-world treatment patterns, overall survival, and occurrence and costs of adverse events associated with first-line therapies for Medicare patients 65 years and older with advanced non-small-cell lung cancer: A retrospective study. *Clin Lung Cancer* 2018; 19: e629–e645.
68. Jairam V, Lee V, Park HS et al. Treatment-related complications of systemic therapy and radiotherapy. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1028–35.
69. Crawford J, Cella D, Cleeland CS et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002; 95: 888–95.
70. Mones JV, Soff G. Management of thrombocytopenia in cancer patients. *Cancer Treat Res* 2019; 179: 139–50.
71. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvichio S et al. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 478–85.
72. Christensen MC, Krapf S, Kempel A et al. Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 687–93.
73. Stokes ME, Ye X, Shah M et al. Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 135.
74. Ye X, Lafuma A, Torretton E et al. Incidence and costs of bleeding-related complications in French hospitals following surgery for various diagnoses. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 186.
75. Cata JP, Gottmukkala V. Blood loss and massive transfusion in patients undergoing major oncological surgery: What do we know? *ISRN Anesthesiology* 2012; 2012: 918938.
76. Simoes CM, Carmona MJC, Hajjar LA et al. Predictors of major complications after elective abdominal surgery in cancer patients. *BMC Anesthesiol* 2018; 18: 49.
77. Ghosh SK, Roy S, Daskiran M et al. The clinical and economic burden of significant bleeding during lung resection surgery: A retrospective matched cohort analysis of real-world data. *J Med Econ* 2016; 19: 1081–6.
78. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Most frequent procedures performed in U.S. hospitals, 2011. 2013. <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb165.pdf>. Accessed 21 Jul 2020.
79. Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel CL et al. The PROTON study: profiles of blood product transfusion recipients in the Netherlands. *Vox Sang* 2010; 99: 54–64.
80. Chiavetta JA, Herst R, Freedman J et al. A survey of red cell use in 45 hospitals in central Ontario, Canada. *Transfusion* 1996; 36: 699–706.
81. Bolcato M, Russo M, Trentino K et al. Patient blood management: The best approach to transfusion medicine risk management. *Transfus Apher Sci* 2020: 102779.
82. Bihl F, Castelli D, Marincola F et al. Transfusion-transmitted infections. *J Transl Med* 2007; 5: 25.
83. Joint UK Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Profession Advisory Committee (JPAC). Transfusion handbook / 5: Adverse effects of transfusion. 2020. <https://www.transfusinguidelines.org/transfusion-handbook/5-adverse-effects-of-transfusion.pdf>. Accessed 20 Jul 2020.
84. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) – Hematopoietic growth factors. Version 2.2020. 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf. Accessed 17 Aug 2020
85. Hofmann A, Farmer S, Towler SC. Strategies to preempt and reduce the use of blood products: an Australian perspective. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25: 66–73.
86. Trentino KM, Farmer SL, Swain SG et al. Increased hospital costs associated with red blood cell transfusion. *Transfusion* 2015; 55: 1082–9.
87. Shander A, Hofmann A, Gombotz H et al. Estimating the cost of blood: past, present, and future directions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 271–89.
88. Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP et al. Intraoperative transfusion of small amounts of blood heralds worse postoperative outcome in patients having noncardiac thoracic operations. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1674–80; discussion 1680.
89. Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP et al. Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg* 2012; 147: 49–55.
90. Ellingson KD, Sapienza MRP, Haass KA et al. Continued decline in blood collection and transfusion in the United States–2015. *Transfusion* 2017; 57 (Suppl. 2): 1588–98.
91. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015; 162: 205–13.
92. Kaufman RM, Assmann SF, Triulzi DJ et al. Transfusion-related adverse events in the Platelet Dose study. *Transfusion* 2015; 55: 144–53.
93. Aubron C, Flint AW, Bailey M et al. Is platelet transfusion associated with hospital-acquired infections in critically ill patients? *Crit Care* 2017; 21: 2.
94. Warner MA, Chandran A, Frank RD et al. Prophylactic Platelet Transfusions for Critically Ill Patients With Thrombocytopenia: A Single-Institution Propensity-Matched Cohort Study. *Anesth Analg* 2019; 128: 288–295.
95. World Health Organization. WHO action framework to advance universal access to safe, effective and quality assured blood products 2020–2023. 2020 Warner MA, Chandran A, Frank RD et al. Prophylactic Platelet Transfusions for Critically Ill Patients With Thrombocytopenia. <https://www.who.int/publications-detail/action-framework-to-advance-uas-blood-prods-978-92-4-000038-4>.
96. Federal Medical and Biological Agency. Donation of blood and its components. Where to donate blood? Donor traffic light. 2020. <https://yadonor.ru/donorstvo/gde-sdat/map-lights/>. Accessed 22 Jul 2020.
97. Shander A, Goobie SM, Warner MA et al. Essential role of patient blood management in a pandemic: A call for action. *Anesth Analg* 2020; 131: 74–85.
98. World Health Organization. Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19). 2020. [https://www.who.int/publications/item/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/item/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-(covid-19)). Accessed 17 Aug 2020.
99. Greinacher A, Fendrich K, Hoffmann W. Demographic changes: The impact for safe blood supply. *Transfus Med Hemother* 2010; 37: 141–8.
100. Debeljak N, Solar P, Sytkowski AJ. Erythropoietin and cancer: the unintended consequences of anemia correction. *Front Immunol* 2014; 5: 563.
101. Tonia T, Mettler A, Robert N et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD003407.
102. Bohlus J, Bohlke K, Castelli R et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv* 2019; 3: 1197–210.
103. Aapro M, Osterborg A, Gascon P et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol* 2012; 23: 1954–62.
104. Trentino KM, Farmer SL, Leahy MF et al. Systematic reviews and meta-analyses comparing mortality in restrictive and liberal haemoglobin thresholds for red cell transfusion: an overview of systematic reviews. *BMC Med* 2020; 18: 154.
105. Sun YQ, Kong Y, Zhang XH et al. A novel recombinant human thrombopoietin for treating prolonged isolated thrombocytopenia after allogeneic stem cell transplantation. *Platelets* 2019; 30: 994–1000.
106. Kong Z, Qin P, Xiao S et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2017; 130: 1097–103.
107. Lu YY, Guan N, Meng QH et al. Efficacy of recombinant human thrombopoietin combined with high-dose dexamethasone in the treatment of refractory immune thrombocytopenia in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2018; 20: 534–7.
108. European Medicines Agency. Nplate (romiplostim) summary of product characteristics. 2009 1 June 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nplate>. Accessed 17 August 2020.
109. European Medicines Agency. Revolade (eltrombopag) summary of product characteristics. 2010 23 April 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revolade>. Accessed 17 August 2020.
110. Larsen JB, Højbjerg JA, Hvas AM. The Role of Platelets in Cancer-Related Bleeding Risk: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46: 328–41.
111. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 283–99.

112. Just Vinholt P, Hojrup Knudsen G, Sperling S et al. Platelet function tests predict bleeding in patients with acute myeloid leukemia and thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2019; 94: 891–901.
113. Greene LA, Chen S, Seery C et al. Beyond the platelet count: immature platelet fraction and thromboelastometry correlate with bleeding in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2014; 166: 592–600.
114. Debernardi Venon W, Pozzo P, Sacco M et al. Usefulness of thromboelastometry in predicting the risk of bleeding in cirrhotics who undergo invasive procedures. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1313–9.
115. Estcourt LJ, Malouf R, Doree C et al. Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9: CD012779.
116. Warner MA, Jambhekar NS, Saadeh S et al. Implementation of a patient blood management program in hematopoietic stem cell transplantation (Editorial, p. 2763). *Transfusion* 2019; 59: 2840–8.
117. Patient Blood Management. 2nd ed. 2016. Stuttgart, Germany: Thieme.
118. Rajagopalan S, Mascha E, Na J et al. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2008; 108: 71–7.
119. Ko MT, Chuang KC, Su CY. Multiple analyses of factors related to intraoperative blood loss and the role of reverse Trendelenburg position in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2008; 118: 1687–91.
120. Park CK. The effect of patient positioning on intraabdominal pressure and blood loss in spinal surgery. *Anesth Analg* 2000; 91: 552–7.
121. Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561–70.
122. Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ et al. Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018. *Anaesthesia* 2018; 73: 1141–50.
123. Cavanaugh L, Citterio C, Nunzio Camilla D et al. Central venous catheterization in cancer patients with severe thrombocytopenia: Ultrasound-guide improves safety avoiding prophylactic platelet transfusion. *Mol Clin Oncol* 2020; 12: 435–9.
124. Chae IH, Kim EK, Moon HJ et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration versus core needle biopsy: comparison of post-biopsy hematoma rates and risk factors. *Endocrine* 2017; 57: 108–14.
125. Faiz SA, Jimenez CA, Fellman BM et al. Incidence of Bleeding Complications With Flexible Bronchoscopy in Cancer Patients With Thrombocytopenia. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2019; 26: 280–6.
126. Ginat DT, Saad WE, Turba UC. Transcatheter renal artery embolization for management of renal and adrenal tumors. *Tech Vasc Interv Radiol* 2010; 13: 75–88.
127. Harber CR, Sosnowski KJ, Hegde RM. Highly conservative phlebotomy in adult intensive care – a prospective randomized controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2006; 34: 434–7.
128. Sanchez-Giron F, Alvarez-Mora F. Reduction of blood loss from laboratory testing in hospitalized adult patients using small-volume (pediatric) tubes. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1916–9.
129. Weber CF, Gortlinger K, Meiningner D et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; 117: 531–47.
130. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood M. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. *Anesthesiology* 2015; 122: 241–75.
131. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 332–95.
132. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019; 23: 98.
133. Sentilhes L, Lasocki S, Ducloy-Bouthors AS et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth* 2015; 114: 576–87.
134. Lier H, Shander A. Tranexamic acid: the king is dead, long live the king! *Br J Anaesth* 2020; 124: 659–62.
135. Longo MA, Cavalheiro BT, de Oliveira Filho GR. Systematic review and meta-analyses of tranexamic acid use for bleeding reduction in prostate surgery. *J Clin Anesth* 2018; 48: 32–8.
136. Gross I, Seifert B, Hofmann A et al. Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome. *Transfusion* 2015; 55: 1075–81.
137. Gross I, Trentino KM, Andreescu A et al. Impact of a patient blood management program and an outpatient anemia management protocol on red cell transfusions in oncology inpatients and outpatients. *Oncologist* 2016; 21 (3): 327–32.
138. Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2016; 3: e415–25.
139. Clevenger B, Gurusamy K, Klein AA et al. Systematic review and meta-analysis of iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease: updated and abridged Cochrane review. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 774–85.
140. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *Lancet* 2019; 393: 2201–12.
141. Gascon P, Nagarkar R, Smakal M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III noninferiority study of the long-term safety and efficacy of darbepoetin alfa for chemotherapy-induced anemia in patients with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 190–202.
142. Kohane IS, Drazen JM, Campion EW. A glimpse of the next 100 years in medicine. *N Engl J Med* 2012; 367: 2538–9.
143. Anthes E. Evidence-based medicine: Save blood, save lives. *Nature* 2015; 520: 24–6.
144. Drabinski T, Zacharowski K, Meybohm P et al. Estimating the epidemiological and economic impact of implementing preoperative anaemia measures in the German healthcare system: The health economic footprint of patient blood management. *Adv Ther* 2020; 37 (8): 3515–36.
145. World Health Organization Regional Office for Europe. The 10 essential public health operations. 2020. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/public-health-services/policy/the-10-essential-public-health-operations>. Accessed 23 Jul 2020.
146. Harrison LB, Chadha M, Hill RJ et al. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist* 2002; 7: 492–508.
147. Kumar P. Impact of anemia in patients with head and neck cancer. *Oncologist* 2000; 5 (Suppl. 2): 13–8.
148. Yang FE, Vaida F, Ignacio L et al. Analysis of weekly complete blood counts in patients receiving standard fractionated partial body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 617–17.
149. Zachariah B, Jacob SS, Gwede C et al. Effect of fractionated regional external beam radiotherapy on peripheral blood cell count. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 465–72.
150. Kwon HY, Kim BR, Kim YW. Association of preoperative anemia and perioperative allogeneic red blood cell transfusion with oncologic outcomes in patients with nonmetastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 2019; 26: e357–e366.
151. Tarter PI. The association of perioperative blood transfusion with colorectal cancer recurrence. *Ann Surg* 1992; 216: 633–8.
152. Blumberg N, Trulzi DJ, Heal JM. Transfusion-induced immunomodulation and its clinical consequences. *Transfus Med Rev* 1990; 4: 24–35.
153. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V et al. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth* 2013; 110: 690–701.
154. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet* 2013; 381: 1845–54.

Информация об авторах / Information about the authors

Аксель Хофманн – д-р мед. наук, проф., проф. каф. анестезиологии Института анестезиологии университета и Университетской больницы Цюриха; проф. Школы хирургии Университета Западной Австралии и фак-та медицинских наук Университета Кертина. ORCID: 0000-0003-0615-7474



Axel Hofmann (presenter) – D. Sci. (Med.) with a master's degree in economics; Visiting Prof. at the Department of Anesthesiology and the Institute of Anesthesiology, University Hospital Zurich; Adjunct Assoc. Prof., University of Western Australia School of Surgery; Adjunct Prof. (Emeritus) Curtin University School of Health Sciences. ORCID: 0000-0003-0615-7474

Матти Аапро – проф., Онкологический центр Женоль, член исполнительного совета Европейской школы онкологии, Международного медицинского сообщества гериатрической онкологии; президент Европейской онкологической организации, президент Общества по обмену прогрессом в лечении рака, соучредитель Международного фонда МКП (Patient Blood Management). ORCID: 0000-0003-3570-8319



Matti Aapro (presenter) – Prof., oncologist, Member of the Executive Board of European School of Oncology (ESO) and International Medical Society for Geriatric Oncology (SIOG); President of the European Cancer Organization; President of the Society for the Sharing of Progress in Cancer Treatment (SPCC); Co-founder of the International Patient Foundation Blood Management. ORCID: 0000-0003-3570-8319

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной и лечебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801



Irina V. Poddubnaya (presenter) – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Vice-Rector for Education, Clinical Care and International Cooperation; Head of Oncology and Palliative Care Department, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Федорова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», рук. отд. трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции, президент Национальной ассоциации специалистов менеджмента крови пациента. ORCID: 0000-0001-6714-6344



Tatyana A. Fedorova – D. Sci. (Med.), Prof., Institute of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusionology and Department of Transfusionology and Extracorporeal Hemocorrection, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, President of the National Association of Specialists patient blood management. ORCID: 0000-0001-6714-6344

Информация об авторах / Information about the authors

Жибурт Евгений Борисович – д-р мед. наук, проф., акад. РАЕН, зав. каф. трансфузиологии и проблем переливания крови ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», председатель Совета Российской ассоциации трансфузиологов. ORCID: 0000-0002-7943-6266



Yevgeny B. Zhiburt – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RANS, Head of Transfusiology and Hemotransfusion Department, Pirogov National Medical and Surgical Center, President of the Russian Association of Transfusiology. ORCID: 0000-0002-7943-6266

Снеговой Антон Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. онкологическим дневным стационаром (химиотерапевтического и хирургического лечения), отд-ние амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-0170-5681

Anton V. Snegovoy – D. Sci. (Med.), Prof., Head of Outpatient Chemotherapy Department (day care), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-0170-5681

Каганов Олег Игоревич – д-р мед. наук, зав. каф. онкологии и урологии ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО; зам. глав. врача по научной работе ГБУЗ СОКОД, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-4569-1031

Oleg I. Kaganov – D. Sci. (Med.), Head of Oncology and Urology Department, Penza Institute for Medical Excellence – branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education; Samara Regional Clinical Oncology Center, Prof., Samara State Medical University. ORCID: 0000-0002-4569-1031

Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии с лучевой диагностикой и терапией медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», зам. глав. врача ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Derzhavin Tambov State University, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Лядов Владимир Константинович – д-р мед. наук, доц., и.о. зав. каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО; зав. отд-нием онкологии №4 ГБУЗ ГКОБ №1. ORCID: 0000-0002-7281-3591

Vladimir K. Lyadov – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Oncology Department, Novokuznetsk Institute for Medical Excellence – branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education; Russian Medical Academy for Continuous Professional Education; City Clinical Oncological Hospital №1. ORCID: 0000-0002-7281-3591

Моисеенко Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о); гл. онколог-химиотерапевт Санкт-Петербурга

Vladimir M. Moiseenko – D. Sci. (Med.), Prof., Director of Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological), Chief oncologist and chemotherapist of Saint Petersburg

Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, проф., каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-7204-370X

Oksana P. Trofimova – D. Sci. (Med.), Prof., Oncology and Palliative Care Department, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-7204-370X

Ашрафян Лев Андреевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», дир. Института онкогинекологии и маммологии

Lev A. Ashrafyan – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAN, Deputy Director of the Kulakov Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology

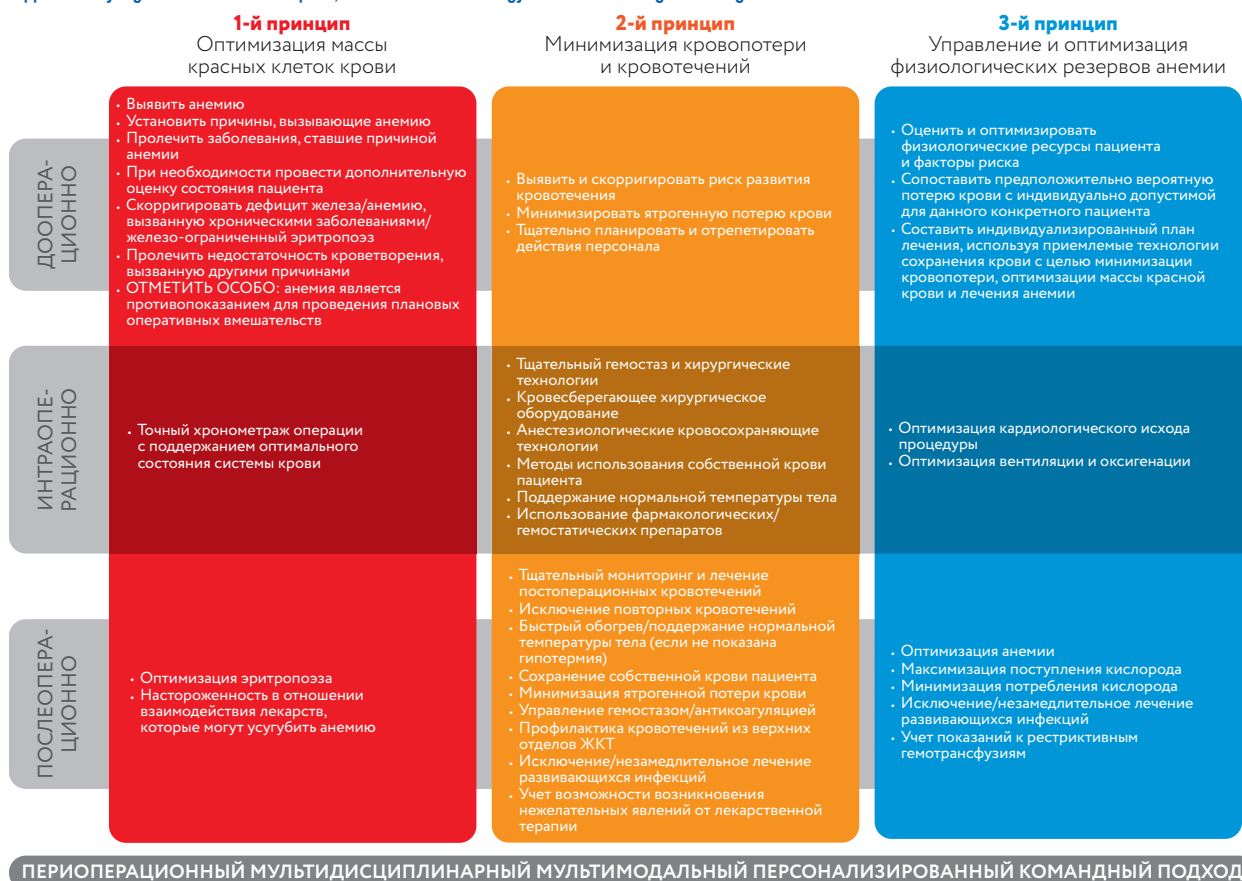
Хасанов Рустем Шамильевич – чл. кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. каф. онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, гл. внештатный онколог ПФО. ORCID: 0000-0003-4107-8608

Rustem Sh. Khasanov – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Director of the Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Head of Oncology, Radiology and Palliative Medicine Department, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-4107-8608

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020

Вспомогательный рисунок. Традиционная трехкомпонентная, девятиматричная стратегия МКП в хирургических условиях.
Supplementary Figure. Traditional three-pillar, nine-field matrix strategy of PBM in the surgical setting.



Оригинальная статья

Смертность населения от злокачественных новообразований в Москве и Санкт-Петербурге в 2015 и 2018 годах

И.В. Самородская¹, В.Ю. Семенов²¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

✉semenov.opora@gmail.com

Аннотация

В ряде исследований выявлены значительные различия показателей смертности между Москвой и Санкт-Петербургом от большинства причин смерти.

Цель. Сравнение и ранжирование стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) от злокачественных новообразований (ЗНО) разных локализаций в Санкт-Петербурге и Москве в 2015 и 2018 гг.; определение локализаций с наибольшим вкладом в СКС от ЗНО.

Материалы. Используются данные о численности населения и числе умерших от онкологических заболеваний по Краткой номенклатуре причин смерти Росстата. Показатели смертности рассчитывали с помощью программного обеспечения на основе Европейского стандарта, сравнение проводилось с помощью непараметрических критериев.

Результаты. По 29 из 33 локализаций ЗНО в Москве и Санкт-Петербурге СКС в 2018 гг. стали ниже, чем в 2015 г. В 2018 г. среднее значение СКС в Санкт-Петербурге снизилось статистически значимо ($p=0,003$), в Москве – незначимо ($p=0,34$). В 2015 и 2018 гг. и в Москве, и в Санкт-Петербурге наибольшие значения СКС зарегистрированы от 7 локализаций рака (трахеи, бронхов, легких; ободочной кишки; молочной железы; желудка; поджелудочной железы; прямой кишки; предстательной железы). Доля этих локализаций в СКС от всех ЗНО составила в Москве 57 и 54%, в Санкт-Петербурге – 57 и 56% соответственно. По всем 7 локализациям СКС в Москве ниже, чем в Санкт-Петербурге. В 2015 г. и в Москве, и в Санкт-Петербурге доля ЗНО «других и неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций» от СКС от всех ЗНО составляла около 11%. В 2018 г. в Москве их доля составила 13,5%, а в Санкт-Петербурге – 10,1%.

Выводы. СКС от большинства ЗНО в Санкт-Петербурге выше, чем в Москве, и в 2015, и в 2018 гг. Необходим анализ эффективности программ скрининга и организации медицинской помощи при ЗНО с наибольшими СКС. Требуется решение вопросов дифференциальной диагностики (прижизненной и посмертной) и контроля за качеством заполнения медицинских свидетельств о смерти для снижения смертности от «неуточненных» ЗНО.

Ключевые слова: новообразования, причины смерти, смертность от злокачественных новообразований, смертность в Москве и Санкт-Петербурге.

Для цитирования: Самородская И.В., Семенов В.Ю. Смертность населения от злокачественных новообразований в Москве и Санкт-Петербурге в 2015 и 2018 годах. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 79–84. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200192

Original Article

Malignant neoplasms mortality rates in Moscow and Saint Petersburg in 2015 and 2018

Irina V. Samorodskaya¹, Vladimir Yu. Semenov²¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;²Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

✉semenov.opora@gmail.com

Abstract

Significant differences in mortality rates of the most of the death causes were detected between Moscow and Saint-Petersburg in the number of researches.

Aim. Comparison and ranging of standardized mortality rates (SMR) from malignant neoplasms (MN) of different localizations in Moscow and in Saint-Petersburg in 2015 and 2018; determination of the localizations with main input in SMR from MN.

Materials. Number of citizens and number of deaths from tumors accordingly to Rosstat Short nomenclature of the death reasons were evaluated. Death rates were calculated using the special computer programs on the base of European standard, comparison was provided with help of non-parametric criteria.

Results. SMR of 29 from 33 MN localizations became lower in 2018 comparing to 2015 both in Moscow and in Saint-Petersburg. The average SMR decreased in 2018 in Saint-Petersburg statistically significant ($p=0.003$) and in Moscow non-significant ($p=0.34$). The largest SMR value both in 2015 and in 2018 in Moscow and in Saint-Petersburg as well were registered from 7 cancer localizations (trachea, bronchus, lungs; large intestine; breast; pancreas; rectum; prostate). The share of these SMR localizations in all MN was 57% and

54% in Moscow and 57 and 56% in Saint-Petersburg correspondingly. SMR of all 7 localizations were lower in Moscow comparing to Saint-Petersburg. SMR was lower in 2018 comparing to 2015 in both cities. The share of MN of others, unspecified, non-classified, etc. localizations in all MN was 11% in 2015 in both cities. Its share was in 2018 13.5% in Moscow and 10.1% in Saint Petersburg.

Conclusions. SMR of most MN was higher in Saint Petersburg as in Moscow both in 2015 and in 2018. The analyses of the effectiveness of screening programs and of health care organization for patients with MN with highest SMR is needed. The questions of the differential diagnostics (intravital and postmortem) and of control the quality of medical death certificates filling in should be solved for the decrease of mortality of “nonrefinement” MN.

Key words: neoplasm, death causes, malignant neoplasm mortality, mortality in Moscow and in Saint Petersburg.

For citation: Samorodskaya I.V., Semenov V.Yu. Malignant neoplasms mortality rates in Moscow and Saint Petersburg in 2015 and 2018. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 79–84. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200192

Введение

Одним из приоритетных национальных проектов в России является ранняя диагностика и снижение смертности от злокачественных новообразований (ЗНО). По данным статистических материалов Минздрава России, заболеваемость и смертность населения от ЗНО в значительной степени различаются между субъектами Российской Федерации [1, 2]. Уровень смертности зависит от множества факторов: экономических, социальных, окружающей среды, образа жизни, уровня образования и т.д. [3–6].

Значение этих факторов, в свою очередь, различается от региона к региону в зависимости от географического положения, уровня урбанизации, развития экономики и т.д. В связи с этим целесообразно сравнить показатели смертности субъектов РФ, которые имеют примерно одинаковые условия по большинству такого рода факторов. К числу таких субъектов относятся, например, два мегаполиса нашей страны – Москва и Санкт-Петербург. В то же время между этими городами были выявлены значительные различия по уровню смертности [7, 8]. В 2017 г. нами также были выявлены различия в нозологической структуре смертности между Москвой и Санкт-Петербургом по данным 2015 г. [9]. При этом смертность от отдельных форм ЗНО в Санкт-Петербурге была выше, чем в Москве.

Цель данной работы – сравнение и ранжирование стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) от ЗНО разных локализаций в Санкт-Петербурге и Москве в 2015 и 2018 гг., определение локализаций с наибольшим вкладом в СКС от ЗНО.

Материал и методы

Для проведения исследования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России были запрошены годовые отчеты Росстата, содержащие формы С51 «Смерти по полу, причинам смерти и возрастным группам» и данные о среднегодовой численности населения по односторонним возрастным группам по полу за 2015 и 2018 гг. В исследование включены все ЗНО, относящиеся к классу C, а также новообразования, учитываемые в классе D (т.е. новообразования неопределенного или неизвестного характера, вызывающие сомнения в том, являются ли они злокачественными или доброкачественными).

Для сопоставления смертности от ЗНО использовали СКС, рассчитанные на 100 тыс. населения с применением прямого метода стандартизации по Европейскому стандарту. Расчет проводился с использованием программного продукта ФГБУ НМИЦ ТПМ.

Были определены средние значения СКС и стандартная ошибка средней. Сравнение СКС в 2015 и 2018 гг. выполнено с помощью непараметрического критерия Уилкоксона. Сравнение СКС между Москвой и Санкт-Петербургом выполнено с помощью критерия Манна–Уитни.

Результаты

По 29 из 33 локализаций ЗНО в Москве и Санкт-Петербурге СКС в 2018 гг. стали ниже, чем в 2015 г. (см. таблицу). В 2018 г. среднее значение СКС от всех 33 ЗНО в Санкт-Петербурге снизилось статистически значимо (с $5,7 \pm 1,1$ до $5,3 \pm 0,9$; $p=0,003$), в Москве – незначимо (с $4,6 \pm 0,8$ до $4,5 \pm 0,8$; $p=0,34$), но средние значения СКС в 2015 и 2018 гг. в Москве и Санкт-Петербурге не различались ($p=0,4$ для 2015 г. и $p=0,4$ для 2018 г.). Показатели смертности от всех форм

ЗНО, учитываемых отдельной строкой в номенклатуре причин смерти Росстата, представлены в таблице.

И в 2015, и в 2018 г. в обоих городах 1-е ранговое место по СКС занимал рак трахеи, бронхов, легких (объединенных по классификации Росстата в одну строку). В Санкт-Петербурге СКС по данной локализации рака был выше, чем в Москве в оба исследуемых периода, также был выше его вклад в СКС от всех причин в процентном отношении.

В 2018 г. 2-е место в обоих городах занял рак ободочной кишки, который в 2015 г. занимал в Москве 4-е место, а в Санкт-Петербурге – 3-е место. Это произошло, несмотря на снижение показателей СКС по сравнению с 2015 г. По данной локализации СКС в Санкт-Петербурге также был несколько выше, чем в Москве, при одинаковом вкладе в СКС от всех причин (2%).

Третье место в 2018 г. (а в Москве и в 2015 г.) занял рак молочной железы (РМЖ), также с небольшим превышением СКС в Санкт-Петербурге, по сравнению с Москвой, но при одинаковом вкладе в СКС от всех причин (1,96–1,98%).

На 4-м месте в обоих городах был рак желудка. Следует отметить, что в 2015 г. он был на 2-м месте, однако за счет существенного снижения СКС (на 15 и 17% соответственно в Москве и Санкт-Петербурге) за 3 года данная локализация заняла более низкое ранговое место.

Пятое место как в 2015, так и в 2018 г. в обоих городах по уровню СКС занимал рак поджелудочной железы – РПЖ (причем СКС от рака данной локализации в Москве увеличился, а в Санкт-Петербурге снизился).

В Санкт-Петербурге 6-е место и в 2015, и в 2018 г. занимали ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного соединения, заднего прохода и анального канала, в Москве в 2018 г. рак данной локализации переместился на 7-е место.

Следует отметить, что 7-е место в 2015 г. в обоих городах занимали ЗНО других и неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций. Однако в 2018 г. в Санкт-Петербурге СКС по данной причине переместился на 15-е место со снижением величины показателя с 7,57 до 4,43, в то время как в Москве СКС от указанных форм рака увеличился с 7,3 до 10,3 и занял 6-е место. Таким образом, СКС от ЗНО других и неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций в Москве увеличился на 41%, а в Санкт-Петербурге снизился на 29%.

Все виды ЗНО (см. таблицу), в которых помимо локализации были слова «других и неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций», составляют 8 из 33 причин смерти (24%) от ЗНО. В 2015 г. от этих причин в обоих городах СКС составил в Москве 16,7, или 11% от всех ЗНО (152,57), а в Санкт-Петербурге – 20,7, или 10,9% от СКС всех ЗНО (190,43). Однако в 2018 г. соотношение суммарного СКС этих кодов диаметрально изменилось: в Санкт-Петербурге показатель в структуре СКС от ЗНО снизился до 17,6 (10,1%) из 173,84, тогда как в Москве он возрос до 20,2 (13,5%) из 148,95. Таким образом, в 2018 г. в Москве доля смертей с кодами неопределенных (неточно обозначенных) ЗНО была выше, чем в Санкт-Петербурге, в 1,34 раза. Это может свидетельствовать о том, что качество диагностики причин смерти в Москве ухудшилось.

СКС от рака предстательной железы в 2015 и 2018 гг. и в Москве, и в Санкт-Петербурге находился на 8-м месте по уровню СКС. При этом в 2018 г. в Санкт-Петербурге отмечен рост величины данного показателя (7-е место по уровню СКС), тогда как в Москве он снизился (и остался на 8-м месте).

Показатели смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) Mortality from malignant neoplasms (MN)																	
Наименование по Краткой номенклатуре причин смерти Росстата	2015 г.									2018 г.							
	Москва, СК	Ранг	Санкт-Петербург, СК	Ранг	Санкт-Петербург, % от всех смертей, СК	Санкт-Петербург, % от ЗНО	Москва, % от всех СК	Москва, % от ЗНО	Москва/ Санкт-Петербург, %	Москва, СК	Ранг	Санкт-Петербург, СК	Ранг	Москва/ Санкт-Петербург, %	Москва, % от всех СК	Москва, % от ЗНО	Санкт-Петербург, % от всех смертей, СК
ЗНО трахеи, бронхов, легких	19,7	1	26,5	1	4,9	13,9	2,8	12,9	74	18,1	1	24,4	1	74	2,8	12,1	3,2
ЗНО ободочной кишки	14,2	4	17,6	3	3,2	9,2	2,0	9,3	81	13,0	2	15,6	2	83	2,0	8,8	2,1
ЗНО грудной железы	14,3	3	16,9	4	3,1	8,9	2,0	9,4	85	12,8	3	14,9	3	86	2,0	8,6	2,0
ЗНО желудка	14,9	2	17,6	2	3,2	9,3	2,1	9,8	85	12,7	4	14,6	4	87	2,0	8,5	1,9
ЗНО поджелудочной железы	9,8	5	13,1	5	2,4	6,9	1,4	6,4	75	10,5	5	11,6	5	91	1,6	7,0	1,5
ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного соединения, заднего прохода и анального канала	7,7	6	9,7	6	1,8	5,1	1,1	5,0	79	7,1	7	8,8	6	80	1,1	4,7	1,2
ЗНО предстательной железы	6,3	8	6,9	8	1,3	3,6	0,9	4,2	92	6,1	8	7,7	7	79	1,0	4,1	1,0
ЗНО губы, полости рта и глотки	4,5	12	6,2	9	1,1	3,3	0,7	3,0	73	4,4	11	5,9	8	75	0,7	3,0	0,8
ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков	4,2	14	5,9	11	1,1	3,1	0,6	2,7	70	4,2	13	5,7	9	73	0,7	2,8	0,8
ЗНО мозговых оболочек, головного мозга, спинного мозга, черепно-мозговых нервов и других частей нервной системы	4,7	10	6,2	10	1,1	3,3	0,7	3,1	75	5,2	9	5,6	10	92	0,8	3,5	0,7
ЗНО яичника	4,6	11	5,6	13	1,0	2,9	0,7	3,0	84	4,3	12	5,4	11	81	0,7	2,9	0,7
ЗНО других и неуточненных частей матки	3,6	15	5,2	15	1,0	2,7	0,5	2,3	69	3,5	16	5,0	12	70	0,6	2,4	0,7
ЗНО почек	4,2	13	5,3	14	1,0	2,8	0,6	2,8	79	3,8	14	5,0	13	77	0,6	2,6	0,7
Лейкемия	4,9	9	5,6	12	1,0	3,0	0,7	3,2	88	5,0	10	4,9	14	102	0,8	3,3	0,6
ЗНО других и неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций	7,3	7	7,6	7	1,4	4,0	1,0	4,8	96	10,3	6	4,4	15	233	1,6	6,9	0,6
ЗНО шейки матки	3,1	17	4,2	16	0,8	2,2	0,5	2,1	75	2,9	18	4,1	16	70	0,5	1,9	0,5
ЗНО пищевода	2,8	19	4,0	17	0,7	2,1	0,4	1,8	71	2,9	17	4,1	17	71	0,5	1,9	0,5
Неходжкинская лимфома	3,2	16	3,7	18	0,7	1,9	0,5	2,1	87	3,6	15	3,6	18	101	0,6	2,4	0,5
ЗНО мочевого пузыря	2,9	18	3,2	19	0,6	1,7	0,4	1,9	92	2,8	19	3,5	19	79	0,4	1,9	0,5
ЗНО других и неточно обозначенных локализаций органов пищеварения	2,3	21	3,0	21	0,5	1,5	0,3	1,5	77	2,3	21	3,3	20	69	0,4	1,5	0,4
Злокачественная меланома кожи	2,6	20	3,1	20	0,6	1,6	0,4	1,7	84	2,5	20	3,0	21	85	0,4	1,7	0,4
ЗНО мезотелиальных и мягких тканей	1,7	24	2,2	22	0,4	1,2	0,2	1,1	78	1,8	24	2,0	22	90	0,3	1,2	0,3
ЗНО гортани	1,6	25	2,1	23	0,4	1,1	0,2	1,0	76	1,3	25	1,8	23	74	0,2	0,9	0,2
Множественные миеломные и плазмноклеточные новообразования	1,8	23	1,9	24	0,3	1,0	0,3	1,2	96	1,8	23	1,7	24	106	0,3	1,2	0,2
Рак in situ, доброкачественные новообразования неопределенного и неизвестного характера	1,9	22	1,7	25	0,3	0,9	0,3	1,2	111	2,0	22	1,7	25	119	0,3	1,3	0,2
ЗНО других и неуточненных женских половых органов	0,7	26	1,7	26	0,3	0,9	0,1	0,5	41	0,9	26	1,4	26	65	0,1	0,6	0,2

Показатели смертности от злокачественных новообразований (ЗНО). Продолжение Mortality from malignant neoplasms (MN). Continuation																		
Наименование по Краткой номенклатуре причин смерти Росстата	2015 г.								2018 г.									
	Москва, СКС	Ранг	Санкт-Петербург, СКС	Ранг	Санкт-Петербург, % от всех смертей, СКС	Санкт-Петербург, % от ЗНО	Москва, % от всех СКС	Москва, % от ЗНО	Москва/ Санкт-Петербург, %	Москва, СКС	Ранг	Санкт-Петербург, СКС	Ранг	Москва/ Санкт-Петербург, %	Москва, % от всех СКС	Москва, % от ЗНО	Санкт-Петербург, % от всех смертей, СКС	Санкт-Петербург, % от ЗНО
ЗНО других и неточно обозначенных локализаций органов дыхания и грудной клетки	0,6	27	0,8	28	0,1	0,4	0,1	0,4	83	0,6	27	1,0	27	56	0,1	0,4	0,1	0,6
ЗНО костей и суставных хрящей	0,5	29	0,8	27	0,2	0,4	0,1	0,3	63	0,5	30	0,7	28	74	0,1	0,3	0,1	0,4
ЗНО щитовидной железы	0,6	28	0,6	29	0,1	0,3	0,1	0,4	103	0,5	29	0,7	29	76	0,1	0,3	0,1	0,4
Лимфома Ходжкина	0,4	31	0,5	30	0,1	0,2	0,1	0,3	93	0,4	31	0,6	30	75	0,1	0,3	0,1	0,3
ЗНО тонкого кишечника, включая двенадцатиперстную кишку	0,5	30	0,4	32	0,1	0,2	0,1	0,3	111	0,5	28	0,5	31	101	0,1	0,3	0,1	0,3
ЗНО других мужских половых органов	0,2	32	0,5	31	0,1	0,2	0,0	0,1	49	0,3	33	0,4	32	70	0,1	0,2	0,1	0,3
ЗНО других и неуточненных мочевых органов	0,1	33	0,4	33	0,1	0,2	0,0	0,1	34	0,4	32	0,4	33	95	0,1	0,2	0,1	0,2
Итого	152,5		190,4		35,0	100,0	21,72	100,0	26,29	149,0		173,8		28,59	23,1	100,0	22,8	100,0

И если в 2015 г. СКС в Санкт-Петербурге был выше на 8%, чем в Москве, то в 2018 г. – на 21%.

Доля указанных ведущих 7 форм рака (трахеи, бронхов, легких, ободочной кишки, молочной железы, желудка, поджелудочной железы, прямой кишки и предстательной железы) в СКС от всех ЗНО была примерно одинаковой в обоих городах, несмотря на некоторые различия в динамике отдельных причин смерти, и составила в изучаемые годы в Москве 57 и 54%, в Санкт-Петербурге – 57 и 56% соответственно.

В целом СКС от ЗНО был выше в Санкт-Петербурге по большинству нозологий по сравнению с Москвой. Исключение составили в 2015 г. СКС от ЗНО тонкого кишечника, включая двенадцатиперстную кишку; ЗНО щитовидной железы; рака *in situ*, доброкачественных новообразований неопределенного и неизвестного характера; а в 2018 г. – СКС от лейкомии; ЗНО других и неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций; неходжкинской лимфомы; множественных миеломных и плазмоклеточных новообразований; рака *in situ*, доброкачественных новообразований неопределенного и неизвестного характера; ЗНО тонкого кишечника, включая двенадцатиперстную кишку. По этим причинам смерти превышение показателей в Москве составило от 1 до 133% по сравнению с данными по Санкт-Петербургу.

Обсуждение

СКС от ЗНО в 2018 г. снизился по сравнению с 2015 г. в обоих мегаполисах практически от всех причин этой группы. Возможно, это связано с реализацией региональных программ по борьбе с онкологическими заболеваниями. В последние годы на эти программы, включая лекарственное обеспечение пациентов современными химиопрепаратами, выделяется все больше средств из федерального и региональных бюджетов.

Следует отметить, что причинами различий в смертности от ЗНО могут являться разные факторы, начиная от условий проживания и работы, загрязненности окружающей среды, образа жизни и заканчивая психоэмоциональной нагрузкой [10, 11]. Но кроме перечисленных факторов на СКС могут оказывать влияние подходы к определению первоначальной причины смерти при заполнении медицинских

свидетельств о смерти. Именно на это мы уже обращали внимание, когда сравнивали показатель и ведущие причины смерти в Санкт-Петербурге и Москве [9].

Можно предположить, что активное выявление заболеваний, своевременное начало лечения, в том числе химиотерапевтическими методами, позволяют снизить годовую летальность и увеличить 5-летнюю выживаемость пациентов после установления диагноза. Однако данные о заболеваемости и смертности населения без учета клинико-демографических характеристик не позволяют получать надежные доказательства. Именно поэтому большое значение для корректной оценки показателей онкологической заболеваемости и смертности имеет развитие раковых регистров [12]. Возможно, последовательное внедрение в здравоохранение Санкт-Петербурга современных информационных технологий по сбору, обработке и анализу данных о заболеваемости ЗНО стало основой для более точной диагностики этих заболеваний и меньшей доли смертей от «неопределенных» ЗНО [13].

С нашей точки зрения, высокая и стабильная смертность от ЗНО требует обсуждения вопроса организации медицинской помощи, и в первую очередь целесообразности (или нецелесообразности) организации программы скрининга на 7 локализаций рака, которые составляют более 55% СКС от ЗНО в обоих городах. Дело в том, что в мире до сих пор не реализован скрининг на все формы ЗНО. Даже в отношении тех локализаций рака, которые правительствами рядом стран признаны обоснованными для проведения скрининга, не прекращаются споры сторонников и противников скрининга на выявление. Позиция сторонников скрининга основана на вероятности снижения смертности и увеличения продолжительности жизни. Противники утверждают, что с программами скрининга связаны значительные ресурсные затраты, значительное число случаев гипердиагностики и гиперлечения, широко распространенное заблуждение о пользе раннего лечения при всех формах рака.

Так, например, противники скрининга на РМЖ считают, что при скрининге выявляется большое число случаев протоковой карциномы *in situ*, которая клинически никогда не проявилась бы в жизни женщины, и наибольший вклад в снижение смертности от РМЖ обусловлен не скринингом, а разработкой более эффективных методов лечения [14, 15].

В то же время, по мнению авторов аналитического обзора, противоречивые данные разных исследований связаны со многими причинами, в том числе возможны ошибочные результаты, связанные с вмешивающимися (confounding), но не учитываемыми факторами [16]. Так, по данным результатов скрининга на выявление рака в США, снижение смертности варьировало от 15 до 54% [17].

Несмотря на ряд спорных вопросов, большинство экспертов поддерживают программы скрининга на РМЖ, при этом подчеркивается, что женщины, приглашаемые на скрининг, должны в обязательном порядке быть информированы о вероятности как пользы, так и вреда их здоровью. Приступили к массовому обследованию женщин на РМЖ и в Москве в рамках территориальной программы обязательного медицинского страхования [18]. Следует отметить, что в настоящее время в России нормативными документами предусматриваются скрининг на рак шейки матки, РМЖ, рак предстательной железы, рак толстого кишечника и прямой кишки, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также выявление визуальных и иных локализаций онкологических заболеваний; исследования на выявление рака легких [19]. Таким образом, 6 основных причин смерти от ЗНО включено в государственную программу проведения профилактических медицинских осмотров и диспансеризации определенных групп взрослого населения с целью их раннего выявления. СКС от рака шейки матки занимал в 2015 и 2018 гг. 16–18-е места. Требуется дополнительный анализ для ответа на вопросы, насколько эффективны действующие программы скрининга и что считать эффективностью программы.

Несмотря на теоретическую привлекательность скрининга, проблем очень много: участвуют не все, кому они показаны; даже при положительных скрининговых пробах на рак не все проходят последующие этапы диагностики и лечения, результаты программ в значительной степени зависят от качества организации. Так, например, J. Batile и соавт. (2018 г.) отмечают, что успешная программа скрининга рака легкого с помощью низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) требует сильной многопрофильной команды, определения возможностей системы здравоохранения, стандартизированных рабочих процессов и улучшения качества всего процесса оказания медицинской помощи [20]. Следует обратить внимание, что в разных исследованиях были выявлены разные результаты эффективности программ и разная частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов [21–23]. Авторы публикаций обратили внимание на то, что если применялись жесткие критерии диагностики, то это приводило к увеличению чувствительности НДКТ, но уменьшению специфичности, что, в свою очередь, обуславливало рост числа людей, которым выполняются биопсия и нетребующиеся операции. Если применяются мягкие критерии, то чувствительность снижается, пациентам рекомендуется наблюдение, и в результате у части из них рак на ранней стадии пропускается. Следовательно, снижается эффективность программы, так как этим пациентам лечение назначается на более поздних стадиях заболевания. Так, по расчетам The National Lung Screening Trial избежит смерти от рака легких в течение 5 лет из 320 пациентов с высоким риском, прошедших скрининг НДКТ, только один пациент. В то же время, согласно расчетным данным, из 1 тыс. пациентов, у которых при скрининге с помощью НДКТ выявлена патология, 250 из них потребуются дополнительные исследования (биопсия, бронхоскопия), в процессе которых рак будет исключен, но сами дополнительные исследования сопряжены с риском осложнений и смерти в результате проведения данных исследований [24].

Следует еще раз обратить внимание на то, что СКС от РПЖ значительно выше СКС от рака шейки матки, тем не менее скрининг на РПЖ в России, так же как и в других странах мира, пока не рекомендован и не проводится. Вероятные причины:

а) нет диагностического метода исследования, который быстро и с высокой диагностической точностью выявлял бы РПЖ на ранней стадии;

б) нет данных, которые свидетельствовали бы о том, что лечение на стадии выявления с помощью скрининга дает

лучшие результаты, чем лечение случаев рака, выявленных при обычном обращении за медицинской помощью;

в) нет данных о балансе «стоимость/эффективность» с точки зрения общественных затрат за здравоохранение (т.е. программа не является, по всей вероятности, приоритетной).

Тем не менее в 2019 г. международный консенсус (76 специалистов из 11 стран) рекомендовал скрининг на РПЖ для лиц с высоким риском (родственники первой линии наследственных форм рака, носители мутации определенных генов) с помощью эндоскопического ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии, но отметил, что требуется больше доказательств в рамках протоколов клинических исследований [25]. Поэтому, с нашей точки зрения, было бы целесообразно обратить внимание главных специалистов-онкологов Москвы и Санкт-Петербурга на данную проблему и, возможно, организовать пилотные проекты для оценки эффективности таких программ.

В то же время в связи с пандемией COVID-19 многие страны отмечают, что вынуждены откладывать и пересматривать подходы к реализации программ скрининга и онкологической помощи [26–30].

Заключение

Таким образом, ЗНО являются одной из основных групп причин смертности в Москве и Санкт-Петербурге. В обоих городах отмечается снижение смертности от большинства ЗНО в 2018 г. по сравнению с 2015 г., что может быть следствием реализации региональных программ борьбы с данными заболеваниями.

Смертность от ЗНО в Санкт-Петербурге остается выше, чем в Москве. Причинами может быть множество факторов, что требует изучения в специально организованном исследовании на основании персонифицированной обезличенной информации о населении, регистров пациентов с ЗНО, данных медицинских свидетельств о смерти (в сравнении с медицинской документацией) в сопоставлении с данными о факторах риска, данных о доступности и качестве медицинской помощи, а также, возможно, климатических и экологических данных. С нашей точки зрения, необходимо привлечение внимания главных онкологов к обсуждению следующих проблем:

- Оценка эффективности программ скрининга на выявление ЗНО (в том числе вопросов доступности и качества первичных обследований и последующей медицинской помощи).
- Решение вопроса о целесообразности организации пилотной программы скрининга на РПЖ как одной из ведущих причин в структуре смертности от ЗНО в Москве и Санкт-Петербурге.
- Высокая доля причин смерти от ЗНО с неточно обозначенной локализацией и другими неопределенными диагнозами, величина которой в Москве значительно возросла, что еще раз подтверждает необходимость скорейшего решения вопроса о совершенствовании классификации причин смерти, соблюдения единых правил определения первоначальной причины смерти при заполнении медицинских свидетельств о смерти с минимизацией числа диагнозов, не имеющих четких критериев и локализаций.
- Изменение подходов к реализации программ скрининга и оказания медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19.

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования – И.В. Самородская.
Сбор и обработка материала – И.В. Самородская, В.Ю. Семенов.

Статистическая обработка – И.В. Самородская.

Написание текста – И.В. Самородская, В.Ю. Семенов.

Редактирование – В.Ю. Семенов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансовой поддержки исследование не имело.

This research had no financial support.

Литература/References

1. Заболеваемость всего населения России в 2018 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Часть I. М.: Минздрав России, ЦНИИОИЗ, 2019. [Morbidity of all population of Russia in 2018 with diagnosis established first time in life. Statistical materials. Part I. Moscow: Minzdrav Rossii, CNII/OI/OZ, 2019 (in Russian).]
2. Тихомирова Т.М., Гордеева В.И. К вопросу оценки рисков онкологической заболеваемости и смертности с учетом половозрастной структуры населения. Вопросы онкологии. 2014; 60 (5): 571–7. <https://voprosy-onkologii.ru/index.php/journal/article/view/179/179> [Tikhomirova T.M., Gordeeva V.I. K voprosu otsenki riskov onkologicheskoi zabolevaemosti i smertnosti s uchetom polovozrastnoi struktury naseleniia. Voprosy onkologii. 2014; 60 (5): 571–7. <https://voprosy-onkologii.ru/index.php/journal/article/view/179/179> (in Russian).]
3. Бойцов С.А., Самородская И.В., Семенов В.Ю. Влияние медицинских и немедицинских факторов на смертность населения: экономические факторы. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016; 6: 335–40. DOI: 10.18821/0869-866X-2016-24-6-335-339 [Boitsov S.A., Samorodskaya I.V., Semenov V.Yu. Vlianie meditsinskikh i nemeditsinskikh faktorov na smertnost' naseleniia: ekonomicheskie faktory. Problemy sotsial'noi gigieny, zdoravookhraneniia i istorii meditsiny. 2016; 6: 335–40. DOI: 10.18821/0869-866X-2016-24-6-335-339 (in Russian).]
4. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Мырзаматова А.О. и др. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (1): 48–55. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-1-2396 [Kontsevaia A.V., Mukaneeva D.K., Myrzammatova A.O. et al. Ekonomicheskii ushcherb faktorov riska, obuslovennyi ikh vkladom v zabolevaemost' i smertnost' ot osnovnykh khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy v Rossiiskoi Federatsii v 2016 godu. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2020; 19 (1): 48–55. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-1-2396 (in Russian).]
5. Ладик Е.А., Шипилов И.В., Воронин В.Н. Хронические неинфекционные заболевания и факторы их развития. Вопросы диетологии. 2019; 9 (4): 24–36. DOI: 10.20953/2224-5448-2019-4-24-36 [Ladik E.A., Shipilov I.V., Voronin V.N. Khronicheskie neinfektsionnye zabolevaniia i faktory ikh razvitiia. Voprosy dietologii. 2019; 9 (4): 24–36. DOI: 10.20953/2224-5448-2019-4-24-36 (in Russian).]
6. Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Колчин А.С. Распространенность факторов трудового процесса, ассоциированных с риском развития злокачественных новообразований. Медицина труда и промышленная экология. 2019; 59 (9): 814–5. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-814-815 [Shirlina N.G., Stasenkov V.L., Kolchin A.S. Rasprostranennost' faktorov trudovogo protsesa, assotsiirovannykh s riskom razvitiia zlokachestvennykh novoobrazovaniy. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2019; 59 (9): 814–5. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-814-815 (in Russian).]
7. Кваша Е.А., Ревич Б.А., Харьков Т.Л. Сходство и различия смертности населения в 4-х мегаполисах России. Бюл. НИИ института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2017; 4: 69–75. [Kvasha E.A., Revich B.A., Khar'kova T.L. Skhodstvo i razlichia smertnosti naseleniia v 4-kh megapolisah Rossii. Bül. NII instituta obshchestvennogo zdorov'ia imeni N.A. Semashko. 2017; 4: 69–75 (in Russian).]
8. Звездина Н.В., Иванова Л.В. Анализ таблиц смертности столичного региона. В кн.: Информационное общество и актуальные проблемы экономических, гуманитарных, правовых и естественных наук: сборник статей VII международной научно-практической конференции (г. Рязань, 23 ноября 2011 г.). Под ред. С. Авилкина. Рязань: Рязанский филиал МЭСИ, 2011; с. 112–5. [Zvezdina N.V., Ivanova L.V. Analiz tablits smertnosti stolichnogo regiona. V kn.: Informatzionnoe obshchestvo i aktualnye problemy ekonomicheskikh, gumanitarnykh, pravovykh i estestvennykh nauk: sbornik statei VII mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (g. Riazan', 23 noiabria 2011 g.). Pod red. S. Avilkina. Ryzan: Riazanskii filial MESI, 2011; p. 112–5 (in Russian).]
9. Семенов В.Ю., Самородская И.В., Бойцов С.А. Сравнительный анализ смертности населения в Москве и Санкт-Петербурге в 2015 г. Профилактическая медицина. 2017; 20 (4): 19–26. [Semenov V.Yu., Samorodskaya I.V., Boitsov S.A. Sravnitel'nyi analiz smertnosti naseleniia v Moskve i Sankt-Peterburge v 2015 g. Profilakticheskaya meditsina. 2017; 20 (4): 19–26 (in Russian).]
10. Волошина А.А., Пивоварова Г.М. Сравнительная характеристика первичной заболеваемости населения социально-значимыми заболеваниями в Российской Федерации и Санкт-Петербурге. В кн.: Здоровье населения и качество жизни. СПб.: Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2019; с. 135–43. [Voloshina A.A., Pivovarova G.M. Sravnitel'naya kharakteristika pervichnoi zabolevaemosti naseleniia sotsial'no-znachimymi zabolevaniiami v Rossiiskoi Federatsii i Sankt-Peterburge. V kn.: Zdorov'e naseleniia i kachestvo zhizni. Saint Petersburg: Severo-zapadnyi gosudarstvennyi meditsinskii universitet imeni I.I. Mechnikova, 2019; p. 135–43 (in Russian).]
11. Ильинский А.П. Психосоциальные и психосоциальные состояние общества – одна из возможных причин роста онкологической заболеваемости в современной России. Вопросы онкологии. 2019; 65 (2): 188–97. [Il'inskiy A.P. Psikhosotsial'noe i psikhosotsial'noe sostoianie obshchestva – odna iz vozmozhnykh prichin rosta onkologicheskoi zabolevaemosti v sovremennoi Rossii. Voprosy onkologii. 2019; 65 (2): 188–97 (in Russian).]
12. Андреев Е.М., Барчук А.А., Турсун-Заде Р.Т., Мерабишвили В.М. Демографический анализ онкологической заболеваемости и смертности на основе данных популяционных раковых регистров Северо-Запада России. Демографическое обозрение. 2019; 6 (2): 84–103. [Andreev E.M., Barchuk A.A., Tursun-Zade R.T., Merabishvili V.M. Demograficheskii analiz onkologicheskoi zabolevaemosti i smertnosti na osnove dannykh populiatsionnykh rakovykh registrov Severo-Zapada Rossii. Demograficheskoe obozrenie. 2019; 6 (2): 84–103 (in Russian).]
13. Хижа В.В., Мовчан К.Н., Кузин А.А. и др. Основные медико-статистические данные о случаях злокачественных новообразований в Санкт-Петербурге в 2015–2016 гг. Вестн. Российской военно-медицинской академии. 2017; 4 (60): 120–2. [Khizha V.V., Movchan K.N., Kuzin A.A. et al. Osnovnye mediko-statisticheskie dannye o sluchaiakh zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Sankt-Peterburge v 2015–2016 gg. Vestn. Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii. 2017; 4 (60): 120–2 (in Russian).]
14. Autier Ph, Boniol M, Koechlin A et al. Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study. BMJ 2017; 359: j5224. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5224>
15. Breast screening controversy and the 'mammography wars' – two sides to every story. Hong Kong Med J 2018; 24: 320–1. DOI: 10.12809/hkmj187405
16. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. JAMA 2015; 314 (15): 1615–34. DOI: 10.1001/jama.2015.13183
17. Smith RA, Andrews KS, Brooks D et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA Cancer J Clin 2019; 69 (3): 184–210. DOI: 10.3322/caac.21557
18. Морозов С.П., Ветшева Н.Н., Овсянников А.Г. и др. Московский скрининг: организация маммографического скрининга как способ повысить выявляемость рака молочной железы на ранних стадиях. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019; 27 (3): 623–9. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-si-623-629 [Morozov S.P., Vetsheva N.N., Ovsyannikov A.G. et al. Moskovskii skringing: organizatsiia mamograficheskogo skringinga kak sposob povysit' vyivlaemost' raka molochnoi zhelezy na rannikh stadiakh. Problemy sotsial'noi gigieny, zdoravookhraneniia i istorii meditsiny. 2019; 27 (3): 623–9. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-si-623-629 (in Russian).]
19. Приказ Минздрава России от 13 марта 2019 г. №124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=335817&fld=134&dst=102360,0&md=0.8525346498922532#06082238273439442> [Prikaz Minzdrava Rossii ot 13 marta 2019 g. №124n "Ob utverzhdenii poriadka provedeniia profilakticheskogo meditsinskogo osmotra i dispanserizatsii opredelennykh grupp vzoslogo naseleniia". <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=335817&fld=134&dst=102360,0&md=0.8525346498922532#06082238273439442> (in Russian).]
20. Batlle JC, Maroules CD, Latif MA, Cury RC. A five-step strategy for building an LDCT lung cancer screening program. Appl Radiol 2018; 47 (1): 12–8.
21. Copeland A, Criswell A, Clupek A et al. Effectiveness of lung cancer screening implementation in the community setting in the United States. J Oncol Pract 2019; 15 (7): e607–e615.
22. Lim RK, Kitts AB, Tremblay A. Lung Cancer Screening Effective for Reducing Cancer Deaths. Am Fam Physician 2020; 101 (2): 70–1.
23. Pedersen JH, Sørensen JB, Saghir Z et al. Implementation of lung cancer CT screening in the Nordic countries. Acta Oncol 2017; 56 (10): 1249–57. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1329592
24. Lazris A. Lung Cancer Screening: Pros and Cons. Am Fam Physician 2019; 99 (12): 740–2. <https://www.aafp.org/afp/2019/0615/p740.html>
25. Goggins M, Overbeek KA, Brand R et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. Gut 2020; 69 (1): 7–17. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319352
26. Giorgia S, Paola G, Antonio S. Letter to editor: the burden of covid-19 in neuro-oncological patients. J Neurooncol 2020. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03521-9>
27. Cancer screening and coronavirus (COVID-19). <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/coronavirus/cancer-screening>
28. <https://www.health.govt.nz/our-work/diseases-and-conditions/covid-19-novel-coronavirus/covid-19-resources-health-professionals/covid-19-cancer-and-screening-services>
29. <https://www.cancer.org/about-us/what-we-do/coronavirus-covid-19-and-cancer.html>
30. COVID-19 has put routine cancer screening for many in Ontario on hold. <https://www.the-star.com/news/canada/2020/05/05/covid-19-has-put-routine-cancer-screening-for-many-in-ontario-on-hold.html>

Информация об авторах / Information about the authors

Самородская Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ НМИЦ ТПМ. E-mail: samor2000@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9320-1503

Семенов Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зам. дир. ИКХ им. В.И. Бураковского ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». E-mail: semenov.opora@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0278-5652

Irina V. Samorodskaya – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: samor2000@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9320-1503

Vladimir Yu. Semenov – D. Sci. (Med.), Prof., Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. E-mail: semenov.opora@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0278-5652

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020

Лекция

Перспективы развития адъювантной терапии при немелкоклеточном раке легкого

К.К. Лактионов^{✉1,2}, А.М. Казаков¹, Е.В. Реутова¹, М.С. Ардзинба¹, А.Л. Арзуманян¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉lkoskos@mail.ru

Аннотация

В настоящее время стандартным подходом для немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) II–IIIА стадии, а также стадии IB при высоком риске рецидива, после полной резекции является адъювантная химиотерапия. Выигрыш в 5-летней выживаемости при применении данного подхода составляет около 5%, а риск рецидива снижается от 11 до 15% в зависимости от стадии. Тем не менее частота рецидива в течение 5 лет после операции и адъювантной химиотерапии при НМРЛ IB–IIIА стадии составляет до 70%. Данное обстоятельство требует поиска новых решений. Эффективность и профиль безопасности таргетных препаратов при метастатическом НМРЛ позволяют предположить возможность их использования в качестве адъювантной терапии при ранних стадиях заболевания. Данный подход активно изучался у пациентов с наличием мутации в гене EGFR, и наиболее перспективными оказались результаты исследования ADAURA, в котором в качестве адъювантной терапии изучалось применение осимертиниба, ингибитора тирозинкиназы EGFR III поколения. Применение адъювантной таргетной терапии у ALK-пациентов на данный момент менее изучено, ее эффективность будет определена по мере получения результатов исследований ALINA и ALCHEMIST.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, адъювантная таргетная терапия.

Для цитирования: Лактионов К.К., Казаков А.М., Реутова Е.В. и др. Перспективы развития адъювантной терапии при немелкоклеточном раке легкого. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 85–87. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200339

Lecture

Prospects for the development of adjuvant therapy for non-small cell lung cancer

Konstantin K. Laktionov^{✉1,2}, Aleksei M. Kazakov¹, Elena V. Reutova¹, Merab S. Ardzinba¹, Alla L. Arzumanyan¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉lkoskos@mail.ru

Abstract

The standard approach for stage IB and II–IIIА non-small cell lung cancer (NSCLC), associated with the high risk of relapse, after total lung resection is adjuvant chemotherapy, nowadays. The 5-year survival benefit for this approach is about 5%, and the risk of relapse reduces from 11 to 15%, depending on the stage. However, the relapse rate within 5 years after surgery and adjuvant chemotherapy in stage IB–IIIА NSCLC is up to 70%. This fact requires the search for new solutions. The efficacy and safety profile of targeted drugs in metastatic NSCLC show the possibility to use them as adjuvant therapy in the early stages of the disease. This approach was actively studied in patients with mutations in the EGFR gene, and the most promising were the results of the ADAURA trial, which had been studied the use of Osimertinib, a third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor, as adjuvant therapy. The use of adjuvant targeted therapy in ALK-positive patients is currently less studied and its efficacy will be determined as the results of the ALINA and ALCHEMIST trials are obtained.

Key words: non-small cell lung cancer, adjuvant targeted therapy.

For citation: Laktionov K.K., Kazakov A.M., Reutova E.V. et al. Prospects for the development of adjuvant therapy for non-small cell lung cancer. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 85–87. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200339

Введение

Концепция адъювантной терапии представляет собой проведение системного лечения после радикального удаления всех видимых опухолевых очагов для уменьшения риска рецидивирования и прогрессирования заболевания. На данный момент доминирующей и наиболее распространенной формой адъювантной терапии является химиотерапия. Такой метод адъювантного лечения активно используется при терапии большинства злокачественных заболеваний. Несмотря на то, что таргетная терапия показала себя в

качестве достаточно эффективной опции лечения многих заболеваний, в том числе немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), на стадии диссеминированного процесса, до сих пор в нашем арсенале не имелось зарегистрированных опций для лечения ранних стадий для большинства типов опухолей. На данный момент таргетная терапия в адъювантном режиме может применяться при таких злокачественных новообразованиях, как рак молочной железы (при экспрессии опухоли Her2/neu), гастроинтестинальные стромальные опухоли (при условии отсутствия мутации D842V и мутаций

в гене *SDHB*). Однако в настоящее время это направление активно развивается, и уже опубликованы результаты нескольких исследований ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) *EGFR* при ранних стадиях НМРЛ после радикальной резекции. Именно применению адъювантной таргетной терапии при лечении НМРЛ и будет посвящен данный обзор.

Предпосылки развития адъювантной таргетной терапии НМРЛ

В настоящее время стандартным подходом для НМРЛ II–IIIА стадии после полной резекции является адъювантная химиотерапия. Тем не менее частота рецидива в течение 5 лет после операции и адъювантной химиотерапии при НМРЛ IB–IIIА стадии составляет до 70% [1]. Успехи применения таргетной терапии в лечении распространенного НМРЛ создали предпосылки для изучения таргетных препаратов в качестве адъювантной терапии. Также, учитывая достаточно серьезные нежелательные явления, связанные с применением адъювантной полихимиотерапии, использование таргетной терапии в адъювантном режиме выглядит еще более перспективной опцией, поскольку частота и тяжесть нежелательных побочных явлений при ее применении значительно ниже [2].

Одним из первых исследований, изучавшим применение таргетной терапии в адъювантном режиме, стало исследование RADIANT [3]. В нем эрлотиниб назначали пациентам с НМРЛ IB–IIIА стадии после полной резекции опухоли в стандартной дозировке сроком 2 года. Пациенты могли получить химиотерапию в адъювантном режиме до назначения таргетной терапии по решению врача. Важно отметить, что включались пациенты с положительной экспрессией и/или амплификацией рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*). Это, вероятно, привело к отрицательным результатам исследования в общей популяции пациентов. Позднее проведен подгрупповой анализ по пациентам именно с мутацией гена *EGFR* – их доля составила всего 17% от всех включенных в исследование лиц. В этой группе достигнуто численное преимущество по 2-летней безрецидивной выживаемости – БРВ (75% в группе эрлотиниба и 54% в группе плацебо, относительный риск – $OR=0,61$; статистически незначимо, так как не достигнута первичная конечная точка исследования). Однако преимущество по общей выживаемости (ОВ) даже в группе пациентов с мутацией не показано ($OR=1,09$, 95% доверительный интервал – ДИ 0,55–2,16; статистически незначимо). Тем не менее изучение ИТК *EGFR* в адъюванте продолжено. Следующим исследованием стал протокол SELECT – это открытое исследование II фазы, в котором эрлотиниб назначали пациентам с НМРЛ I–IIIА стадии после полной резекции и адъювантной химиотерапии ($\pm$ лучевая терапия) [4]. Продолжительность лечения эрлотинибом составляла 2 года. Двухлетняя БРВ значительно выше по сравнению с историческим контролем (88% vs 76%; $p=0,0047$). Важно отметить, что 65% пациентов с рецидивом ($n=26/40$) получали эрлотиниб повторно при рецидиве заболевания и чувствительность к терапии сохранялась (медиана длительности терапии составила 13,1 мес, выживаемость без прогрессирования – ВБП при лечении рецидива не оценивалась, однако, по мнению врачей, большинство пациентов получили клинически значимую пользу от повторного применения эрлотиниба).

Еще одной работой стало исследование ADJUVANT/CTONG1104 [5]. Здесь гефитиниб сравнивали с полихимиотерапией у пациентов с НМРЛ II–IIIА стадии. Срок применения составил 2 года. Показано преимущество по БРВ (медиана 28,7 мес в группе гефитиниба и 18,0 мес в группе химиотерапии; $OR=0,60$; $p=0,0054$), однако к 3-му году наблюдения кривые сошлись. Преимущество гефитиниба по ОВ не показано ($OR=0,92$, 95% ДИ 0,62–1,36; $p=0,674$). Однако продемонстрировано, что пациенты, получавшие гефитиниб 18 мес и более, имели преимущество по ОВ по сравнению с лицами, которые получали гефитиниб менее 18 мес, что потенциально говорит в пользу большей длительности лечения ($OR=0,38$, 95% ДИ 0,22–0,66; $p<0,001$) [Wu и соавт.].

Таргетная терапия в адъювантном режиме: новые возможности

ИТК *EGFR* I и II поколения показали свое преимущество по эффективности в сравнении с платиносодержащей химиотерапией при применении у пациентов с диссеминированным НМРЛ в качестве 1-й и последующих линий терапии [6]. Чуть позже в исследовании FLAURA показано, что применение ИТК III поколения осимертиниба у *EGFRm* пациентов в 1-й линии терапии НМРЛ превзошло по эффективности ИТК I поколения [7]. Данный эффект связан с тем, что осимертиниб необратимо связывается через ковалентную связь аминокислоты C797 с мутантными формами *EGFR*, включая мутацию T790M [8].

Все эти факторы, а также результаты исследований ИТК *EGFR* I поколения в адъювантном режиме, о которых сказано выше, стали предпосылкой для изучения осимертиниба в этом показании у пациентов после радикально прооперированного НМРЛ IB–IIIА стадий в рамках протокола ADAURA.

ADAURA – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, включавшее пациентов из США, Европы, России, Кореи, Китая и Австралии. Всего в исследовании приняли участие 682 пациента с НМРЛ IB–IIIА стадии, получавшие и не получавшие адъювантную химиотерапию, у которых подтверждено наличие мутации в гене *EGFR* (ex19 del или L858R). Пациенты стратифицированы в зависимости от стадии заболевания (IB, II или IIIА согласно 7-му изданию классификации TNM), типа мутации (ex19 del или L858R) и расы (азиатская или неазиатская) [9].

Распределение по стадиям, полу и мутациям следующее: 31% – IB стадия, 69% – II/IIIА стадии (35/34%); 72% – женщины; у 56% обнаружена мутация ex19 del, а у 44% – L858R. Пациенты случайным образом распределены (1:1) в группы лечения осимертинибом в дозировке 80 мг/сут или плацебо и получали лечение в течение 3 лет или до рецидива заболевания. Основной конечной точкой является БРВ у пациентов с II–IIIА стадиями, вторичными конечными точками – БРВ в общей популяции, 2-, 3-, 5-летняя БРВ, ОВ, а также безопасность и переносимость.

Продemonстрировано, что осимертиниб снижает риск рецидива или смерти на 83% ($p<0,0001$) у пациентов с НМРЛ II–IIIА стадии при наличии мутации в гене *EGFR* (показатель БРВ в этой группе пациентов стал первичной конечной точкой исследования). Двухлетняя БРВ в данной группе составила 90% при применении осимертиниба и 44% при применении плацебо. В общей популяции (у пациентов с НМРЛ IB–IIIА стадиями) снижение риска рецидива или смерти составило 79% ($p<0,0001$). Двухлетняя БРВ – 89% в группе осимертиниба и 53% в группе плацебо. Медиана БРВ для пациентов с НМРЛ II–IIIА стадии не достигнута в группе осимертиниба, а в группе плацебо составила 20,4 мес. Также и для общей популяции пациентов с НМРЛ IB–IIIА стадиями – медиана не достигнута в группе осимертиниба и 28,1 мес в группе плацебо. Преимущество осимертиниба по БРВ наблюдалось во всех клинически значимых подгруппах: независимо от стадии заболевания, типа мутации и, что важно, предшествующей адъювантной химиотерапии. Данные по ОВ были незрелыми (4%): 29/682 события (осимертиниб – $n=9$, плацебо – $n=20$). У пациентов с НМРЛ II–IIIА стадии 2-летняя ОВ составила 100% в группе осимертиниба и 93% в группе плацебо ($OR=0,40$; зрелость данных – 5%). Переносимость осимертиниба была хорошей, профиль безопасности не отличался от ранее представленных данных. При медиане длительности терапии осимертинибом 22 мес (на момент проведения анализа) частота отмены терапии составила 11%. [9].

Перспективы

Очевидно, что таргетная терапия в адъювантном режиме – активно изучаемый и претворяемый в жизнь вариант лечения пациентов с НМРЛ. В будущем, как и в большинстве случаев, данное направление станет все больше развиваться в сторону персонализированной медицины, основываясь на большем спектре анализируемых мутаций и предлагая варианты терапии, наиболее эффективные в конкретном случае. По мере все большего внедрения адъювантной таргетной терапии в клиническую практику станет актуальным

вопрос о расширении спектра мутаций, на которые будет тестироваться удаленная опухолевая ткань. Это касается в первую очередь пула так называемых редких мутаций гена *EGFR* (около 10% от всех мутаций в данном гене), таких как G719X, L861Q и S768I и др. [10]. В ряде исследований (LUX-Lung 2, 3 и 6) показана эффективность ИТК II поколения афатиниба при лечении пациентов с распространенным НМРЛ, наличием описанных редких мутаций в гене *EGFR*. Частота общего ответа варьировала от 56% (L861Q) до 100% (S768I), ВВП составила от 8,2, 13,8 и 14,7 мес при мутациях L861Q, G719X и S768I соответственно, ОВ достигала 26,9 мес [11]. Эти данные представляют особый интерес в свете эффективности осимертиниба при аналогичных мутациях: частота общего ответа 50%, ВВП – 8,2 мес, медиана ОВ – 11,2 мес [12]. Сравнивая эти данные, можно прийти к выводу, что эффективность осимертиниба и афатиниба при редких мутациях *EGFR* сопоставима. Конечно, описанные результаты относятся к применению в качестве 1-й линии лечения НМРЛ, однако результаты вполне могут быть аналогичными и при применении данных препаратов в адъювантном режиме у пациентов с редкими мутациями. В перспективе выявление не только частых, но и редких мутаций у радикально прооперированных пациентов может позволить назначать им эффективное лекарство в адъювантном режиме.

Помимо внедрения адъювантной таргетной терапии у *EGFR*-пациентов данное направление не осталось без внимания и у ALK-позитивной группы больных. ALINA – рандомизированное многоцентровое исследование III фазы, посвященное сравнению эффективности алектиниба в адъювантном режиме и стандартного платинового дублета у пациентов с радикально прооперированным ALK-позитивным НМРЛ IB–IIIA стадий. В исследование планируется включить 255 человек, которые будут рандомизированы 1:1 для получения

алектиниба в стандартных дозах в течение 24 мес и 4 курсов платинового дублета в стандартных дозировках. Факторами стратификации выступят стадия заболевания и расовая принадлежность (азиат – неазиат). Первичная конечная точка исследования – БРВ, вторичные – ОВ, токсичность, безопасность. Результаты планируется получить к 2023 г. [13]. Еще одним исследованием, призванным ответить на вопрос об эффективности применения ингибиторов ALK в адъювантном режиме, является ALCHEMIST. Оно имеет дизайн, отличный от ALINA, в нем все радикально прооперированные ALK-позитивные пациенты (IB–IIIA стадия) получают стандартную адъювантную химиотерапию и/или лучевую терапию (по показаниям). После адъювантного лечения будет осуществляться разделение на 2 рукава: получение кризотиниба в стандартной дозе в течение 24 мес или наблюдение. Первичная конечная точка – БРВ, вторичные – ОВ, токсичность, безопасность [14].

Заключение

Адъювантная таргетная терапия НМРЛ показывает себя перспективной опцией лечения. Наиболее изучено ее применение у пациентов с мутацией в гене *EGFR*. Исследование ADAURA продемонстрировало высокую эффективность данного подхода. Что же касается адъювантной терапии у ALK-пациентов, данные о ее эффективности будут получены по мере публикации результатов проспективных исследований (ALINA, ALCHEMIST и др.). В целом же адъювантная таргетная терапия при НМРЛ является активно развивающимся направлением, которое, вероятно, очень скоро займет свое место в реальной клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26 (21): 3552–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9030
2. Ye T, Chen H. Adjuvant targeted therapy for resected NSCLC: to be or not to be? *J Thorac Dis* 2018; 10 (Suppl. 26): S3297–S3299. DOI: 10.21037/jtd.2018.07.111
3. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33 (34): 4007–14. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.8918
4. Pennell NA, Neal JW, Chaff JE et al. SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients With Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37 (2): 97–104. DOI: 10.1200/JCO.18.00131
5. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM et al.; ADJUVANT investigators. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19 (1): 139–48. DOI: 10.1016/S1470-2045 (17)30729-5
6. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12 (8): 735–42.
7. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *January 2, 2020. N Engl J Med* 2020; 382: 41–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662
8. Zhang H. Osimertinib making a breakthrough in lung cancer targeted therapy. *Oncol Targets Ther* 2016; 9: 5489–93. DOI: 10.2147/OTT.S114722
9. Herbst RS, Tsuboi M, John T. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage-IB–IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. *J Clin Oncol* 2020; 38.
10. Tianli Zhang, Bing Wan, Yuan Zhao, et al. Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment. *Transl Lung Cancer Res* 2019; 8 (3): 302–16. DOI: 10.21037/tlcr.2019.04.12
11. Yang JC-H, Sequist LV, Geater SL et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 2015; 16 (7): 830–8. DOI: 10.1016/S1470-2045 (15)00026-1
12. Jang Ho Cho, Sung Hee Lim, Ho Jung An et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol* 2020; 38 (5): 488–95. DOI: 10.1200/JCO.19.00931
13. Solomon BJ, Ahn JS, Barlesi F et al. ALINA: A phase III study of alectinib versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2019; 37. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS8569 *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15, suppl Tabbò F, Novello S. Expanding anaplastic lymphoma kinase therapeutic indication to early stage non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2019; 8 (Suppl. 3): S290–S297. DOI: 10.21037/tlcr.2019.07.07

Информация об авторах / Information about the authors

Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ОУ «РНПМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: lkoskos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4469-502X

Казakov Алексей Михайлович – аспирант отд-ния лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: kazakovich873@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9534-2729

Реутова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: info@ronc.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: merabii@mail.ru

Арзуманян Алла Леонидовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: info@ronc.ru

Konstantin K. Laktionov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: lkoskos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4469-502X

Aleksei M. Kazakov – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kazakovich873@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9534-2729

Elena V. Reutova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: info@ronc.ru

Merab S. Ardzinba – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: merabii@mail.ru

Alla L. Arzumanyan – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: info@ronc.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020

Оригинальная статья

Молекулярно-генетический портрет немелкоклеточного рака легких в Тамбовской области: региональный опыт

Н.А. Огнерубов^{1,2}, В.Д. Сычев², Н.А. Козлова², В.Л. Чанг²¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;²ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия✉ ognerubov_n.a@mail.ru**Аннотация**

Рак легкого является наиболее распространенным злокачественным новообразованием и основной причиной смертей во всем мире. Немелкоклеточный рак – самый частый гистологический вариант, на долю которого приходится 80–90%. Идентификация профиля мутаций генов при немелкоклеточном раке позволяет составить молекулярный портрет, который играет решающую роль для назначения таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы.

Цель. Изучить частоту и спектр активирующих мутаций при немелкоклеточном раке легких в Тамбовской области.

Методы. Исследовали наличие мутаций и их профиль в основных генах-драйверах: EGFR, ALK, BRAF, ROS1 и PDL-1 на парафинных срезах операционного и биопсийного материала у 238 больных с помощью полимеразной цепной реакции и иммуногистохимии. Возраст больных колебался от 28 до 82 лет, медиана равна 60,3 года.

Результаты. Аденокарцинома выявлена у 80,3% больных, а плоскоклеточный вариант – в 19,7% наблюдений. Частота активирующих мутаций в генах-драйверах при немелкоклеточном раке легких составила 29%, что превышает частоту в европейской популяции пациентов. Получено достоверное преобладание их у женщин (63,6%) относительно мужчин (36,4%). Частота мутаций с возрастом увеличивается. При этом чаще всего наблюдались мутации в гене EGFR – 22,3%. Этот показатель несколько выше по сравнению с европейской популяцией больных. Отмечено достоверное преобладание его у женщин. Наибольшая частота мутаций фиксировалась в возрасте 65–70 лет (24%). Делеция в 19-м экзоне и однонуклеотидная замена L858R в 21-м экзоне отмечалась в 54,5 и 45,5% соответственно. У мужчин чаще обнаруживалась мутация в 19-м экзоне, в то же время у женщин мутации в 19 и 21-м экзонах наблюдались практически с одинаковой частотой. Максимальная частота мутаций (77,7%) в гене EGFR выявлена при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах. Перестройка в гене ALK обнаружена у 14,6% пациентов, что несколько превышает европейский уровень.

Экспрессия PDL-1 констатируется у 40% больных мужского пола.

Заключение. Полученные результаты исследования позволили выявить некоторые региональные особенности профиля активирующих мутаций при немелкоклеточном раке легких. Эти данные необходимо учитывать при планировании и проведении таргетной терапии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легких, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, PDL-1, активирующие мутации, частота.

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Сычев В.Д., Козлова Н.А., Чанг В.Л. Молекулярно-генетический портрет немелкоклеточного рака легких в Тамбовской области: региональный опыт. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 88–93.

DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200393

Original Article

Molecular genetic portrait of non-small cell lung cancer in Tambov region: regional experience

Nikolai A. Ognerubov^{1,2}, Vitalii D. Sychev², Natalia A. Kozlova², Viktor L. Chang²¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;²Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia✉ ognerubov_n.a@mail.ru**Abstract**

Lung cancer is the most common advanced malignancy and the leading cause of death worldwide. Non-small cell cancer is the most frequent histological type accounting for 80–90%. The identification of gene mutation profile of non-small cell cancer allows to make a molecular portrait, which plays the crucial role in choosing the targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors.

The aim is to study the frequency and spectrum of activating mutations in non-small cell lung cancer in Tambov region.

The study of the presence of mutations and the main driver gene mutation profile: EGFR, ALK, BRAF, ROS1 and PDL-1 using sections of paraffin-embedded after the surgery and biopsy in 238 patients with the help of polymerase chain reaction and immunohistochemistry. The age of patients ranged from 28 years to 82 years, with a mean age of 60.3 years.

Results. Adenocarcinoma was detected in 80.3% of patients, and squamous cell variant – in 19.7% of cases. The frequency of the driver gene activating mutations in non-small cell lung cancer was 29%, this index exceeded the frequency in the European population. Statistically significant predominance of female (63.6%) vs male (36.4%) was achieved. The mutation frequency increases with age. In this case, EGFR mutations were observed more often – 22.3%. This index was slightly higher than in the European population. Statisti-

cally significant predominance of female was achieved. The highest frequency of mutations was demonstrated in patients 65–70 years of age (24%). The deletion of exon 19 and single-nucleotide replacement L858R of exon 21 were observed in 54.5% and 45.5% of cases, respectively. The mutation of exon 19 was more often detected in male, at the same time the mutations of exons 19 and 21 in female were detected in almost the same frequency. Maximum frequency mutation rate (77.7%) in the EGFR gene was detected free from metastases to the regional lymph nodes. ALK mutations were found in 14.6% of patients, this index was slightly higher than the European level.

PDL-1 expression is found in 40% male patients.

Conclusion. The results of the study revealed some features of the profile of activating mutations in non-small cell lung cancer in the region. This data should be taken into account on planning and applying targeted therapy.

Key words: non-small cell lung cancer, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, PDL-1, activating mutations, frequency.

For citation: Ognerubov N.A., Sychev V.D., Kozlova N.A., Chang V.L. Molecular genetic portrait of non-small cell lung cancer in Tambov region: regional experience. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 88–93. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200393

Введение

Рак легких является наиболее распространенным злокачественным новообразованием в мире, составляя 11,6% от общего числа всех случаев, и основной причиной смерти – 18,4% [1].

Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) составляет 80–90% первичного рака легких, причем у большинства больных на момент постановки диагноза имеется распространенный или метастатический опухолевый процесс. При этом аденокарцинома является наиболее частым гистологическим вариантом – 45–50% [2].

За последние десятилетия достижения в области молекулярно-генетических исследований позволили получить новые знания в области онкогенеза, диагностики и лечения рака легких, особенно при распространенном опухолевом процессе и немелкоклеточном варианте [3].

Открытие активирующих мутаций в гене EGFR позволило проводить персонализированное лечение ингибиторами тирозинкиназы [4].

Активирующие мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста встречаются у 10–20% пациентов европеоидной расы и практически у 50% больных в Азии [5, 6].

Однако наблюдаются существенные территориальные, расовые и половые различия в его распространенности. Так, активирующие мутации при аденокарциноме в среднем наблюдались в 15% случаев в Европе, а в Азиатско-Тихоокеанском регионе – почти у 50% больных. Минимальные показатели мутаций гена EGFR выявлены в Австрии и Финляндии, составляя 7 и 10% соответственно. Максимальные показатели частоты встречаемости мутаций получены у пациентов на Тайване и во Вьетнаме, составляя 57 и 64% соответственно [7].

Выявлены также и половые различия. Во всех регионах частота мутаций EGFR у пациентов с аденокарциномой выше у женщин по сравнению с мужчинами – в Европе 22% против 9%, в Азиатско-Тихоокеанском регионе – 60% против 37%, в Африке – 48% против 8%, в Северной Америке – 28% против 19% [7].

Исключение составляет Бангладеш, где частота мутаций, наоборот, выше у мужчин, чем у женщин – 26 и 14% соответственно [7].

H. Yin и соавт. (2017 г.) при НМРЛ обнаружили экспрессию рецептора запрограммированной смерти PD-1 в 63,6% случаев. Ими изучена взаимосвязь с мутациями в гене EGFR, при этом показано наличие зависимости от мутационной нагрузки рецептора эпидермального фактора роста [8].

Anh-Thu Huynh Dang и соавт. (2020 г.) изучили профиль активирующих мутаций у 350 вьетнамских пациентов с НМРЛ. Они показали, что у вьетнамских больных наиболее часто наблюдались мутации в EGFR – 35,4% и KRAS – 22,6% и значительно меньше транслокация ALK – 6,6%, ROS1 – 3,1% и BRAF – 2,3%. Эти данные несколько выше распространенности в когорте европеоидной расы и меньше относительно восточноазиатской [9].

В Тунисе активирующие мутации EGFR обнаружены у 11,5% пациентов с аденокарциномой легких, а положительная экспрессия ALK выявлена в 9,1% случаев [10].

Tze-Kiong Eg и соавт. (2015 г.) при изучении парафиновых образцов опухолей 249 больных с аденокарциномой легких в популяции Южного Тайваня выявили мутации в гене EGFR в 63% случаев. При этом большинство мутаций локализовались в 19 и 21-м экзонах [11].

Вопрос о распределении генетических мутаций при НМРЛ изучены в Турции Neslihan EzHelik и соавт. (2019 г.). С этой целью проведено проспективное перекрестное наблюдательное исследование с участием большого количества центров. В исследование включены 703 пациента в 25 разных центрах. Преобладали мужчины. Медиана возраста составила 63,3 года. Среди мутаций на долю EGFR приходилось 69,9%, ALK – 26,3%, ROS1 – 1,6% и PDL-1 – 2,2%, причем отмечалось их преобладание у женщин и при аденокарциноме. Различий мутаций по возрасту, клинической стадии и местам проживания не получено [12].

Цель – изучить частоту и спектр активирующих мутаций при НМРЛ в Тамбовской области.

Материалы и методы

Исследование проведено у 238 больных с НМРЛ I–IV стадии, получавших комплексное лечение в ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер» в период с 2014 по март 2020 г. в возрасте 28–82 лет, медиана возраста составила 60,3 года.

Мутации в генах EGFR, ALK, ROS1, BRAF оценивали в гистологических образцах опухолевой ткани, полученной при биопсии и интраоперационно на парафиновых блоках, с помощью полимеразной цепной реакции. Экспрессию лиганда программируемой смерти PDL-1 в опухоли определяли иммуногистохимически.

Статистический анализ материала выполняли с помощью программного пакета Statistica 12.

Результаты и обсуждение

Исследование проведено у 238 больных НМРЛ I–IV стадии. Из общего числа обследованных, максимальное количество больных приходилось на возрастную группу 55–60 лет, составляя 32% (табл. 1).

Доля мужчин в исследовании составила 159/66,8%, женщин – 79/33,2%. Медиана возраста у мужчин равна 59,8 года (от 33 до 78 лет), женщин – 61,0 год (от 28 до 82 лет). Распределение по возрасту и полу в целом соответствует популяции больных НМРЛ, по данным литературы.

У большинства пациентов – 191/80,3% опухоль имела железистую дифференцировку, а у 47/19,7% – плоскоклеточный рак (рис. 1).

Известно, что идентификация профиля мутации генов при НМРЛ имеет решающее значение при назначении таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы. Согласно литературным данным до 60% аденокарцином и

Таблица 1. Распределение больных по возрасту (n=238)
Table 1. Distribution of patients according to age (n=238)

Возраст, лет	До 30	30–35	35–40	40–45	45–50	50–55	55–60	60–65	65–70	70–75	75–80	Более 80
%	1	1	1	7	4	13	32	21	16	2	2	1

Рис. 1. Варианты гистологического строения НМРЛ (n=238), %.
Fig. 1. The types of histological structure of non-small cell lung cancer – NSCLC (n=238), %.

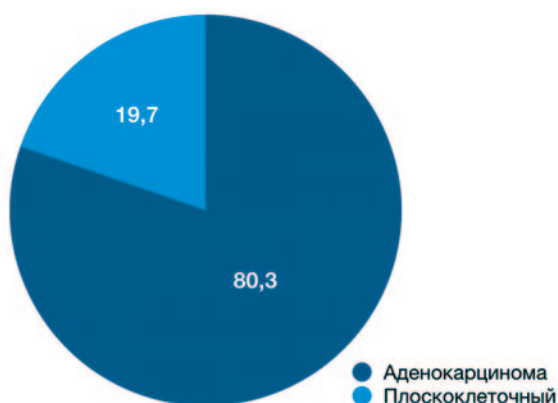


Рис. 2. Частота мутаций при НМРЛ в зависимости от пола (%).
Fig. 2. Frequency of mutations in NSCLC depending on gender (%).

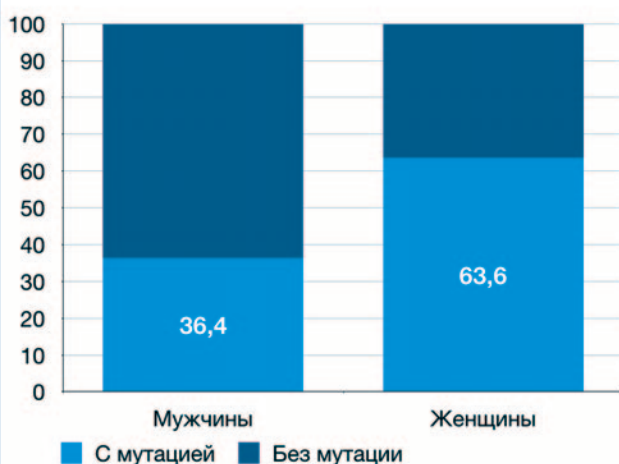


Рис. 3. Частота активирующих мутаций генов при НМРЛ в Тамбовской области (%).
Fig. 3. Frequency of activating mutations in NSCLC in Tambov region (%).

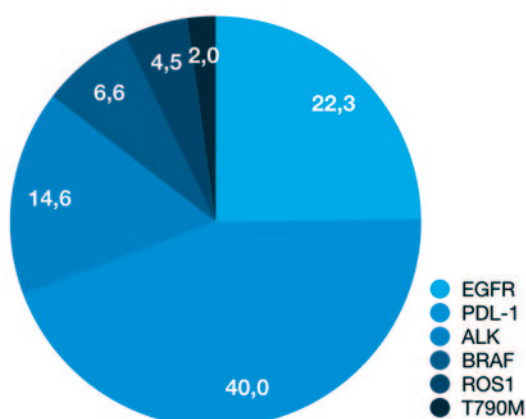


Таблица 2. Молекулярный портрет НМРЛ в Тамбовской области (2014–2020 гг.).
Table 2. Molecular portrait of NSCLC in Tambov region (2014–2020).

Мутация	EGFR		ALK		ROS-1		PDL-1		BRAF		c-MET		ROS1+ALK		T790M	
Абс., %	33	22,3	15	14,6	3	4,5	14	40	2	6,6	1	-	1	-	3	2
Пол	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Абс.	7	26	10	5	1	2	14	-	-	2	-	1	-	1	-	3

50–80% плоскоклеточного рака легких имеют драйверные мутации.

Проведенный нами анализ частоты мутаций позволил установить следующее. Всего мутаций выявлено у 69 пациентов, что составило 29%. Этот показатель превышает таковой у когорты пациентов европеоидной расы.

Гендерный статус выявил наличие мутаций у 35/63,6% женщин и 20/36,4% мужчин. Соотношение между ними составило 1,7 в пользу лиц женского пола. Для оценки связи между полом пациентов и частотой мутаций использовали критерий χ^2 . Обнаружено, что частота встречаемости различных мутаций у женщин достоверно превосходит таковую у мужчин ($p=0,001$); рис. 2.

У пациентов с наличием какой-либо мутации медиана возраста составила 63 года, в то время как у больных при ее отсутствии медиана равна 60 лет, различия статистически недостоверны.

Данные литературы относительно частоты встречаемости мутационной нагрузки и характера мутаций при НМРЛ носят весьма разнообразный характер.

Так, Neslihan EzHelik и соавт. (2019 г.) приводят результаты проспективного наблюдательного исследования по региональному распределению генетических мутаций в Турции. При этом частота мутаций у пациентов с НМРЛ составила 18,9%. Мутации в гене EGFR выявлены в 69,9%, ALK – у 26,3%, ROS1 у 1,6% пациентов, а PDL-1 только в 2,2%. У женщин частота мутаций выше [12].

В настоящее время практическое значение в соответствии с международными и отечественными рекомендациями имеют мутации в генах EGFR, ALK, ROS1, BRAF и PDL-1.

Согласно полученным данным профиль мутаций генов при НМРЛ, выявленных при исследовании, представлен в табл. 2 и на рис. 3.

Среди них самые частые мутации наблюдались в гене EGFR, составляя 33/22,3%. Возраст пациентов колебался от 44 до 80 лет, медиана – 66 лет. При этом оказалось, что максимальная мутационная нагрузка констатирована в возрастном периоде 65–70 лет, составляя 24%, а минимальная – до 45 лет, 6% (табл. 3).

Сравнительный анализ по полу у пациентов с мутациями в гене EGFR позволил выявить наличие его у 26/78,8% женщин и только лишь в 7/21,2% случаев у мужчин. Различия между ними статистически значимые ($p<0,001$); рис. 4. Медиана возраста у мужчин и женщин составила 65 и 66,5 года соответственно.

Спектр драйверных мутаций в гене EGFR представлен делецией в 19-м экзоне и однонуклеотидной заменой L858R в 21-м экзоне и сопоставим с опубликованными в литературе данными. Рамочная делеция в 19-м экзоне выявлена в 18/54,5% случаев, а точечная однонуклеотидная замена L858R в 21-м экзоне – в 15/45,5% наблюдений, т.е. несколько ниже, однако различия между ними недостоверны.

При оценке профиля мутаций EGFR в зависимости от пола получены данные о том, что у мужчин чаще возникает делеция в 19-м экзоне, чем замена L858R, а у женщин практически в равной степени встречаются мутации в 19 и 21-м экзонах (табл. 4).

Сказанное наглядно представлено на рис. 5.

Средний возраст женщин с мутацией L858R недостоверно выше относительно женщин с делецией в 19-м экзоне, составляя 69,5 и 60,7 года соответственно ($p=0,258$). При анализе спектра мутаций генов EGFR в зависимости от возраста у обоих полов установлено, что мутация в 21-м экзоне с заменой лицина на аргинин L858R чаще всего наблюдалась в возрасте 60–75 лет, медиана при этом равна 66,5 года. В то же время делеция в 19-м экзоне выявлялась у более молодых лиц – 55–65 лет (медиана 57 лет). Однако различия между ними недостоверны ($p=0,826$); рис. 6.

Таблица 3. Распределение больных с мутациями в гене EGFR по возрасту (n=33)
Table 3. Distribution of patients with EGFR mutations depending on age (n=33)

Возраст, лет	40–45	45–50	50–55	55–60	60–65	65–70	70–75	75–80
%	6	0	9	18	15	24	12	15

Таблица 4. Спектр активирующих мутаций в гене EGFR в зависимости от пола (%)
Table 4. The spectrum of activating EGFR gene mutations depending on gender (%).

Тип мутации	Число больных		Всего
	муж.	жен.	
Делеция в 19-м экзоне	27,8	72,2	54,5
Замена L858R в 21-м экзоне	13,3	86,7	45,5

Рис. 4. Частота мутаций гена EGFR в зависимости от пола (%).
Fig. 4. Frequency of EGFR mutations depending on gender (%).

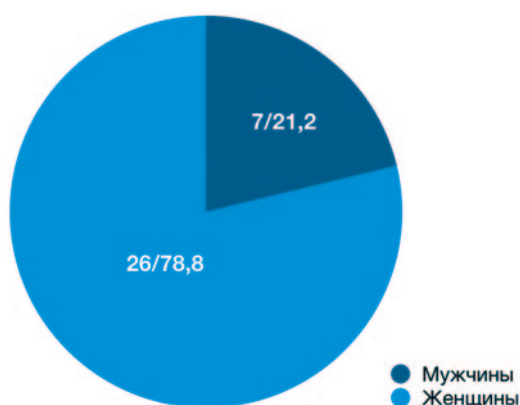
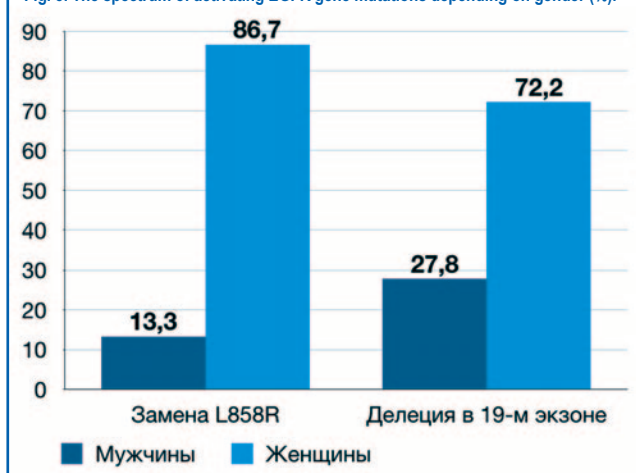


Рис. 5. Спектр активирующих мутаций в гене EGFR в зависимости от пола (%).
Fig. 5. The spectrum of activating EGFR gene mutations depending on gender (%).



Экспрессия в опухоли лиганда рецептора программируемой смерти PDL-1 определяли иммуногистохимическим методом. Она выявлена в 14/40% случаях и только у мужчин. Уровень экспрессии PDL-1 на парафиновых блоках колебался от 2 до 100%. Величина экспрессии его до 50%, наблюдалась у 38,5% пациентов, а более 50% – у 61,5% больных.

При анализе группы с PDL-1-положительной экспрессией достоверной зависимости между его уровнем и возрастом не выявлено. Имеется лишь тенденция к увеличению уровня его экспрессии по мере увеличения возраста при отсутствии достоверных различий ($p=0,87$).

Максимальный пик (31%) частоты выявления PDL-1 в опухоли наблюдается в возрасте 65–70 лет (рис. 7).

Транслокация гена ALK (киназа анапластической лимфомы) при НМРЛ присутствует в 3–7% опухолей. Мутации гена

Рис. 6. Профиль мутаций гена EGFR в зависимости от возраста.
Fig. 6. The profile of EGFR gene mutations depending on age.

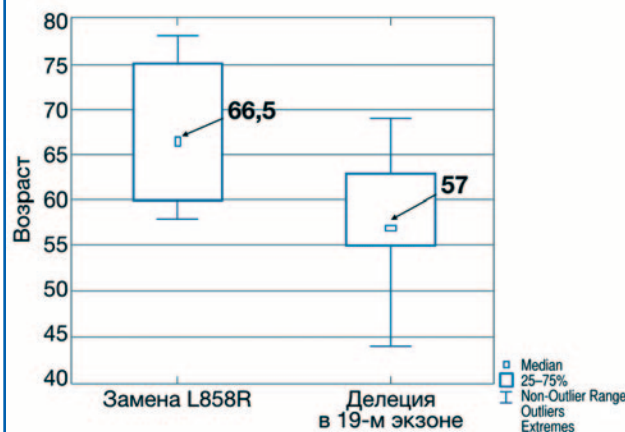
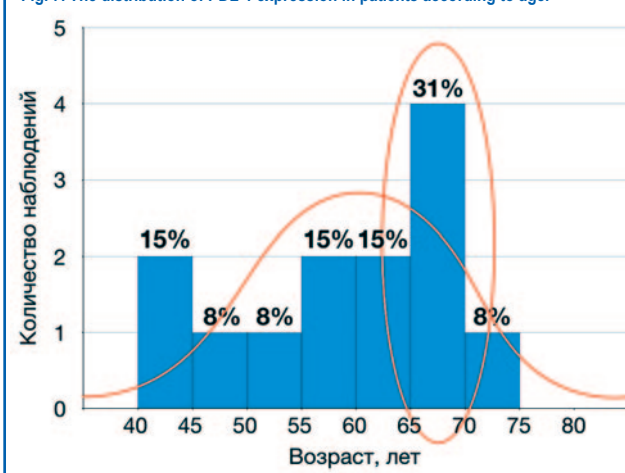


Рис. 7. Распределение больных с экспрессией PDL-1 по возрасту.
Fig. 7. The distribution of PDL-1 expression in patients according to age.



ALK также являются основанием для назначения таргетной терапии. ALK-положительные опухоли выявлены у 15 пациентов из 103 с НМРЛ, что составило 14,6%. При этом среди них на долю мужчин приходилось подавляющее большинство – 10/66,7%, а женщин – 5/33,3%. Подгрупповой анализ по возрасту позволил выявить преобладание лиц моложе 61 года, что составило 53,3%. В 2/13,3% случаях ALK статус был положительным при плоскоклеточном раке и в 13/86,7% – при аденокарциноме.

Данные литературы свидетельствуют о более низкой частоте встречаемости драйверных мутаций в этом гене – 5,5–10% [10, 13].

Полученные данные свидетельствуют о более высокой частоте генетических перестроек в гене ALK у мужчин и лиц моложе 61 года и несколько превышают европейский уровень (см. табл. 1).

Опухоли, которые, несмотря на наличие активирующих мутаций в гене EGFR, могут не реагировать на применение ингибиторов тирозинкиназы, это так называемая первичная резистентность de novo, которая встречается в 1–3% случаев. Один из механизмов ее развития – это возникновение точечных мутаций в экзоне 20 гена EGFR [14].

Интересно, что S. Maheswaran и соавт. (2008 г.) обнаружили низкие уровни T790M в образцах опухоли при первоначальном лечении у 10 из 26 пациентов. Применение инги-

биторов тирозинкиназы позволило получить у них определенный эффект с более короткой выживаемостью по сравнению с больными без применения ингибиторов тирозинкиназы. Эти данные свидетельствуют о необходимости определения мутации T790M до начала лечения как маркера неэффективности таргетной терапии [15].

Эффективность применения ингибиторов тирозинкиназы ограничено во времени из-за развития устойчивости в процессе лечения – приобретенная резистентность. В настоящее время установлено, что она появляется посредством приобретения мутации в экзоне 20 гена EGFR, кодирующего T790M. Данная мутация обнаруживается примерно в 50% случаев [16, 17].

По данным Anh-Thu Huynh Dang и соавт. (2020) мутации T790M обеспечивают резистентность к проводимой терапии ингибиторами тирозинкиназы, составляя 12,9% [9].

Второй механизм резистентности, который встречается в 5–20% случаев, включает в себя усиление с-MET пути [18, 19].

Мы выявили мутацию T790M одновременно с делецией в 19-м экзоне гена EGFR у 2 пациенток 68 и 54 лет с аденокарциномой, не получавших таргетную терапию. У 3-й больной 60 лет с наличием мутации L858R в 21-м экзоне через 8 мес после таргетной терапии выявлена прогрессия опухолевого процесса. При повторном исследовании в плазме крови у нее обнаружена мутация в 20-м экзоне гена EGFR, кодирующего T790M.

Мутации в гене ROS1 обнаруживаются в 1–2% случаев при НМРЛ. Между генами ROS1 и ALK приблизительно в 1/2 случаев наблюдается гомология последовательностей [20].

Согласно полученным данным транслокации в гене ROS1 выявлены у 4,5% пациенток с аденокарциномой. Эти данные превышают частоту встречаемости мутаций у лиц европейской расы. В одном случае мы наблюдали пациентку 48 лет, у которой выявлены одновременно транслокации в генах ROS1 и ALK – ко-мутация.

Мутации в гене BRAF при НМРЛ встречаются менее чем в 5% случаев. При этом около 1/2 из них имеют специфическую мутацию V600E. В случае их наличия применяют комбинацию ингибиторов BRAF и MEK сигнальных путей. Мы обнаружили BRAF мутации у 2 (6,6%) пациентов из 30 исследованных (см. табл. 2).

Амплификация фактора мезенхимально-эпителиального перехода MET выявляется при аденокарциноме легких около 5% [13]. Мутация с-MET выявлена нами у одной пациентки 62 лет с аденокарциномой.

Полученные региональные данные по идентификации профиля мутационных генов при НМРЛ в Тамбовской области сопоставимы с опубликованными в литературе данными. Тем не менее выявлены определенные особенности молекулярного портрета как по частоте, так и по его структуре, которые в недалеком будущем составят основу персонализированной медицины при лечении пациентов с НМРЛ.

Заключение

Определение молекулярного портрета в генах-драйверах EGFR, ALK, ROS1, BRAF, PDL-1 при НМРЛ является неотъемлемой диагностической опцией на догоспитальном этапе. Такой подход обеспечивает персонализированное лечение больных, тем самым увеличивает общую и безрецидивную продолжительность жизни, а при развитии резистентности – выяснение молекулярной причины с последующей коррекцией терапии.

Проведенное исследование по изучению молекулярного портрета НМРЛ в Тамбовской области позволило выявить некоторые региональные особенности. Так, частота активирующих мутаций составила 29%, что почти в 2 раза превышает аналогичный показатель в европейской популяции пациентов. Частота мутаций достоверно выше у женщин относительно мужчин.

Чаще всего мутации фиксируются в гене EGFR, составляя 22,3% случаев. Наибольшее количество (24%) наблюдается в возрасте 65–70 лет. При этом делеция в 19-м экзоне и однонуклеотидная замена L858R в 21-м экзоне встречаются в подавляющем большинстве случаев, составляя 54,5 и 45,5% соответственно. Мутации в 21-м экзоне возникают чаще у больных в возрасте 60–75 лет, а делеция в 19-м экзоне у более молодых лиц – 55–65 лет. Максимальная мутационная нагрузка в гене EGFR и экспрессия PDL-1 наблюдается в возрасте 65–70 лет.

Частота транслокации в гене ALK выявлена в 14,6% случаев, что несколько превышает европейский уровень пациентов. Экспрессия PDL-1 в опухоли наблюдается в 40% у мужчин.

Полученные данные представляют ценную информацию для планирования и выработки персонализированной тактики лечения в регионе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013; 31 (8): 1039–49. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3753
- Bryan A, Chan, Brett GM. Hughes Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4 (1): 36–54. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01
- Lara-Mejia L, Sánchez-Reyes R, Avilés-Salas A, Arrieta-Rodríguez O. A Patient With Newly Diagnosed, Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology (Williston Park)* 2020; 34 (1): 21–7. PMID: 32645202.
- Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7 (48): 78985–93. DOI: 10.18632/oncotarget.12587
- Shi Y et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol* 2014; 9 (2): 154–62.
- Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res* 2015; 5 (9): 2892–911. PMID: PMC4633915.
- Yin H, Liao CG, Wang YQ et al. The expression of programmed death receptor 1 in non-small cell lung cancer and its clinicopathological features and prognosis showed a connection with epidermal growth factor receptor gene mutations. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2017; 39 (6): 419–23. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.06.004
- Anh-Thu Huynh Dang, Vu-Uyen Tran, Thanh-Truong Tran et al. Actionable Mutation Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer patients from Vietnamese population. *Scientific Reports* 2020; 10: 2707. DOI: 10.1038/s41598-020-59744-3
- Arfaoui A, Touni A, Blei R et al. Rammeh Romania Assessment of EGFR mutation status in Tunisian patients with pulmonary adenocarcinoma. *Translat Med* 2018; 66: 65–70. DOI: 10.1016/j.retram.2018.02.004
- Tze-Kiong Er, Chin-Wen Lin, Ta-Chih Liu et al. Increase EGFR Mutations Detection Rate in Lung Adenocarcinoma by Real-Time PCR Screening Followed by Direct Sequencing. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2015; 23 (5): 343–8. DOI: 10.1097/PDM.0000000000000037
- Neslihan Özpelik, Nimet Aksel, Yılmaz Bülbül. Regional distribution of genetic mutation in lung cancer in Turkey (REDIGMA). *Tuberk Toraks* 2019; 67 (3): 197–204. DOI: 10.5578/rt.68707
- Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561–6. DOI: 10.1038/nature05945
- Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 169–81.
- Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, Ullus L. Detection of mutations in EGFR in circulating lung cancer cells. *N Engl J Med* 2008; 359: 1–12.
- Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2240–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2246
- Sun JM, Ahn MJ, Choi YL et al. Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2013; 82: 294–8. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.08.023
- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002003

19. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1169–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2277
20. Ou SH, Tan J, Yen Y et al. ROS1 as a 'druggable' receptor tyrosine kinase: lessons learned from inhibiting the ALK pathway. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 447–56. DOI: 10.1586/era.12.17

Информация об авторах / Information about the authors

Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед наук, проф., зав. каф. онкологии с лучевой диагностикой и терапией медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.П. Державина», зам. глав. врача ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ.
E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Сычев Виталий Дмитриевич – онколог, ГБУЗ ТООКД. ORCID: 0000-0002-9498-3719

Козлова Наталья Александровна – врач-онколог, ГБУЗ ТООКД

Чанг Виктор Луисович – врач-онколог, ГБУЗ ТООКД. ORCID: 0000-0003-4799-2687

Nikolai A. Ognerubov – D. Sci (Med.), Prof., Derzhavin Tambov State University, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Vitalii D. Sychev – oncologist. Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. ORCID: 0000-0002-9498-3719

Natalia A. Kozlova – oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary

Viktor L. Chang – oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. ORCID: 0000-0003-4799-2687

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020

Оригинальная статья

Детекция диссеминированных опухолевых клеток и их взаимосвязь с популяцией костномозговых лимфоцитов у больных немелкоклеточным раком легкого

Т.М. Джуманазаров¹, С.В. Чулкова^{✉1,2}, Н.Н. Тупицын¹, О.А. Чернышева¹, А.К. Аллахвердиев^{3,4}, А.Д. Палладина¹, Н.А. Купрышина¹, О.П. Колбаская¹, П.В. Кононец¹, Б.Б. Ахмедов¹, С.С. Герасимов¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логанова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉chulkova@mail.ru

Аннотация

Введение. Детекция диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) при солидных опухолях является важной составляющей оценки прогноза заболевания. Поражение костного мозга наблюдается часто. Существуют данные, указывающие на важную роль субпопуляций лимфоцитов костного мозга в процессах гематогенного метастазирования.

Цель. Оценить частоту поражения костного мозга у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) на основании обнаружения ДОК методом проточной цитометрии, а также их влияние на популяции лимфоцитов костного мозга.

Материалы и методы. Исследовали 62 образца костного мозга больных с верифицированным диагнозом НМРЛ: аденокарцинома (33), плоскоклеточный рак (27), другие виды (2). Методы: морфологический, многоцветная проточная цитометрия. Изучены ДОК, популяции лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD19/CD20, CD16, CD27. Сбор и анализ: FACS Canto II, США, программа Kaluza Analysis v2.1.

Результаты. В костном мозге ДОК (EPCAM+CD45-) были обнаружены у 43,5% пациентов с НМРЛ (в качестве порогового значения приняты 1 клетка на 10 млн миелокариоцитов). Наличие ДОК не коррелировало с размером опухоли, статусом лимфоузлов, стадией опухолевого процесса. ДОК чаще наблюдались при более дифференцированных опухолях ($p=0,023$). Выявлено достоверное повышение уровня субпопуляций CD16+CD4-NK-клеток ($p=0,002$), CD27+CD3+T-клеток ($p=0,015$) при поражении костного мозга.

Заключение. Установлена возможность детекции ДОК в костном мозге больных НМРЛ, у 43,5% больных НМРЛ в костном мозге выявлены ДОК, при этом их наличие установлено даже при локализованном опухолевом процессе. Более частое поражение костного мозга наблюдалось при высокодифференцированных опухолях. Выявлена взаимосвязь между ДОК и костномозговыми популяциями лимфоцитов: субпопуляции CD16+CD4-, CD27+CD3+.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, костный мозг, диссеминированные опухолевые клетки, Т-клетки, CD3, CD27, CD16, проточная цитометрия.

Для цитирования: Джуманазаров Т.М., Чулкова С.В., Тупицын Н.Н. и др. Детекция диссеминированных опухолевых клеток и их взаимосвязь с популяцией костномозговых лимфоцитов у больных немелкоклеточным раком легкого. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 94–99. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200137

Original Article

Detection of disseminated tumor cells and their relationship with a population of bone marrow lymphocytes in patients with non-small cell lung cancer

Temirbek M. Djumanazarov¹, Svetlana V. Chulkova^{✉1,2}, Nikolay N. Tupitsyn¹, Olga A. Chernysheva¹, Arif K. Allakhverdiev^{3,4}, Alexandra D. Palladina¹, Natalya A. Kupryshina¹, Olga P. Kolbatskaya¹, Pavel V. Kononetz¹, Bakhrom B. Akhmedov¹, Sergey S. Gerasimov¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉chulkova@mail.ru

Abstract

Introduction. Detection of disseminated tumor cells (DTC) in solid tumors is an important component of the assessment of disease prognosis. Bone marrow damage is common. There is evidence indicating an important role for bone marrow lymphocyte subpopulations in hematogenous metastasis.

Aim. To evaluate the frequency of bone marrow damage in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) based on the detection of DTC by flow cytometry, as well as their effect on the population of bone marrow lymphocytes.

Materials and methods. 62 bone marrow samples of patients with a verified diagnosis of NSCLC: adenocarcinoma (33), squamous cell carcinoma (27), other types (2). Methods: morphological, multicolor flow cytometry. Studied DTC, lymphocyte populations CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD16, CD27. Collection and analysis: FACS Canto II, USA, Kaluza Analysis v2.1.

Results. In bone marrow, DTC (EPCAM+CD45-) were found in 43.5% of patients with NSCLC (1 cell per 10 million myelocariocytes was taken as the threshold value). The presence of DTC did not correlate with the size of the tumor, the status of the lymph nodes, and the stage of the tumor process. DTC was more often observed in more differentiated tumors ($p=0.023$). A significant increase in the level of subpopulations of CD16+CD4-NK-cells ($p=0.002$), CD27+CD3+T-cells ($p=0.015$) with bone marrow damage was revealed.

Conclusion. The possibility of detecting DTC in the bone marrow of patients with NSCLC was established, in 43.5% of patients with NSCLC in the bone marrow DTC was detected, and their presence was established even with a localized tumor process. More frequent bone marrow damage was observed with well-differentiated tumors. The relationship between DTC and bone marrow lymphocyte populations was revealed: subpopulations of CD16+CD4-, CD27+CD3+.

Key words: non-small cell lung cancer, bone marrow, disseminated tumor cells, T-cells, CD3, CD27, CD16, flow cytometry.

For citation: Djumanazarov T.M., Chulkova S.V., Tupitsyn N.N. et al. Detection of disseminated tumor cells and their relationship with a population of bone marrow lymphocytes in patients with non-small cell lung cancer. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 94–99. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200137

Введение

Рак легкого является одним из самых распространенных онкологических заболеваний во всем мире, от которого ежегодно умирают 1,59 млн человек [1]. По данным мировой статистики, только 15% больных имеют локализованный процесс. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 80% случаев и имеет свои нюансы клинического течения, лечения и прогноза. Как известно, на сегодняшний день остро стоит проблема прецизионной диагностики НМРЛ, поскольку такая диагностика позволяет определить индивидуальные подходы в лечении, включая таргетную и иммунотерапию.

На протяжении последних десятилетий одним из перспективных направлений является диагностика гематогенного микрометастазирования в костный мозг, поскольку стало ясно, что основной причиной смерти от рака является метастатическое распространение опухолевых клеток [2, 3]. Уже отработаны методы детекции диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) в костном мозге при разных видах опухолей [4, 5]. Выявлен ряд особенностей, характеризующих ДОК как отдельную популяцию клеток, отличающихся от первичной опухоли и обладающих эпигенетическими и генетическими преимуществами [6]. Установлено, что ДОК, колонизирующие костный мозг, приобретая новые биологические свойства, имеют больший метастатический потенциал. Интересно, что ДОК по своим характеристикам схожи со стволовыми клетками: могут экспрессировать стволовклеточные антигены [7, 8], обладают пластичностью, способны к самоподдержанию и обратимому состоянию покоя [9], а также проявляют устойчивость к химиолучевому лечению [10].

Показана взаимосвязь между поражением костного мозга и прогнозом заболевания при некоторых солидных опухолях: наличие ДОК в костном мозге является неблагоприятным фактором прогноза общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [11–13]. Установлена значимость ДОК для мониторинга эффективности терапии [14]. Данные исследований при НМРЛ неоднозначны, но имеется указание на важность выявления ДОК и наличие корреляции с прогнозом заболевания [11, 15–17].

Существует несколько исследований, посвященных изучению субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток в костном мозге при злокачественных опухолях. Результаты работы Т.В. Горбуновой свидетельствуют о важной роли субпопуляций Т-клеток, естественных киллеров и ТCR-клеток в процессах гематогенного метастазирования при рабдомиосаркоме у детей [18]. Показано, что в костном мозге увеличено содержание эффекторов противоопухолевого иммунитета [19–21]. В недавней работе установлена связь ДОК с субпопуляцией костномозговых CD8+ лимфоцитов при раке молочной железы (РМЖ) [12]. Очевидно,

при метастатическом поражении костного мозга включаются определенные механизмы врожденного и приобретенного иммунного ответа с целью контроля над опухолевыми клетками.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований позволяют утверждать, что диагностика метастатического поражения костного мозга у больных НМРЛ является актуальной задачей и требует всестороннего анализа: изучение закономерностей появления ДОК в костном мозге больных НМРЛ, выявление их биологических особенностей по сравнению с клетками первичной опухоли, а также изучение микроокружения, с целью оценки возможности использования ДОК как потенциальных мишеней в терапии НМРЛ. Последнее открывает новые перспективы прецизионной терапии у данной группы больных.

Цель исследования – оценить частоту поражения костного мозга у больных НМРЛ на основании обнаружения ДОК методом проточной цитометрии, а также их взаимосвязь с субпопуляционным составом лимфоцитов костного мозга.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы костного мозга, которые были получены при стерильной пункции у 62 больных с верифицированным диагнозом НМРЛ, средний возраст которых составил 63 года: 48 (77,4%) мужчин и 14 (22,6%) женщин. Все больные находились на обследовании и получили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2018 по 2019 г. По стадиям опухолевого процесса больные распределились следующим образом: IA – 5 (8,1%), IB – 13 (21%), IIA – 12 (19,4%), IIB – 9 (14,5%), IIIA – 13 (21%), IIIB – 4 (6,5%), IV – 6 (9,7%); табл. 1. Наиболее частой гистологической формой была аденокарцинома, установленная в 53,3% ($n=33$) случаев. У 27 (43,5%) больных диагностирован плоскоклеточный рак и в двух случаях – иные гистологические виды.

Морфологическое исследование препаратов костного мозга включало подсчет миелограммы и поиск ДОК. Иммунофлуоресцентный анализ выполнялся методом проточной цитометрии (цитометр FACS Canto II, США). В исследовании использованы моноклональные антитела, меченные напрямую флюорохромами (табл. 2). С их помощью в костном мозге изучены ДОК, субпопуляции лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD19/CD20, CD16, CD27. Оценка экспрессии антигенов проведена с помощью программы Kaluza Analysis v2.1 (Beckman Coulter, США).

ДОК выявлялись на основании отсутствия экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45 в сочетании с экспрессией EPCAM или KL-1. Анализ проводился среди 20 млн миелокариоцитов (или все клетки образца), при этом положительными считались случаи при обнаружении не менее 1 клетки на 10 млн миелокариоцитов.

Таблица 1. Распределение больных НМРЛ по стадиям опухолевого процесса
Table 1. The distribution of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) by the stages of the tumor process

Стадия заболевания	Относительное число больных, %	Абсолютное число больных
IA	8,4	5
IB	20,8	13
IIA	19,2	12
IIB	14,4	9
IIIA	20,8	13
IIIB	6,6	4
IV	9,8	6

Таблица 2. Моноклональные антитела
Table 2. Monoclonal antibodies

Антитело	Флуоресцентная метка	Производитель
CD45	V500-A, V450, PerCP	Becton Dickinson, США
EpCAM	FITC-A, PE	Becton Dickinson, США
KL-1	FITC-A	Immunotech, Франция
CD3	APC	Becton Dickinson, США
CD4	V450	Becton Dickinson, США
CD8	APC-H7	Becton Dickinson, США
CD19	FITC-A, PE	Becton Dickinson, США
CD20	APC-H7	Becton Dickinson, США
CD16	FITC	Becton Dickinson, США
CD27	PerCP	Becton Dickinson, США
CD2	V450	Becton Dickinson, США

Примечание. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM-SPSS Statistics v.18.

Таблица 3. Взаимосвязь между популяциями лимфоцитов костного мозга и ДОК
Table 3. Relationship between lymphocyte populations bone marrow and Detection of disseminated tumor cells (DTC)

Субпопуляции	ДОК	n	M±m	p
CD45+CD3+	отсутствуют	25	70,2±1,7	0,051
	присутствуют	16	62,6±3,9	
CD27+CD3+	отсутствуют	23	57,4±3,6	0,015
	присутствуют	14	70,4±2,8	
CD16+CD4-	отсутствуют	17	8,1±0,8	0,002

Субпопуляционный состав костного мозга изучался в гейте зрелых лимфоцитов, на основании выраженной экспрессии CD45 в сочетании с низкими характеристиками бокового светорассеяния (SSC).

Результаты и обсуждение

По результатам иммунологического исследования костного мозга больных НМРЛ установлено, что его поражение наблюдалось в 43,5% случаев (n=27). По данным мировой литературы, этот показатель варьирует от 22 до 60% в зависимости от методов исследования [22]. В проведенном нами исследовании не было установлено статистически значимой взаимосвязи ДОК-положительного статуса опухоли с ее размером, стадией. Интересно отметить, что наибольшая частота обнаружения ДОК отмечена при IA стадии – 60,7% (3/5), а минимальная – при IIIB – 25,0% (1/4); рис. 1. Большинство ДОК-положительных случаев наблюдалось при небольших размерах опухоли. В исследованиях германских и японских ученых, напротив, установлена положительная корреляция между размером опухоли и наличием опухолевых клеток в костном мозге [17, 23].

Сравнение гистологического вида опухоли с частотой наличия ДОК в костном мозге установило, что при аденокар-

Рис. 1. Частота поражения костного мозга при НМРЛ в зависимости от стадии.
Fig. 1. The frequency of bone marrow lesions in NSCLC depending on the stage.

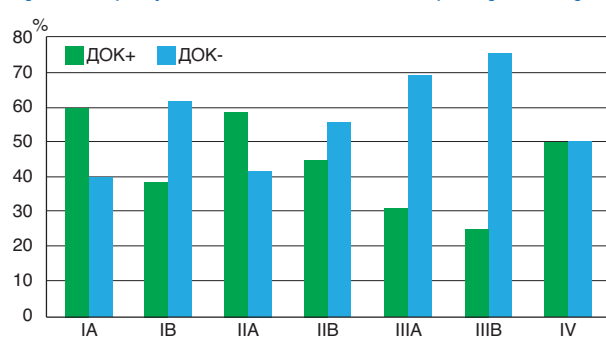
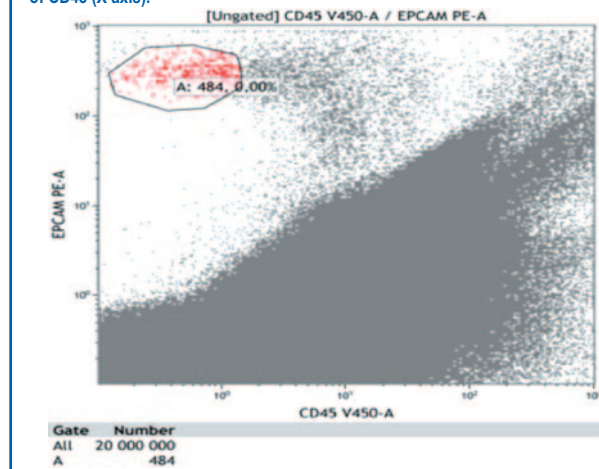


Рис. 2. ДОК в костном мозге больного Ж. На цитограмме в гейте А ДОК наблюдались на основании яркой экспрессии EPCAM (ось Y) и отсутствия CD45 (ось X).

Fig. 2. DTC in bone marrow. Patient Zh. On the cytogram in gate A DTC was observed based on the bright expression of EPCAM (Y axis) and the absence of CD45 (X axis).



цине поражение костного мозга определялось у 45,5% (15/33) больных, а при плоскоклеточном раке – в 37% (10/27) случаев. При высокодифференцированном раке (G1) ДОК выявлялись в костном мозге достоверно чаще ($p=0,023$), что согласуется с результатами исследований, проведенных при НМРЛ зарубежными коллегами [22].

Количество выявленных опухолевых клеток в костном мозге больных НМРЛ было различным и не зависело от стадии. Например, малое количество клеток (не более 5) обнаружено как при наличии метастазов в отдаленные органы (M1), так на более ранних стадиях. В целом число ДОК в образцах костного мозга было низким: у большинства больных не превышало 5 клеток на 10 млн. При пересчете на 1 млн ДОК определялись у 6,5% больных. Максимальное число ДОК в образце было обнаружено у одного больного, у которого установлена T2aN1M0 стадия. На рис. 2 представлена цитограмма данного образца костного мозга. Как видно из рис. 1, на 20 млн миелокарицитов выявлены 484 опухолевые клетки, характеризующиеся яркой экспрессией EPCAM и отсутствием экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45. При этом морфологически поражения костного мозга у данного больного не установлено. Следует отметить, что клеточность костного мозга была повышенная (229 тыс./мкл), обращали на себя внимание сниженное количество метамиелоцитов (6,4% при норме 8–15%), сниженный индекс созревания нейтрофилов (0,4 при норме 0,5–0,9) и повышение оксифильных форм нормобластов (7,6% при норме 0,8–5,6%).

Таким образом, в ходе исследования установлена возможность детекции ДОК у больных НМРЛ, частота которых составила 43,5%. Аналогичные проценты ДОК получены и другими авторами [23]. Выявление поражения костного мозга на I–II стадиях отражает раннюю гематогенную диссемина-

Рис. 3. Пример выраженной пропорции NK-клеток костного мозга при НМРЛ: а – гейт лимфоцитов; б – в гейте лимфоцитов в координатах CD16/CD4 NK-клетки (CD16+CD4-) составляют 12,3%.

Fig. 3. Example of a pronounced proportion of bone marrow NK cells in patient with NSCLC: a – lymphocyte gate; b – in the lymphocyte gate in the coordinates of CD16/CD4 NK cells (CD16+CD4-) make up 12.3%.

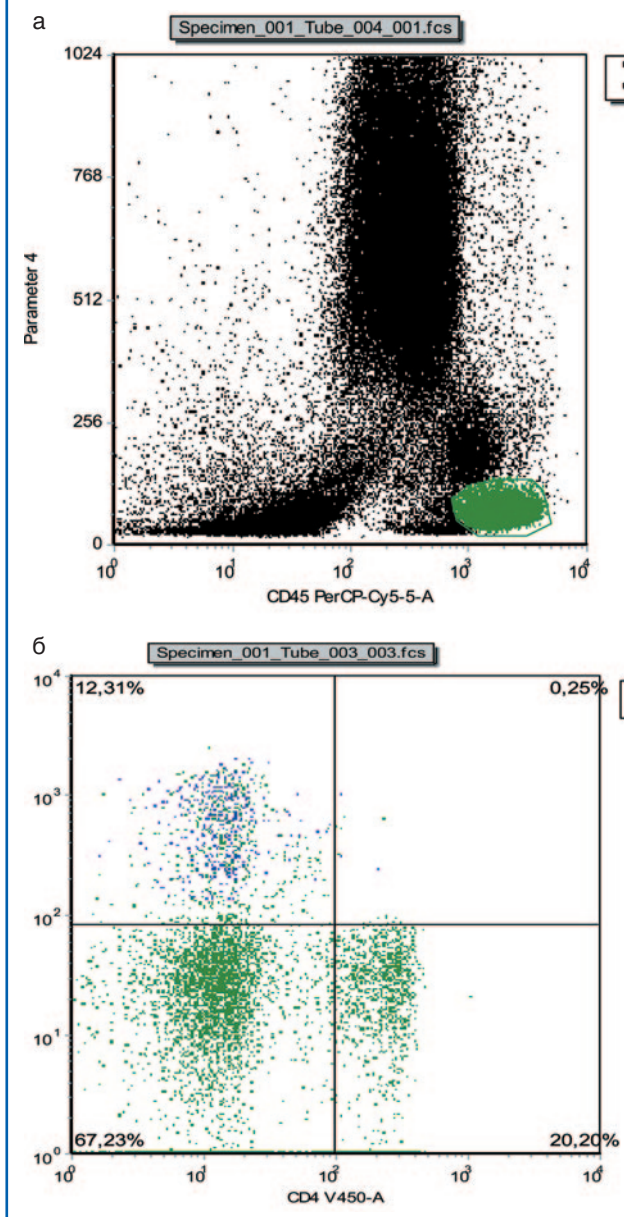
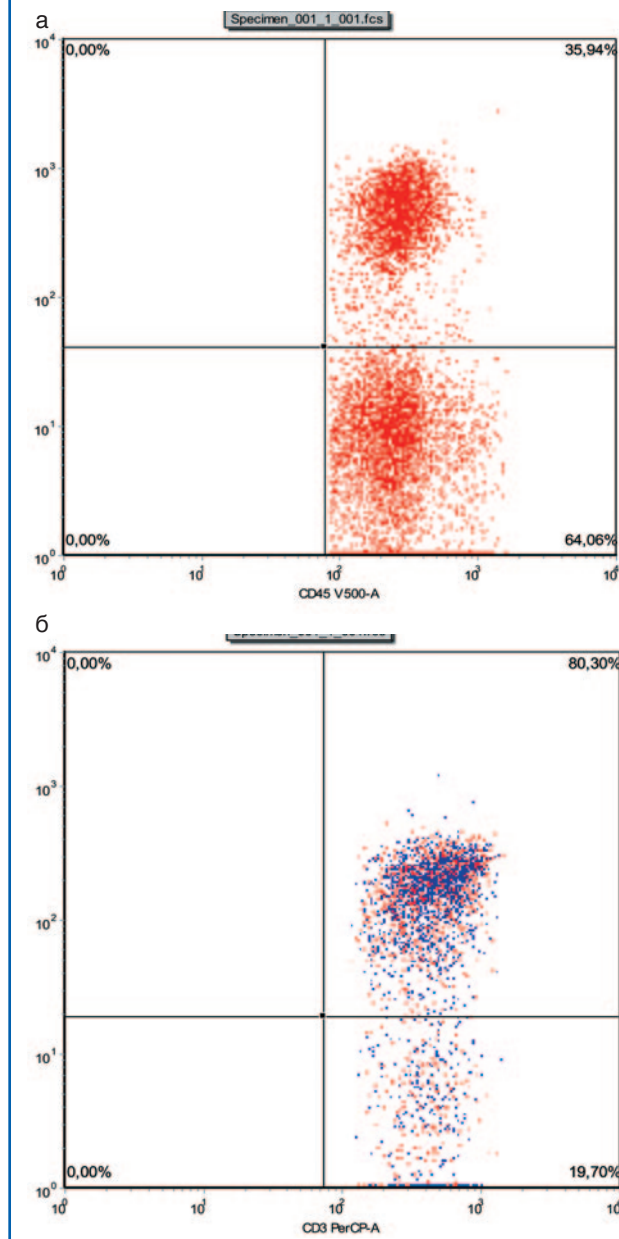


Рис. 4. Пример экспрессии CD27 на Т-клетках костного мозга больной НМРЛ: а – гейт CD3+ лимфоцитов; б – в гейте CD3+ лимфоцитов в координатах CD27/CD3 популяция CD27+CD3+ клеток составляет 80,3%.

Fig. 4. Example of expression CD27 of bone marrow T cells in patient with NSCLC: a – gate of CD3+ lymphocytes; b – in the gate of CD3+ lymphocytes in coordinates CD27/CD3 population of CD27+CD3+ cells make up 80.3%.



цию НМРЛ. Важно отметить, что ДОК достоверно чаще обнаруживаются при более дифференцированных опухолях.

В настоящее время уделяется много внимания изучению субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга. В нескольких работах, посвященных РМЖ, отмечено изменение их пропорции по сравнению с нормой. Е. Solomayer и соавт. сравнили субпопуляционный состав лимфоцитов костного мозга доноров и больных РМЖ; оказалось, что количество Т-клеток (CD3+) у больных снижено в сравнении с нормой (30,6% против 40,8%; $p < 0,05$) [20]. В другой работе у больных установлено наличие выраженной популяции NK-клеток (CD3-CD16+ 15,8%; $p = 0,028$) [21].

Кроме того, по мнению ученых, важным является изучение популяций лимфоцитов у онкобольных как при отсутствии, так и при наличии микрометастазов в костном мозге. Данные нескольких исследований свидетельствуют, что иммунокомпетентные клетки могут играть важную роль в предотвращении развития микрометастатических очагов [24]. Имеются работы, сообщающие об изменении пропорции популяций

лимфоцитов костного мозга у больных при наличии в нем ДОК. Так, уровни субпопуляций CD4+, CD8+, CD56+ достоверно выше в случаях поражения костного мозга [19]. В работе других ученых получены иные данные в отношении CD8+ клеток [12]. Уровень CD8+ лимфоцитов в костном мозге больных РМЖ был достоверно ниже и составлял 39,2% против 48,1% у больных без поражения костного мозга.

В нашем исследовании при изучении лимфоцитов костного мозга также были обнаружены некоторые особенности. Мы сравнили уровни субпопуляций лимфоцитов в зависимости от ДОК-статуса. Выявленные закономерности касались следующих субпопуляций: CD45+CD3+, CD27+CD3+, CD2+CD3+, CD16+CD4- (табл. 3). Как видно из таблицы, среднее содержание CD45+CD3+ клеток было ниже у ДОК-положительных больных, которое составило 62,5% ($n = 16$) против 70,2% ($n = 25$); различия близки к достоверным ($p = 0,051$). Что касается субпопуляции CD16+CD4-, то ее преобладание достоверно наблюдалось в группе больных с ДОК-положительным статусом 15,1% ($n = 6$) и 8,6% ($n = 16$)

($p=0,002$), что согласуется с литературными данными. Повышенные уровни NK-клеток наблюдались в исследовании M. Feuerer [19]. Пример выраженной пропорции NK-клеток при НМРЛ (CD16+CD4-) представлен на рис. 3.

Далее проводился анализ в гейте зрелых Т-клеток (CD3+). Важные данные получены в отношении CD27+ клеток. Известно, что молекула CD27 играет ключевую роль в активации Т-клеток, обеспечивая проведение костимуляторного сигнала [25]. Связывание ее с лигандом CD70 приводит к усилению пролиферации и дальнейшей дифференцировке Т-клеток в эффекторные и клетки памяти [26]. В данной работе значительная пропорция (70%, $n=14$) субпопуляции CD27+CD3+ клеток была обнаружена у больных НМРЛ, имеющих поражение костного мозга (различия достоверны; $p=0,015$); рис. 4. Означает ли это, что повышение уровня зрелых Т-клеток, экспрессирующих CD27, является ответной реакцией системы противоопухолевого иммунитета на гематогенное микрометастазирование в костный мозг? Служит ли это отражением взаимодействия между ДОК и лимфоцитарными популяциями костного мозга? Возможно, это так и есть, но необходим более подробный анализ в большей когорте больных. Следует отметить, что популяция Т-клеток памяти гетерогенна [25]. Субпопуляции Т-клеток памяти помимо экспрессии CD27 могут нести разные антигены, в числе которых перфорин, гранзимы – так называемые эффекторные Т-клетки памяти [27]. Наличие выраженной субпопуляции CD27+Perforin+ клеток установлено в недавнем исследовании при раке легкого [28]. Поэтому факт увеличения пропорции субпопуляции CD27+CD3+ клеток при наличии ДОК в костном мозге обращает на себя внимание

и заслуживает детального изучения, поскольку это может пролить свет на иммунные механизмы контроля длительного персистирования ДОК в костном мозге.

Таким образом, проведенный анализ взаимосвязи между поражением костного мозга и его лимфоцитарными популяциями выявил достоверное повышение уровня субпопуляций CD16+CD4-NK-клеток, CD27+CD3+Т-клеток.

Выводы

В данном исследовании проведена оценка ДОК в костном мозге больных НМРЛ. Установлено, что ДОК при НМРЛ выявляются в 43,5% случаев, при этом даже у больных с локализованным опухолевым процессом. Последнее наблюдение отражает, что гематогенное метастазирование начинается на ранних стадиях развития НМРЛ. Отмечено, что ДОК достоверно чаще обнаруживаются при более дифференцированном раке. Установлена взаимосвязь между ДОК и костномозговыми популяциями лимфоцитов: субпопуляции CD16+CD4-, CD27+CD3+ клеток были достоверно более выраженными у больных с поражением костного мозга. В последних научных исследованиях рассматривается возможность элиминации популяции ДОК посредством усиления иммунного контроля. Привлекательной перспективой является использование антител, нацеленных на CD27 [29].

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Литература/References

- American Cancer Society. Cancer Fact and Figures. 2018.
- Braun S, Vogl FD, Naume B et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 793–802. DOI: 10.1056/NEJMoa050434
- Alix-Panabieres C, Muller V, Pantel K. Current status in human breast cancer micrometastasis. *Curr Opin Oncol* 2007; 6: 558–63. DOI: 10.1097/CCO.0b013e3282f0ad79
- Pantel K, Alix-Panabieres C. Bone marrow as a reservoir for disseminated tumor cells: a special source for liquid biopsy in cancer patients. *Bonekey Rep* 2014; 3: 584. DOI: 10.1038/bonekey.2014.79
- Тупицын Н.Н. Костный мозг онкологического больного: стадирование опухолей, гемопоз, иммунная система. *Иммунология гемопоза*. 2018; 16 (2): 10–54. [Tupitsyn N.N. Kostnyy mozg onkologicheskogo bol'nogo: stadirovaniye opukholei, gemo-poez, immunnaya sistema. *Immunologiya gemo-poeza*. 2018; 16 (2): 10–54 (in Russian).]
- Маркина И.Г., Тупицын Н.Н., Михайлова И.Н., Демидов Л.В. Гематогенное метастазирование опухолей: ключевые моменты и эволюционирующие парадигмы. *Иммунология гемопоза*. 2018; 6 (1): 109–32. [Markina I.G., Tupitsyn N.N., Mikhailova I.N., Demidov L.V. Gematogennoe metastazirovaniye opukholei: kliuchevyye momenty i evolyutsioniruyushchie paradigmy. *Immunologiya gemo-poeza*. 2018; 6 (1): 109–32 (in Russian).]
- Чулкова С.В., Чернышева О.А., Маркина И.Г. и др. Стволовые опухолевые клетки меланомы. Поражение костного мозга. Обзор и представление собственных данных. *Вестн. РНЦПР*. 2019; 4: 182–97. [Chulkova S.V., Chernysheva O.A., Markina I.G. et al. Stvolovyye opukholevyye kletki melanomy. Porazheniye kostnogo mozga. Obzor i predstavleniye sobstvennykh dannykh. *Vestn. RNTsRR*. 2019; 4: 182–97 (in Russian).]
- Bartkowiak K, Effenberger KE, Harder S et al. Discovery of a novel unfolded protein response phenotype of cancer stem/progenitor cells from the bone marrow of breast cancer patients. *J Proteome Res* 2010; 9: 3158–68. DOI: 10.1021/pr100039d
- Ghajar CM. Metastasis prevention by targeting the dormant niche. *Nat Rev Cancer* 2015; 15 (4): 238–47. DOI: 10.1038/nrc3910
- Sai B, Xiang J. Disseminated tumour cells in bone marrow are the source of cancer relapse after therapy. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 5776–86. DOI: 10.1111/jcmm.13867
- Pantel K, Brakenhoff RH, Brandt B. Detection, clinical relevance and specific biological properties of disseminating tumour cells. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 329–40. DOI: 10.1038/nrc2375
- Рябчиков Д.А., Безнос О.А., Дудина И.А. и др. Диссеминированные опухолевые клетки у пациентов с люминальным раком молочной железы. *Рос. биотерапевт. журн.* 2018; 17 (1): 53–7. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57 [Riabchikov D.A., Beznos O.A., Dudina I.A. et al. Disseminirovannyye opukholevyye kletki u patsientov s liuminal'ny'm rakom molochnoy zhelezy. *Ros. bioterapevtich. zhurn.* 2018; 17 (1): 53–7. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57 (in Russian).]
- Chernysheva O, Markina I, Demidov L et al. Bone marrow involvement in melanoma. Potentials for detection of disseminated tumor cells and characterization of their subsets by flow cytometry. *Cells* 2019; 8: 627. DOI: 10.3390/cells8060627
- Бесова Н.С., Обаревич Е.С., Давыдов М.М. и др. Прогностическое значение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных диссеминированным раком желудка до начала противоопухолевой терапии. *Фарматека*. 2017; 17 (350): 62–6. [Besova N.S., Obarevich E.S., Davydov M.M. et al. Prognosticheskoye znacheniye disseminirovannykh opukholevykh kletok v kostnom mozge bol'nykh disseminirovannym rakom zheludka do nachala protivopukholevoy terapii. *Farmateka*. 2017; 17 (350): 62–6 (in Russian).]
- Rud AK, Borgen E, Maeldandsmo GM et al. Clinical significance of disseminated tumour cells in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2013; 109: 1264–70. DOI: 10.1038/bjc.2013.450
- Kasimir-Bauer S, Schleucher N, Weber R et al. Evaluation of different markers in non-small cell lung cancer: prognostic value of clinical staging, tumour cell detection and tumour marker analysis for tumour progression and overall survival. *Oncol Rep* 2003; 10: 475–82. doi.org/10.3892/or.10.2.475
- Yasumoto K, Osaki T, Watanabe Y et al. Prognostic value of cytokeratin-positive cells in the bone marrow and lymph nodes of patients with resected non-small cell lung cancer: a multicenter prospective study. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 194–201. DOI: 10.1016/s0003-4975(03)00130-9
- Горбунова Т.В., Поляков В.Г., Серебрякова И.Н. и др. Сравнительный анализ субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга у детей при мелкоклеточных саркомах. *Иммунология*. 2012; 33 (1): 37–44. [Gorbunova T.V., Polyakov V.G., Serebriakova I.N. et al. Sravnitel'nyy analiz subpopulatsionnogo sostava limfotsitov kostnogo mozga u detey pri melkokletochnykh sarkomakh. *Immunologiya*. 2012; 33 (1): 37–44 (in Russian).]
- Feuerer M, Rocha M, Bai L. Enrichment of memory T cells and other profound immunological changes in the bone marrow from untreated breast cancer patients. *Int J Cancer* 2001; 92 (1): 96–105.
- Solomayer EF, Feuerer M, Bai L et al. Influence of adjuvant hormone therapy and chemotherapy on the immune system analysed in the bone marrow of patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (1): 174–80.
- Мкртчян В.А., Воронников И.К., Чернышева О.А. и др. Взаимосвязь между NK-клетками костного мозга больных раком молочной железы и биологическими особенностями опухоли и эритропоэзом. *Онкогинекология*. 2019; 3: 4–13. [Mkrtychyan V.A., Voronnikov I.K., Chernysheva O.A. et al. Vzaimosv'yaz' mezhdu NK-kletkami kostnogo mozga bol'nykh rakom molochnoy zhelezy i biologicheskimi osobennostyami opukholi i eritropoezom. *Onkoginekologiya*. 2019; 3: 4–13 (in Russian).]
- Rietdorf S, Wikman H, Pantel K. Biological relevance of disseminated tumor cells in cancer patients. *Int J Cancer* 2008; 123 (9): 1991–2006. DOI: 10.1002/ijc.23825
- Pantel K, Izicki JR, Angstwurm M et al. Immunocytological detection of bone marrow micrometastasis in operable non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1027–31.
- Capietto AH, Faccio R. Immune regulation of bone metastasis. *Bonekey Rep* 2014; 3: 600. DOI: 10.1038/bonekey.2014.95
- Buchan SL, Rogel A, Al-Shamkhani A. The immunobiology of CD27 and OX40 and their potential as targets for cancer immunotherapy. *Blood* 2018; 131 (1): 39–48. DOI: 10.1182/blood-2017-07-741025
- DeBarros A, Chaves-Ferreira M, d'Orey F et al. CD70-CD27 interactions provide survival and proliferative signals that regulate T cell receptor-driven activation of human peripheral blood lymphocytes. *Eur J Immunol* 2011; 41 (1): 195–201. DOI: 10.1002/eji.201040905
- Mahnke YD, Brodie TM, Sallusto F et al. The who's who of T-cell differentiation: human memory T-cell subsets. *Eur J Immunol* 2013; 43 (11): 2797–809. DOI: 10.1002/eji.201343751
- Тупицын Н.Н., Джуманазаров Т.М., Палладина А.Д. и др. Иммунологические показатели костного мозга больных немелкоклеточным раком легкого. *Рос. биотерапевт. журн.* 2020; 2.
- [Tupitsyn N.N., Dzhumanazarov T.M., Palladina A.D. et al. Immunologicheskie pokazateli kostnogo mozga bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo. *Ros. bioterapevtich. zhurn.* 2020; 2 (in Russian).]
- Burns HA, Infante JR, Ansell SM et al. Safety and activity of Varilumab, a Novel and First-in-Class Agonist anti-CD27 antibody, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2017; 35 (18): 2028–36. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.1508

Информация об авторах / Information about the authors

Джуманазаров Темирбек Матчинович – аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения (торакальная онкология) НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-5029-1406

Чулкова Светлана Васильевна – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chulkova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4412-5019

Тупицын Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. иммунологии гемопоза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-3966-128X

Чернышева Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Аллахвердиев Ариф Керимович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-8378-2738

Палладина Александра Дмитриевна – врач, лаб. иммунологии гемопоза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Купрышина Наталья Александровна – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Колбаская Ольга Павловна – канд. мед. наук, доц., науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-8493-9012

Кононец Павел Вячеславович – канд. мед. наук, зам. дир. по научной и лечебной работе, дир. НИИ клинической онкологии им. акад. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-4744-6141

Ахмедов Бахром Бахтиярович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения (торакальная онкология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-4482-7187

Герасимов Сергей Семенович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения (торакальная онкология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-0833-6452

Temirbek M. Djumanazarov – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-5029-1406

Svetlana V. Chulkova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: chulkova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4412-5019

Nikolay N. Tupitsyn – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-3966-128X

Olga A. Chernysheva – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Arif K. Allahverdiev – D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-8378-2738

Alexandra D. Palladina – physician, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Natalya A. Kupryshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Olga P. Kolbatskaya – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-8493-9012

Pavel V. Kononetz – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4744-6141

Bakhrom B. Akhmedov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4482-7187

Sergey S. Gerasimov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-0833-6452

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ²:

- Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)/ мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ)²
- Рецидивирующая/рефрактерная форма мантийноклеточной лимфомы (р/р МКЛ)²

УВЕРЕННОСТЬ
НА ВСЕМ ПУТИ

90%

СНИЖЕНИЕ РИСКА
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СМЕРТИ
В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ХЛЛ¹

КАЛКВЕНС® + обинутузумаб
в сравнении с обинутузумаб + хлорамбуцил^{*}
ОР=0,10 (ДИ 95%: 0,06-0,17), p<0,0001

^{*} Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) не была достигнута при применении комбинации препаратов КАЛКВЕНС® + обинутузумаб в сравнении с 22,6 месяца (ДИ 95%: 20-28) при применении комбинации обинутузумаб + хлорамбуцил.²

ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск.

1. Jeff P. Sharman et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 2020; 395: 1278-91.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Калквенс® (акалабрутиниб). Регистрационное удостоверение ЛП-006172 от 16.04.2020.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Калквенс® (акалабрутиниб). Регистрационный номер: ЛП - 006172 от 16.04.2020. Торговое наименование: Калквенс®. Международное непатентованное наименование: акалабрутиниб. Лекарственная форма: капсулы. Показания к применению: хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ); мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ) у взрослых пациентов; мантийноклеточная лимфома (МКЛ) у взрослых пациентов, которые получили, по крайней мере, одну линию терапии. Противопоказания: повышенная чувствительность к акалабрутинибу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: беременность и период грудного вскармливания, пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести, пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести, а также пациенты, которым требуется проведение диализа. Способ применения и дозы: Хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома: 100 мг (1 капсула) 2 раза в сутки в виде монотерапии или в комбинации с обинутузумабом. Мантийноклеточная лимфома: 100 мг (1 капсула) 2 раза в сутки. Интервал между приемами доз должен составлять примерно 12 часов. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, приблизительно в одно и то же время суток, независимо от приема пищи. Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (≥ 20%) различной степени тяжести, отмеченными у пациентов, получавших акалабрутиниб, были инфекции, головная боль, диарея, кровоподтеки, боль в мышцах и костях, тошнота, утомляемость и сыпь. Наиболее частыми (≥ 5%) нежелательными лекарственными реакциями ≥ 3 степени тяжести были инфекции (17,6%), нейтропения (14,2%) и анемия (7,8%). Особые группы пациентов. У пациентов в возрасте 65 лет и старше не было отмечено клинически значимых отличий эффективности и безопасности по сравнению с пациентами более молодого возраста. Нарушение функции почек. Не требуется коррекция дозы при применении у пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести. Фармакокинетика и безопасность препарата Калквенс® у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ менее 29 мл/мин/1,73 м²), а также пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не изучались. Нарушение функции печени. Пациентам с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется. Применение препарата Калквенс® у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не рекомендуется. Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания. Пациенты с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями не включались в клинические исследования препарата Калквенс®. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасыюткалз», Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения – 16.04.2020. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Для получения дополнительной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата компании «АстраЗенка», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму: <https://aerreporting.astrazeneca.com/> или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб. 2580.

ООО «АстраЗенка Фармасыюткалз»
Российская Федерация, 123112, Москва
1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99
факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

CAL_RU-7556. Дата одобрения 17.06.2020.
Дата истечения 17.06.2022.

AstraZeneca

Оригинальная статья

Сравнительный анализ эффективности применения дерматоскопических алгоритмов Chaos and Clues, Triage Amalgamated Dermoscopic Algorithm и методики BLINCK в диагностике меланомы и других злокачественных опухолей кожи в зависимости от наличия предыдущего опыта дерматоскопии

Л.В. Силина, В.В. Хвостовой✉, В.В. Овсяников, М.С. Зубцов

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

✉xv555@rambler.ru

Аннотация

Цель. Сравнение результатов применения дерматоскопических алгоритмов Chaos and Clues, Triage Amalgamated Dermoscopic Algorithm (TADA) и методики BLINCK в диагностике меланомы и других злокачественных опухолей кожи в зависимости от наличия предыдущего опыта дерматоскопии.

Материалы и методы. Алгоритмы были опробованы на 85 пациентах с 85 образованиями кожи, посетивших поликлинику ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер» в 2017–2019 гг. Средний возраст пациентов составил 54,8 года. Дерматоскопия проводилась неполяризованным дерматоскопом HEINE mini 3000, фотодокументирование – фотоаппаратом Canon PowerShot SX540 HS. Иммерсионная среда – этиловый спирт (концентрация 70%). Пациенты были тщательно обследованы физикально и клинически. Получена клиническая и эпилюминесцентная картина всех новообразований, выполнено их морфологическое исследование. Для проведения исследования были сформированы 2 группы по 3 участника, сформированные по критерию наличия предыдущего опыта дерматоскопии. Каждый алгоритм оценивался по объективным (чувствительность, специфичность) и субъективным (скорость, удобство) критериям. Результаты дерматоскопического исследования, полученные при помощи используемых методик, подверглись сравнению с результатами гистологических заключений.

Результаты. При использовании алгоритмов группой, имеющей предыдущий опыт дерматоскопии, были получены следующие результаты. У методики Chaos and Clues чувствительность – $93,75 \pm 3,3\%$, специфичность – $77,4 \pm 4,6\%$, скорость – 3 балла, удобство – 3 балла. Алгоритм TADA: чувствительность – $96,8 \pm 2,2\%$, специфичность – $79,2 \pm 4,8\%$, скорость – 4 балла, удобство – 5 баллов. Алгоритм BLINCK: чувствительность – $96,8 \pm 2,2\%$, специфичность – $77,4 \pm 4,6\%$, скорость – 4 балла, удобство – 5 баллов. В группе, не имеющей предыдущего опыта дерматоскопии, результаты оказались следующими. У алгоритма Chaos and Clues чувствительность – $93,75 \pm 3,3\%$, специфичность – $62,3 \pm 5,7\%$, скорость – 3 балла, удобство – 3 балла. Алгоритм TADA: чувствительность – $84,4 \pm 4,6\%$, специфичность – $64,2 \pm 5,8\%$, скорость – 4 балла, удобство – 5 баллов. Методика BLINCK: чувствительность – $80,6 \pm 4,4\%$, специфичность – $77,4 \pm 4,6\%$, скорость – 5 баллов, удобство – 4 балла. Таким образом, данные алгоритмы могут применяться в диагностике злокачественных новообразований кожи. При этом лицам, не имеющим опыта дерматоскопии, рекомендуется использовать алгоритм Chaos and Clues. В группе, имеющей опыт в дерматоскопии, в равной степени могут использоваться как алгоритм TADA, так и методика BLINCK.

Ключевые слова: дерматоскоп, дерматоскопия, меланома кожи, базалиома, BLINCK, Triage Amalgamated Dermoscopic Algorithm, Chaos and Clues.

Для цитирования: Силина Л.В., Хвостовой В.В., Овсяников В.В., Зубцов М.С. Сравнительный анализ эффективности применения дерматоскопических алгоритмов Chaos and Clues, Triage Amalgamated Dermoscopic Algorithm и методики BLINCK в диагностике меланомы и других злокачественных опухолей кожи в зависимости от наличия предыдущего опыта дерматоскопии. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 100–104. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200133

Original Article

Comparative analysis of the effectiveness of "Chaos and Clues", "Triage Amalgamated Dermoscopic Algorithm" dermatoscopic algorithms and BLINCK techniques in the diagnosis of melanoma and other skin

cancers depending on previous dermatoscopy experience

Larisa V. Silina, Vladimir V. Khvostovoi✉, Vladislav V. Ovsianikov, Mikhail S. Zubtsov

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

✉xv555@rambler.ru

Abstract

Aim. Comparison of the results of the use of dermatoscopic algorithms "Chaos and Clues", "Triage Amalgamated Dermoscopic Algorithm" (TADA) and BLINCK technique in the diagnosis of melanoma and other malignant skin tumors depending on the presence of previous dermatoscopy experience.

Materials and methods. Algorithms were tested on 85 patients with 85 skin formations who visited the polyclinic of Kursk Regional Clinical Oncology Clinic in 2017–2019. The average age of the patients was 54.8 years old. Dermatoscopy was performed by the non-polarized dermatoscope HEINE mini 3000, photo documentation by the Canon PowerShot SX540 HS camera. Immersion medium – ethyl alcohol (conc. 70%). Patients were carefully examined physiologically and clinically. A clinical and epiluminescence pattern of all neoplasms was obtained, their morphological examination was performed. For the research 2 groups of 3 participants were formed based on the criterion of previous dermatoscopy experience. Each algorithm was evaluated by objective (sensitivity, specificity) and subjective (speed, convenience) criteria. The dermatoscopic results obtained by the techniques used were compared to the histological findings.

Results. Using algorithms by a group having previous dermatoscopy experience, the following results were obtained: in the method "Chaos and Clues" sensitivity – 93.75±3.3%, specificity – 77.4±4.6%, speed – 3 points, convenience – 3 points. TADA sensitivity – 96.8±2.2%, specificity – 79.2±4.8%, speed – 4 points, convenience – 5 points. BLINCK sensitivity – 96.8±2.2% specificity – 77.4±4.6%, speed – 4 points, convenience – 5 points. In the group with no previous dermatoscopy experience, the results were as follows: in the "Chaos and Clues" algorithm, sensitivity – 93.75±3.3%, specificity – 62.3±5.7%, speed – 3 points, convenience – 3 points. TADA sensitivity – 84.4±4.6%, specificity – 64.2±5.8%, speed – 4 points, convenience – 5 points; BLINCK sensitivity – 80.6±4.4%, specificity – 77.4±4.6%, speed – 5 points, convenience – 4 points. Thus, these algorithms can be used in the diagnosis of malignant skin neoplasms. At the same time, individuals with no experience of dermatoscopy are encouraged to use the "Chaos and Clues" algorithm. In a group having experience in dermatoscopy, both the TADA and the BLINCK technique can be used equally.

Key words: dermatoscope, dermatoscopy, skin melanoma, basalioma, BLINCK, Triage Amalgamated Dermoscopic Algorithm, Chaos and Clues.

For citation: Silina L.V., Khvostovoi V.V., Ovsianikov V.V., Zubtsov M.S. Comparative analysis of the effectiveness of "Chaos and Clues", "Triage Amalgamated Dermoscopic Algorithm" dermatoscopic algorithms and BLINCK techniques in the diagnosis of melanoma and other skin cancers depending on previous dermatoscopy experience. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 100–104. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200133

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) кожи занимают первое место в структуре общей онкопатологии среди обоих полов и составляют 11,6% (с учетом меланомы – 13,6%) [1]. ЗНО кожи относятся к образованиям визуальных локализаций, при этом их активное выявление, а также выявление образований на ранних стадиях остаются на достаточно низком уровне.

Показатель активного выявления новообразований визуальных локализаций достаточно низкий. Из числа больных, выявленных активно, 77,9% (148/139) имели I–II стадию заболевания (2017 г. – 76,2%, 139/604). Опухоли визуальных локализаций I–II стадии заболевания составили 49,2% (2017 г. – 48,8%) от всех новообразований, выявленных при профилактических осмотрах. Доля больных с опухолевым процессом I–II стадии, выявленных активно, среди всех больных с указанной стадией составила в 2018 г. 34,5% (в 2017 г. – 32,5%) [1].

Анализ показателей активного выявления ЗНО свидетельствует, что в ряде регионов почти отсутствует система профилактических и скрининговых обследований всех категорий населения [1].

Недопустимо высокие показатели запущенности отмечены при диагностике новообразований визуальных локализаций. В поздних стадиях (III–IV) выявлено 19,1% меланом кожи (2017 г. – 19,0%) [1]. Одним из методов, использование которого может существенно улучшить диагностику новообразований кожи уже на уровне специалистов первичного звена, является дерматоскопия. Дерматоскопия представляет собой неинвазивный метод прижизненной диагностики кожи, суть которого состоит в «просвечивании» кожи и увеличении изображения ее элементов [2]. В других странах метод эпилуминесцентной микроскопии применяется не только онкологами и дерматологами, но и специалистами первичного звена, что позволяет выявлять меланому на ран-

них стадиях, обеспечивая более благоприятный прогноз для пациентов. В неоднозначных же ситуациях или в случаях малой выраженности клинической картины роль дерматоскопии особенно значима, так как она позволяет оценить характеристики ЗНО кожи, недоступные невооруженному глазу.

Принципы онкологической настороженности при данной патологии обуславливает необходимость диагностики новообразований кожи не только онкологами и дерматологами, но и специалистами первичного звена. Однако большинство известных дерматоскопических алгоритмов созданы либо для выявления меланоцитарной или немеланоцитарной природы образования, либо для постановки конкретного диагноза [3]. Все это подразумевает их использование исключительно специалистами-дерматологами, онкологами, обладающими специальными знаниями. Однако для улучшения ранней ЗНО кожи целесообразно и возможно использование клинко-дерматоскопических методик уже на уровне первичного звена. Для этого необходимо внедрить специальные алгоритмы, суть которых заключается не в постановке конкретного диагноза на основании дерматоскопических признаков, а в определении потенциальной злокачественности или доброкачественности рассматриваемого образования, а также в необходимости проведения биопсии или отсутствия такой целесообразности.

Материалы и методы

Изучению подверглись злокачественные и доброкачественные новообразования кожи 85 пациентов (85 образований), обратившихся в поликлинику ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер» в 2017–2019 гг. Женщины составили 67% обратившихся (57 человек) – 33% (28); жители города – 46% (39); сельские жители – 54% (46). Средний возраст лиц, принявших участие в исследовании, – 54,8 года (макси-

Таблица 1. Морфологические варианты и количество опухолевых образований кожи, встречаемых у пациентов, обратившихся в поликлинику ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер» в 2017–2019 гг.
Table 1. Morphological variants and the number of skin tumors found in patients who applied to Kursk Regional Clinical Oncology Dispensary for the years 2017–2019.

Морфологические формы опухолевых образований кожи	Число обследованных	Количество новообразований
Базалиома	23	23
Метатипический рак	1	1
Меланома	4	4
Болезнь Боуэна	1	1
Плоскоклеточная карцинома	3	3
Сосочковая фиброэпителиома	8	8
Гемангиома	2	2
Неvus (сально-волосяной, папилломатозный, интрадермальный, пигментный, голубой)	25	25
Фибробластома	2	2
Кератоакантома	1	1
Фолликулярная киста кожи	1	1
Себорейная кератома	14	14

Таблица 2. Результаты исследований с использованием методик Chaos and Clues, TADA, BLINCK в группе, имеющей предыдущий опыт дерматоскопии
Table 2. The results of the studies with the use of Chaos and Clues, TADA, BLINCK algorithms in the group with previous dermatoscopy usage experience

Результат, %	BLINCK	TADA	Chaos and Clues	χ^2	p
Истинно положительный	36,5	36,5	35,3	0,042	>0,05
Ложноположительный	14,1	12,9	14,1	0,081	>0,05
Ложноотрицательный	1,2	1,2	2,4	0,610	>0,05
Истинно отрицательный	48,2	49,4	48,2	0,038	>0,05

Таблица 3. Результаты исследований с использованием методик Chaos and Clues, TADA, BLINCK в группе, не имеющей предыдущего опыта дерматоскопии
Table 3. The results of the studies with the use of Chaos and Clues, TADA, BLINCK algorithms in the group with no previous dermatoscopy usage experience

Результат, %	BLINCK	TADA	Chaos and Clues	χ^2	p
Истинно положительный	29,4	30,6	35,3	0,897	>0,05
Ложноположительный	15,3	23,5	23,5	2,724	>0,05
Ложноотрицательный	7	5,9	2,4	2,384	>0,05
Истинно отрицательный	48,2	40	38,8	2,144	>0,05

мальное и минимальное значения – 89 и 20 лет соответственно).

Эпилюминесцентная микроскопия осуществлялась световым дерматоскопом HEINE mini 3000, фотофиксация осуществлялась фотоаппаратом Canon PowerShot SX540 HS. Иммерсионной средой послужил 70% этиловый спирт. Каждый из пациентов подвергся доскональному клиническому обследованию. У каждого из новообразований были оценены как макроскопическая картина, так и изображение, полученное при дерматоскопическом исследовании, после чего произведено их гистологическое исследование, материал для которого был получен при помощи методов инцизионной и эксцизионной биопсии.

Для проведения исследования были сформированы 2 группы по 3 участника. Каждая из них кооперировалась по критерию наличия или отсутствия предыдущего опыта владения методикой дерматоскопии.

Всем участникам была прочитана лекция о принципах дерматоскопии как метода диагностики ЗНО кожи, в которой были изложены история метода, основные виды дерматоскопов, используемых в клинической практике, описаны правила и используемые в методике паттерны при помощи графических материалов, включающих в себя фотографии наглядных клинических случаев, не включенных в исследование, после чего пошагово были изучены исследуемые алгоритмы.

Каждому участнику были предоставлены: пошаговый алгоритм каждой из изучаемых методик; папка с изображениями соответствующих случаев; таблица Microsoft Excel с пронумерованными случаями в соответствии с их расположением в папке, в которую вносились соответ-

ствующие результаты. Для методики BLINCK балл за совокупность пунктов N (беспокойство пациента) и C (изменение в новообразовании) для каждого случая был учтен заранее в представлявшейся участникам таблице вследствие невозможности их оценки на основе изображения новообразования.

После работы с каждым из алгоритмов участникам предлагалось по 5-балльной шкале оценить следующие субъективные характеристики: «скорость» и «удобство» использования той или иной методики.

В ходе оценки дерматоскопического изображения, клинического состояния пациентов, а также в результате выполнения гистологического исследования нами были изучены следующие алгоритмы:

1. Triage Amalgamated Dermoscopic Algorithm (TADA) [4].
2. Chaos and Clues [5].
3. Методика BLINCK [6].

В процессе изучения дерматоскопической картины, клинического статуса больных, а также после проведения морфологического исследования мы сталкивались с данными вариациями образований кожи (табл. 1).

Результаты дерматоскопического исследования, полученные при помощи используемых методик, подверглись сравнению с результатами гистологических заключений.

Полученный материал был статистически обработан при помощи использования пакета прикладных программ Statistica.

Для характеристики количественных признаков использовались параметры нормального распределения: среднее значение, уровень статистической значимости, несмещенная дисперсия, критерий согласия Пирсона.

Результаты и обсуждение

В группе с опытом использования дерматоскопии как метода диагностики были получены результаты, приведенные в табл. 2, в группе, не имеющей предыдущего опыта дерматоскопии – результаты, приведенные в табл. 3. Оцениваемые результаты исследования сравнивались с данными гистологического исследования, результаты которого всемирно приняты за «золотой стандарт».

Теперь сравним, есть ли статистически значимые различия по результатам в двух исследуемых группах.

1. Истинно положительный – статистически значимых различий нет ($\chi^2=0,456$; $p>0,05$).

2. Ложноположительный – статистически значимых различий нет ($\chi^2=1,189$; $p>0,05$).

3. Ложноотрицательный – статистически значимых различий нет ($\chi^2=2,377$; $p>0,05$).

4. Истинно отрицательный – статистически значимых различий нет ($\chi^2=0,712$; $p>0,05$).

При использовании алгоритмов группой, имеющей предыдущий опыт дерматоскопии, были получены следующие результаты:

- алгоритм Chaos and Clues: чувствительность – $93,75\pm 3,3\%$, специфичность – $77,4\pm 4,6\%$;
- алгоритм TADA: чувствительность – $96,8\pm 2,2\%$, специфичность – $79,2\pm 4,8\%$;
- методика BLINCK: чувствительность – $96,8\pm 2,2\%$, специфичность – $77,4\pm 4,6\%$.

В группе, не имеющей предыдущего опыта дерматоскопии, результаты оказались следующими:

- алгоритм Chaos and Clues: чувствительность – $93,75\pm 3,3\%$, специфичность – $62,3\pm 5,7\%$;
- алгоритм TADA: чувствительность – $84,4\pm 4,6\%$, специфичность – $64,2\pm 5,8\%$;
- методика BLINCK: чувствительность $80,6\pm 4,4\%$, специфичность – $77,4\pm 4,6\%$.

Стоит отметить, что в каждой из групп при помощи любого из предложенных алгоритмов меланомы как подозрительное на ЗНО была обнаружена в 100% случаев.

Субъективная оценка критериев «скорость» и «удобство» по 5-балльной шкале каждой из методик следующая. В группе, имеющей предыдущий опыт дерматоскопии:

- алгоритм Chaos and Clues: скорость методики – 3 балла, удобство использования – 3 балла;
- алгоритм TADA: скорость методики – 4 балла, удобство использования – 5 баллов;
- методика BLINCK: скорость методики – 4 балла, удобство использования – 4 балла.

В группе, не имеющей предыдущего опыта дерматоскопии:

- алгоритм Chaos and Clues: скорость методики – 3 балла, удобство использования – 3 балла;
- алгоритм TADA: скорость методики – 4 балла, удобство использования – 4 балла;
- методика BLINCK: скорость методики – 5 баллов, удобство использования – 4 балла (рис. 1, 2).

Учитывая полученные результаты, также возможно нахождение вспомогательных критериев информативности, к которым относятся точность (Ac); прогностичность положительного результата (+PV, PVP), прогностичность отрицательного результата (-PV, PVN).

Результаты группы, имеющей предыдущий опыт дерматоскопии:

- Методика Chaos and Clues: $Ac=83,5\pm 6,2\%$, $PVP=93,75\pm 4,1\%$, $PVN=77,4\pm 6,4\%$.
- Методика TADA: $Ac=85,9\pm 4,1\%$, $PVP=96,9\pm 2,1\%$, $PVN=79,2\pm 4,8\%$.
- Методика BLINCK: $Ac=84,7\pm 4,3\%$, $PVP=96,9\pm 2,1\%$, $PVN=77,4\pm 4,6\%$.

Результаты группы, не имеющей предыдущего опыта дерматоскопии:

- Методика Chaos and Clues: $Ac=74,1\pm 4,05\%$, $PVP=93,75\pm 2,25\%$, $PVN=62,3\pm 5,7\%$.
- Методика TADA: $Ac=71,7\pm 4,3\%$, $PVP=83,9\pm 4,1\%$, $PVN=63\pm 5,0\%$.
- Методика BLINCK: $Ac=78,8\pm 4,2\%$, $PVP=80,65\pm 4,3\%$, $PVN=75,9\pm 4,1\%$.

Рис. 1. Субъективная оценка скорости работы с алгоритмами двух групп.
Fig. 1. The subjective assessment of the speed of working with algorithms of two groups.

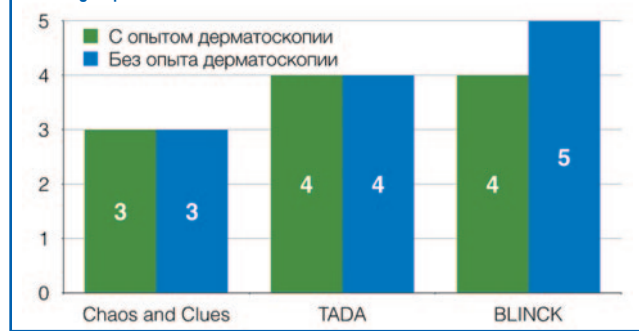
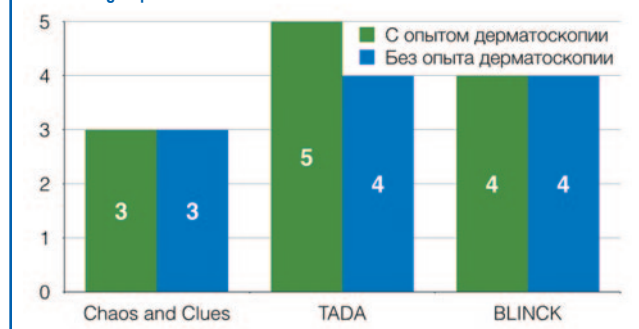


Рис. 2. Субъективная оценка удобства работы с алгоритмами двух групп.
Fig. 2. The subjective assessment for ease of working with the algorithms of the two groups.



Следовательно, учитывая полученные результаты, можно сделать вывод, что изучаемые алгоритмы могут применяться в диагностике ЗНО кожи. При этом лицам, не имеющим опыта дерматоскопии, рекомендуется использовать алгоритм Chaos and Clues (для этой группы чувствительность – $93,75\pm 3,3\%$; специфичность – $62,3\pm 5,7\%$), как минимум в случаях сомнения в доброкачественности образования; алгоритм TADA (чувствительность в данной группе – $84,4\pm 4,6\%$; специфичность – $64,2\pm 5,8\%$) и методика BLINCK (чувствительность – $80,6\pm 4,4\%$; специфичность – $77,4\pm 4,6\%$) могут быть использованы в случае отсутствия сомнений в доброкачественности новообразования кожи. Таким образом, несмотря на невысокие субъективные оценки критериев «скорость» и «удобство» (по 3 балла из 5 возможных каждый), алгоритм Chaos and Clues должен являться приоритетным выбором для врача с небольшим опытом дерматоскопии.

Среди врачей, имеющих опыт дерматоскопии, в равной степени, в зависимости от субъективных предпочтений, могут использоваться как алгоритм TADA (в данной группе чувствительность – $96,8\pm 2,2\%$; специфичность – $79,2\pm 4,8\%$), так и методика BLINCK (в данной группе чувствительность – $96,8\pm 2,2\%$; специфичность – $77,4\pm 4,6\%$), показавшие сопоставимые результаты как объективных, так и субъективных («скорость»: 4 балла каждый; «удобство»: 5 и 4 балла соответственно) данных. При этом методика BLINCK может оказаться более эффективной ввиду использования в настоящее время в пунктах В – заведомо доброкачественный и К – известные признаки злокачественности всех известных признаков, а не только тех, что включены в изначальный вид методики. Алгоритм Chaos and Clues (чувствительность в данной группе – $93,75\pm 3,3\%$; специфичность – $77,4\pm 4,6\%$) вследствие своей громоздкости и меньшего удобства («скорость» и «удобство» по 3 балла из 5 возможных каждый) может служить резервным алгоритмом.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение алгоритмов Chaos and Clues, BLINCK и TADA с преимущественным выбором алгоритма Chaos and Clues медицинскими работниками без или с минимальным опытом работы с дерматоскопом, а алгоритма TADA и методики BLINCK – работниками с существенным опытом дерматоскопии как в специализированных лечебных учреждениях (учреждения

онкологической, дерматологической службы), так и в лечебно-профилактических учреждениях широкого профиля (кабинеты онкологов, дерматологов в центральных районных больницах, детских и взрослых поликлиниках).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Caprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian).]
2. Дерматоскопия в клинической практике. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Потекаева. М.: Студия МДВ, 2011. [Dermatoscopy in clinical practice. A guide for doctors. Ed. N.N. Potekaeva. Moscow: Studia MDV, 2011 (in Russian).]
3. Van der Rhee JI, Bergman W, Kukutsch NA. The impact of dermoscopy on the management of pigmented lesions in everyday clinical practice of general dermatologists: a prospective study. Br J Dermatol 2010; 162: 563–7.
4. Rogers T, Marino ML, Dusza SW et al. Triage Amalgamated Dermoscopic Algorithm (TADA) For Skin Cancer Screening. Dermatol Pract Concept 2017; Apr. 2: 39–46.
5. Rosendahl C, Cameron A, McColl I et al. Dermatoscopy in routine practice. "Chaos and Clues". Focus. Skin Cancer 2012; 41 (7): 482–7.
6. Bourne P, Rosendahl C, Keir J et al. BLINCK – A diagnostic algorithm for skin cancer diagnosis combining clinical features with dermoscopy findings. Dermatol Pract Concept 2012; 2 (2): 12.

Информация об авторах / Information about the authors

Силина Лариса Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0001-7792-3290

Хвостовой Владимир Владимирович – канд. мед. наук, доц., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: xvv555@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3841-4164

Овсяников Владислав Васильевич – студент ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0001-9607-6787

Зубцов Михаил Сергеевич – студент ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0001-6845-5253

Larisa V. Silina – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University. ORCID: 0000-0001-7792-3290

Vladimir V. Khvostovoi – Cand. Sci. (Med.), Kursk State Medical University. E-mail: xvv555@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3841-4164

Vladislav V. Ovsianikov – Student, Kursk State Medical University. ORCID: 0000-0001-9607-6787

Mikhail S. Zubtsov – Student, Kursk State Medical University. ORCID: 0000-0001-6845-5253

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020

Обзор

Полиплоидные гигантские клетки опухоли и их роль в формировании устойчивости к терапевтическим воздействиям

Н.Л. Вартанян^{✉1}, А.А. Пиневи^{1,2}, И.И. Бодэ², М.П. Самойлович^{1,2}¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

✉nvartanian@mail.ru

Аннотация

В обзоре рассмотрены свойства полиплоидных гигантских опухолевых клеток – новой мишени для разработки средств терапии злокачественных новообразований. Полиплоидные гигантские опухолевые клетки выявляются в разных количествах практически во всех солидных опухолях человека, численность их возрастает под действием гипоксии, облучения и после химиотерапии. Ранее считалось, что эти клетки не представляют интереса, поскольку они не пролиферируют и со временем погибают в результате действия одного из механизмов клеточной гибели. Исследования последнего времени показали, что полиплоидные гигантские опухолевые клетки могут давать начало дочерним клеткам, которые обладают чертами стволовых опухолевых клеток и свойством туморогенности. Гигантские опухолевые клетки и их дочерние клетки принимают участие в процессах метастазирования, рецидивирования, формирования лекарственной устойчивости и радиорезистентности опухолей. Ведется поиск молекулярных мишеней, воздействие на которые позволит предотвратить появление или способствовать элиминации ранее возникших полиплоидных гигантских клеток в опухолях. Комбинация традиционной терапии, вызывающей гибель делящихся клеток опухоли и позволяющей элиминировать основную ее массу, с использованием средств, предотвращающих появление резистентных полиплоидных гигантских клеток и их потомства, может стать ключом к эффективной терапии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: полиплоидные гигантские клетки опухоли, резистентные клетки, пролиферация.

Для цитирования: Вартанян Н.Л., Пиневи А.А., Бодэ И.И., Самойлович М.П. Полиплоидные гигантские клетки опухоли и их роль в формировании устойчивости к терапевтическим воздействиям. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 105–108. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200134

Review

Polyploid giant cancer cells and their role in the formation of resistance to therapeutic treatment

Natalia L. Vartanyan^{✉1}, Agniia A. Pinevich^{1,2}, Irina I. Bode², Marina P. Samoylovich^{1,2}¹Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;²Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

✉nvartanian@mail.ru

Abstract

The review considers the properties of polyploid giant tumor cells – a new target for the development of cancer therapy. Various number of polyploid giant tumor cells are detected in almost all human solid tumors. Their number increases under the influence of hypoxia, radiation, and after chemotherapy. Previously, these cells were not considered to be worth studying as they do not proliferate and eventually die as a result of one of the cell death mechanisms action. Recent data have demonstrated that polyploid giant cells can give rise to daughter cells that possess tumorigenicity and are characterized as stem tumor cells. Giant tumor cells and daughter cells are involved in the processes of metastasis, recurrence, drug resistance formation and radio-resistance of tumors. The search is under way for molecular targets that could prevent the appearance or contribute to the elimination of previously formed polyploid giant tumor cells. The combination of traditional therapy that causes the death of proliferating tumor cells and allows their elimination, with the use of tools that could prevent the appearance of resistant polyploid giant cells and their daughter cells, can be the key to the effective treatment of malignancies.

Key words: polyploid giant tumor cells, resistant cells, proliferation.

For citation: Vartanyan N.L., Pinevich A.A., Bode I.I., Samoylovich M.P. Polyploid giant cancer cells and their role in the formation of resistance to therapeutic treatment. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 105–108. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200134

Присутствие крупных атипических клеток, определяемых как полиплоидные гигантские опухолевые клетки (ПГОК), является одной из гистопатологических особенностей солидных опухолей [1]. Подобные клетки обнаруживаются в тканях практически всех опухолей человека и составляют от 0,1 до 20% общей клеточной популя-

ции [2, 3]. Ранее ПГОК рассматривались как терминально дифференцированные стареющие клетки, которые утратили способность к делению и элиминируются из популяции в результате действия одного из механизмов клеточной гибели [4]. Однако современные исследования опровергли это утверждение, доказав, что после длительного периода покоя

некоторые из них приобретают способность делиться и генерировать появление дочерних клеток [5–7]. ПГОК обладают выраженным опухолевым потенциалом, они секретируют факторы, способствующие росту опухоли [8, 9]. Эти клетки позитивны в отношении маркеров стволовых клеток и при культивировании в соответствующих условиях дифференцируются в сторону жировой, костной и хрящевой ткани, а их дочерние клетки характеризуются повышенной экспрессией мезенхимальных маркеров и транскрипционных факторов, регулирующих активность генов, ответственных за эпителио-мезенхимальный переход [10–12]. В работах, посвященных ПГОК, обсуждается их роль в процессах метастазирования, рецидивирования, формирования лекарственной устойчивости и радиорезистентности опухоли [13–17]. В настоящем обзоре рассмотрены свойства этой клеточной популяции с точки зрения ее значимости в терапии опухолевых заболеваний.

За последние годы в научной литературе появились указания на то, что появление ПГОК в составе опухоли ассоциировано с высокой агрессивностью заболевания и неблагоприятным прогнозом [18–20]. В соответствии с характеристикой, предложенной S. Zhang и соавт. [11], к ПГОК относят опухолевые клетки с ядрами, по меньшей мере, в 3 раза превышающими размер ядер диплоидных клеток. Подсчет ПГОК на парафиновых срезах образцов опухоли, окрашенных гематоксилин-эозином, позволил установить, что при раке яичников, раке молочной железы и глиомах число ПГОК коррелирует со степенью злокачественности опухолевого процесса [19, 21–23]. При колоректальном раке выявлена зависимость числа ПГОК от уровня дифференцировки опухоли. В низкодифференцированных опухолях размер ядер ПГОК больше, а общее их число существенно выше, чем в умеренно- и высокодифференцированных новообразованиях [24]. Число ПГОК увеличивается после химиотерапии, причем большинство этих клеток обнаруживается в зонах некроза опухоли и на ее инвазивном фронте [19, 25, 26]. Есть данные, свидетельствующие о том, что единичные ПГОК могут проникать в нормальную ткань, окружающую опухоль. Эти клетки были обнаружены в 85,7% образцов метастатического рака яичников и лишь в 23,1% неметастатического [21]. Было высказано предположение, что единичные ПГОК, а также их дочерние клетки ответственны за явление почкования опухолевых клеток [20, 24]. H. Kanazawa и соавт. и T. Nakamura и соавт. определили его как присутствие единичных изолированных опухолевых клеток или небольших клеточных кластеров в строме на инвазивном фронте опухоли [27–29]. Появление подобных клеток коррелирует с возникновением регионарных и отдаленных метастазов и рецидивом заболевания [30–32].

Необходимость более глубокого исследования процессов формирования ПГОК, в том числе под действием химио- и радиотерапии, привела к созданию клеточных моделей, имитирующих терапевтические воздействия *in vitro*. При исследовании большого числа линий опухолевых клеток было установлено, что факторами, способствующими образованию ПГОК, являются гипоксия [11, 20, 21, 23], ионизирующая радиация [33–36], а также ряд химиопрепаратов, стандартно применяемых в терапии опухолей. К таким препаратам относят: цисплатин [37, 38], доксорубин [39–41], паклитаксел [42, 43], доцетаксел [44], 5-флуороурацил, иринотекан [45], фотемустин [46] и др.

Возможность длительного прижизненного наблюдения за линиями опухолевых клеток после воздействия на них стрессорных факторов позволила лучше понять закономерности образования и деления ПГОК. N. Niu и соавт. [43] культивировали клетки рака яичников линий Hey, SKOV3 и OVCAR433 в среде, содержащей паклитаксел. Доза, аналогичная терапевтической, вызывала митотическую катастрофу и последующую гибель большинства диплоидных клеток, однако часть клеток сохранялась и отвечала на воздействие препарата последовательными циклами редупликации. В дальнейшем полиплоидные клетки подвергались процессу деполитоидизации путем мультиполярных митозов, почкования (budding) или расщепления (splitting). Это приводило к образованию парадиплоидных клеток, а следом – и но-

вой устойчивой популяции диплоидных дочерних клеток, способных делиться путем митоза. Геном дочерних клеток существенно отличался от исходного. Спектральное кариотипирование (SKY) показало наличие множественных хромосомных рearанжировок, включая делеции и транслокации, отличающих эти клетки как от исходных диплоидных клеток, так и от ПГОК. Дочерние клетки оказались более устойчивы к паклитакселу, чем исходные клетки, а также резистентны к действию винкристина и карбоплатина [43].

В недавнем исследовании клетки линий карциномы кишечника HCT116 и SW480 обрабатывали 5-флуороурацилом, иринотеканом и доксорубицином по схемам, имитирующим терапевтические режимы, используемые в клинике (LONG CHEMA protocol и AFTER CHEMA protocol) [45]. Все три препарата вызвали появление признаков преждевременного клеточного старения (SIPS), что подтверждалось появлением характерных черт: арестом клеточного цикла, существенным увеличением размера клеток и их полиплотидизацией, а также наличием активности β -галактозидазы и специфического секреторного фенотипа. Вслед за арестом пролиферации в обработанных препаратах культурах наблюдалось ее возобновление, обусловленное в значительной степени делением полиплотидных гигантских клеток. Авторы предложили рассматривать появление подобных стареющих клеток как один из механизмов формирования резистентности к терапии.

Изучение резистентности к химиотерапии при трижды негативном раке молочной железы проводилось на клеточной модели, созданной на основе линии MDA-MB-436 [47]. На клетки действовали доксорубицином и паклитакселом в условиях, моделирующих неoadъювантную химиотерапию, применяемую при лечении этого заболевания. Непосредственно после воздействия препарата происходила гибель основной массы клеток, через 1 нед отмечалось появление небольших округлых мононуклеарных клеток, а через 3 нед появлялись крупные ПГОК с массивной цитоплазмой. После 5 нед культивирования вокруг ПГОК возникали колонии мелких мононуклеарных клеток, образовавшихся в результате их асимметричного деления (почкования). Дочерние клетки характеризовались нейрноподобной формой, присутствием в цитоплазме липидных капель и наличием большого числа мелких митохондрий. Подобный комплекс морфологических изменений был ассоциирован с уникальным молекулярным профилем, отражающим существенные изменения в базовых клеточных процессах.

Появление гигантских полиплотидных клеток и их потомства наблюдали при облучении линий глиобластом человека U87MG и SF268 [34]. Авторы обнаружили в составе этих линий популяции резистентных клеток, способных выдерживать высокие дозы радиации. После облучения резистентные клетки подвергались клеточному слиянию и образовывали крупные многоядерные клетки.

Реакции различных клеточных линий на воздействие стрессорных факторов могут, однако, существенно различаться. Так, в работе Л.Н. Киселевой и соавт. было показано, что при действии фотемустина и облучения на клетки линий глиобластом A172, T98G, R1 и T2 резистентные многоядерные клетки появлялись только в линиях T98G и T2, тогда как все клетки A172 и R1 при тех же воздействиях погибали [46, 48].

Е. Kaur и соавт. обратили внимание на важность использования первичных культуральных систем для изучения резистентности опухолей и выбора адекватной тактики лечения [49]. Исследуя действие ионизирующей радиации на первичные культуры глиобластом, они сделали вывод, что высокий процент появления в их составе ПГОК коррелирует с плохим прогнозом. Это, по мнению авторов, свидетельствовало о том, что рекуррентные клетки происходят из гигантских опухолевых клеток, имеющих более «агрессивный» фенотип.

Следует отметить, что при изучении противоопухолевых препаратов способность стимулировать образование ПГОК до сих пор редко учитывается. Формирование подобных клеток занимает определенное, иногда довольно длительное время, и до момента появления этой популяции, а также дочерних, быстро пролиферирующих клеток, могут пройти недели и даже месяцы. По этой причине обозначенные популя-

ции клеток не могут быть учтены в широко распространенных клеточных тестах, включая «долговременный» (2 нед) тест колониеобразования, считающийся «золотым стандартом» при оценке радио- и химиочувствительности [38, 50, 51]. Кроме того, по мнению P. Puig и соавт. [37], влияние ПГОК и их потомства не может быть учтено при общепринятых исследованиях опухолевого роста *in vivo* до тех пор, пока время эксперимента не будет длиться примерно 35 дней после воздействия. Однако большинство методов, принятых для исследования препаратов на животных, не выходят за рамки этого критического временного параметра.

Большинство современных стратегий противоопухолевой терапии нацелено на прерывание митотического процесса, который в злокачественных опухолях резко активирован и регуляция которого нарушена. В медицинской практике используется около 100 лекарственных средств, направленных на блокирование клеточной пролиферации, хотя ингибирование митоза затрагивает лишь часть процесса развития опухоли. Сегодня активно идет поиск новых препаратов и стратегий лечения, учитывающих присутствие в составе опухоли длительно переживающих клеток, таких как ПГОК и их дочерние клетки, и принимающих во внимание тот факт, что химио- и радиотерапия способствуют формированию этих клеточных популяций.

Постепенно приходит осознание того факта, что при создании протоколов терапии опухолей рекомендуется принимать во внимание динамику формирования и деления ПГОК. F. Fei и соавт. установили, что в образцах ткани опухоли при колоректальном раке число ПГОК после проведения неoadъювантной химио- и радиотерапии увеличивается примерно в 3 раза [52]. Поскольку ПГОК и их дочерние клетки обладают ярко выраженными инвазивными свойствами и высокой миграционной активностью, авторы предположили, что удаление опухоли, учитывающее динамику процесса, может снизить вероятность проявления этими клетками свойств, опосредующих прогресс заболевания. На основании анализа более 300 историй болезней было показано, что более короткий промежуток времени между окончанием неoadъювантной химио- и радиотерапии и операцией соотносится с более высоким уровнем выживаемости.

В настоящее время ведется поиск молекулярных мишеней для терапевтического воздействия на ПГОК и их дочерние клетки. Одной из наиболее перспективных мишеней представляется кислая церамидаза (ASAHI), фермент метаболизма сфинголипидов. Этот фермент участвует в формировании резистентности к терапии, и его связывают с более агрессивным течением опухолевого процесса [53–56]. Экспрессия ASAHI была существенно повышена в ПГОК, полученных при воздействии доцетаксела или облучения на клетки линий рака простаты и легких [57]. Воздействие на ASAHI с помощью shRNA или ингибиторов не отменяло образование ПГОК, однако предотвращало появление дочерних клеток. Авторы пришли к выводу, что эндорепликация клеток опухоли в ответ на стрессорные агенты не зависит от ASAHI, тогда как деление ПГОК является ASAHI-зависимым.

В экспериментах, проведенных на бестимусных мышах, которым были привиты клетки рака простаты линии PPC-1, часть мышей получала лучевую терапию, а часть, наряду с облучением, ингибитор ASAHI LCL-521. У всех животных была достигнута клиническая ремиссия. Однако в течение последующих 100 дней у тех животных, которые были подвергнуты облучению, развивался рецидив, тогда как у жи-

вотных, получавших дополнительно LCL-521, не было зафиксировано ни одного рецидива [58]. Авторы объяснили результаты опыта тем, что облучение животных сопровождается появлением недетектируемой популяции резистентных клеток, которая может стать основой формирования рецидива. С помощью LCL-521 рост этой популяции может быть блокирован.

Специфические ингибиторы ASAHI находятся в настоящее время в стадии изучения, однако уже сейчас в клинической практике используются два препарата, ингибирующих этот фермент. К ним относятся кармофур, применяемый в Китае, Японии и Финляндии [59] и непосредственно связывающийся с ASAHI, и тамоксифен, который может быть эффективен при лечении различных видов опухолей [60, 61].

По мнению ряда авторов, поиск мишеней для блокирования деления ПГОК можно вести и среди тех генетических продуктов, отсутствие которых летально для эмбриона, но не существенно для взрослого организма. N. Niu и соавт. высказали мнение, что ПГОК являются соматическим эквивалентом бластомеров [43]. Они обратили внимание, что сфероиды, образующиеся из единичных полиплоидных клеток опухоли, морфологически неотличимы от ранних эмбрионов на стадии бластоцисты и морулы, а формирующие их клетки экспрессируют основные маркеры эмбриональных стволовых клеток. Известно, что образование гигантских стволовых клеток вследствие несостоятельности митоза/цитокinesis присуще эмбриональным клеткам на ранних предимплантационных стадиях эмбрионального развития. Авторы считают, что в клетках опухоли происходит дерепрессия эволюционно консервативных программ. Полиплоидные клетки опухоли, не вступающие в митоз, могут пережить воздействие радиации и химиопрепаратов. После прекращения действия стрессорных факторов ПГОК могут подвергаться асимметричному клеточному делению, а их дочерние клетки имеют потенциал для развития рецидива. Наряду с известными механизмами резистентности дедифференцировка рассматривается как одна из стратегий выживания в условиях стресса [14]. Показательно, что нокаут гена ASAHI приводит к гибели эмбриона на стадии 2–4 клеток, тогда как выключение этого гена во взрослом организме проявляет себя только снижением фертильности у самок [62]. Есть предположение, что ASAHI выполняет сходные функции в клетках бластоцисты и ПГОК. С учетом этих обстоятельств, в качестве препарата, предотвращающего деление ПГОК, предлагается мифепристон, который обладает антипрогестагенным действием и применяется в качестве экстренного контрацептива. Мифепристон ингибирует рост цисплатин-резистентных клеток рака легкого A549, которые репродуцируются предположительно посредством клеточного почкования [63].

Таким образом, комбинация традиционной терапии, вызывающей гибель делящихся клеток опухоли и позволяющей элиминировать основную массу опухоли, с одновременным применением препаратов, предотвращающих появление высокорезистентных ПГОК и их дочерних клеток, может стать ключом к эффективной терапии злокачественных новообразований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература/References

- Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Ed. 8. Philadelphia, 2010; p. 262–70.
- Heppner GH. Tumor heterogeneity. *Cancer Res* 1984; 44: 2259–65.
- Hope K, Bhatia M. Clonal interrogation of stem cells. *Nat Methods* 2011; 8 (Suppl. 4): S36–S40.
- Vitale I, Galluzzi L, Senovilla L et al. Illicit survival of cancer cells during polyploidization and depolyploidization. *Cell Death Differ* 2011; 18 (9): 1403–13.
- Illidge TM, Cragg MS, Fringes B et al. Polyploid giant cells provide a survival mechanism for p53 mutant cells after DNA damage. *Cell Biol Int* 2000; 24 (9): 621–33.
- Erenpreisa JA, Cragg MS, Fringes B et al. Release of mitotic descendants by giant cells from irradiated Burkitt's lymphoma cell line. *Cell Biol Int* 2000; 24 (9): 635–48.
- Sundaram M, Guernsey DL, Rajaraman MM, Rajaraman R. Neosis: a novel type of cell division in cancer. *Cancer Biol Ther* 2004; 3 (2): 207–18.
- Weihua Z, Lin Q, Ramoth AJ et al. Formation of solid tumors by a single multinucleated cancer cell. *Cancer* 2011; 117 (17): 4092–9.
- Niu N, Zhang J, Zhang N et al. Linking genomic reorganization to tumor initiation via the giant cell cycle. *Oncogenesis* 2016; 5 (12): e281.
- Zhang S, Mercado-Urbe I, Hanash S, Liu J. iTRAQ-based proteomic analysis of polyploid giant cancer cells and budding progeny cells reveals several distinct pathways for ovarian cancer development. *PLoS One* 2013; 8 (11): e80120.
- Zhang S, Mercado-Urbe I, Xing Z et al. Generation of cancer stem-like cells through the formation of polyploid giant cancer cells. *Oncogene* 2014; 33 (1): 116–28.
- Fei F, Zhang D, Yang Z et al. The number of polyploid giant cancer cells and epithelial-mesenchymal transition-related proteins are associated with invasion and metastasis in human breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 158–71.

13. Erenpreisa J, Cragg MS. Three steps to the immortality of cancer cells: senescence, polyploidy and self-renewal. *Cancer Cell Int* 2013; 13 (1): 92–104.
14. Liu J. The dualistic origin of human tumors. *Semin Cancer Biol* 2018; 53: 31–41.
15. Chen J, Niu N, Zhang J et al. Polyploid giant cancer cells (PGCCs): the evil roots of cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2019; 19 (5): 360–7.
16. Вартанян Н.Л. Роль гигантских полиплоидных клеток в развитии опухоли. *Клет. культ. инф. бюлл.* 2018; 34: 46–61.
17. Vartanyan N.L. Rol gigantskikh poliploidnykh kletok v razvitiu opukholi. *Klet. kult. inf. bull.* 2018; 34: 46–61 (in Russian).
18. Amend SR, Torga G, Lin KC et al. Polyploid giant cancer cells: unrecognized actuators of tumorigenesis, metastasis, and resistance. *Prostate* 2019; 79 (13): 1489–97.
19. Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest* 2011; 121 (10): 3786–8.
20. Zhang L, Ding P, Lv H et al. Number of polyploid giant cancer cells and expression of EZH2 are associated with VM formation and tumor grade in human ovarian tumor. *Biomed Res Int* 2014; 6: 903542.
21. Zhang S, Zhang D, Yang Z, Zhang X. Tumor budding, micropapillary pattern, and polyploidy giant cancer cells in colorectal cancer: current status and future prospects. *Stem Cells Int* 2016; 3: 1–8.
22. Lv H, Shi Y, Zhang L et al. Polyploid giant cancer cells with budding and the expression of cyclin E, S-phase kinase-associated protein 2, stathmin associated with the grading and metastasis in serous ovarian tumor. *BMC Cancer* 2014; 14 (1): 576–85.
23. Qu Y, Zhang L, Rong Z et al. Number of glioma polyploid giant cancer cells (PGCCs) associated with vasculogenic mimicry formation and tumor grade in human glioma. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32 (1): 75–82.
24. Rohlfalter V, Roth K, Finkernagel F et al. A multi-stage process including transient polyploidization and EMT precedes the emergence of chemoresistant ovarian carcinoma cells with a dedifferentiated and pro-inflammatory secretory phenotype. *Oncotarget* 2015; 6 (37): 40005–25.
25. Zhang D, Yang X, Yang Z et al. Daughter cells and erythroid cells budding from PGCCs and their clinicopathological significances in colorectal cancer. *J Cancer* 2017; 8 (3): 469–78.
26. Wang Y, Wang Y, Zheng W. Cytologic changes of ovarian epithelial cancer induced by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6 (10): 2121–28.
27. Yadav AS, Pandey PR, Butti R et al. The biology and therapeutic implications of tumor dormancy and reactivation. *Front Oncol* 2018; 8: 72.
28. Imai T. Growth patterns in human carcinoma. Their classification and relation to prognosis. *Obstet Gynecol* 1960; 16: 296–308.
29. Kanazawa H, Mitomi H, Nishiyama Y et al. Tumour budding at invasive margins and outcome in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2008; 10 (1): 41–7.
30. Nakamura T, Mitomi H, Kanazawa H et al. Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51 (5): 568–72.
31. Gonzalez-Guerrero M, Martinez-Cambor P, Vivanco B et al. The adverse prognostic effect of tumor budding on the evolution of cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76 (6): 1139–45.
32. Karayannopoulou G, Euvrard S, Kanitakis J. Tumour budding correlates with aggressiveness of cutaneous squamous-cell carcinoma. *Anticancer Res* 2016; 36 (9): 4781–5.
33. Lang-Schwarz C, Melcher B, Haumaier F et al. Budding and tumor-infiltrating lymphocytes – combination of both parameters predicts survival in colorectal cancer and leads to new prognostic subgroups. *Hum Pathol* 2018; 79: 160–7.
34. Puck TT, Marcus PI. Action of x-rays on mammalian cells. *J Exp Med* 1956; 103 (5): 653–66.
35. Kaur E, Rajendra J, Jadhav S et al. Radiation-induced homotypic cell fusions of innately resistant glioblastoma cells mediate their sustained survival and recurrence. *Carcinogenesis* 2015; 36 (6): 685–95.
36. Mirzayans R, Andrais B, Scott A et al. Multinucleated giant cancer cells produced in response to ionizing radiation retain viability and replicate their genome. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (2): 360.
37. Mirzayans R, Andrais B, Murray D. Impact of premature senescence on radiosensitivity measured by high throughput cell-based assays. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (7): 1460.
38. Puig PE, Guilly MN, Bouchot A et al. Tumor cells can escape DNA-damaging cisplatin through DNA endoreplication and reversible polyploidy. *Cell Biol Int* 2008; 32 (9): 1031–43.
39. Mirzayans R, Andrais B, Murray D. Do multiwell plate high throughput assays measure loss of cell viability following exposure to genotoxic agents? *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): 1679.
40. Sliwinski MA, Mosieniak G, Wolanin K et al. Induction of senescence with doxorubicin leads to increased genomic instability of HCT116 cells. *Mech Ageing Dev* 2009; 130 (1–2): 24–32.
41. Mosieniak G, Sliwinski MA, Alster O et al. Polyploidy formation in doxorubicin-treated cancer cells can favor escape from senescence. *Neoplasia* 2015; 17 (12): 882–93.
42. Was H, Czarnačka J, Kominek A et al. Some chemotherapeutics-treated colon cancer cells display a specific phenotype being a combination of stem-like and senescent cell features. *Cancer Biol Ther* 2018; 19 (1): 63–75.
43. Zhang S, Mercado-Urbe I, Liu J. Tumor stroma and differentiated cancer cells can be originated directly from polyploid giant cancer cells induced by paclitaxel. *Int J Cancer* 2014; 134 (3): 508–18.
44. Niu N, Mercado-Urbe I, Liu J. Dedifferentiation into blastomere-like cancer stem cells via formation of polyploid giant cancer cells. *Oncogene* 2017; 36 (34): 4887–900.
45. Ogden A, Rida PC, Knudsen BS et al. Docetaxel-induced polyploidization may underlie chemoresistance and disease relapse. *Cancer Lett* 2015; 367 (2): 89–92.
46. Was H, Czarnačka J, Kominek A et al. Some chemotherapeutics-treated colon cancer cells display a specific phenotype being a combination of stem-like and senescent cell features. *Cancer Biol Ther* 2018; 19 (1): 63–75.
47. Киселева Л.Н., Карташев А.В., Вартанян Н.Л. и др. Действие фотемустина на клетки линий глиобластом человека. *Цитология.* 2018; 60 (1): 21–9.
48. [Kiseleva L.N., Kartashev A.V., Vartanyan N.L. et al. Deistvie fotemustina na kletki linii glioblastom cheloveka. *Tsitologiya.* 2018; 60 (1): 21–9 (in Russian).]
49. Sirois I, Aguilar-Mahecha A, Lafleur J et al. A unique morphological phenotype in chemoresistant triple-negative breast cancer reveals metabolic reprogramming and PLIN4 expression as a molecular vulnerability. *Mol Cancer Res* 2019; 17 (12): 2492–507.
50. Киселева Л.Н., Карташев А.В., Вартанян Н.Л. и др. Резистентные к действию генотоксических факторов многоядерные клетки в культивируемых линиях глиобластом человека. *Цитология.* 2018; 60 (8): 616–22.
51. [Kiseleva L.N., Kartashev A.V., Vartanyan N.L. et al. Reziistentnye k deistviyu genotoksicheskikh faktorov mnogoyadernye kletki v kul'tiviruemykh liniyakh glioblastom cheloveka. *Tsitologiya.* 2018; 60 (8): 616–22 (in Russian).]
52. Kaur E, Goda JS, Ghorai A et al. Molecular features unique to glioblastoma radiation resistant residual cells may affect patient outcome – a short report. *Cell Oncol (Dordr)* 2019; 42 (1): 107–16.
53. Mirzayans R, Andrais B, Murray D. Viability assessment following anticancer treatment requires single-cell visualization. *Cancers (Basel)* 2018; 10 (8): 255.
54. Mirzayans R, Murray D. Intratumor heterogeneity and therapy resistance: contributions of dormancy, apoptosis reversal (anastasis) and cell fusion to disease recurrence. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (4): 1308.
55. Fei F, Zhang M, Li B et al. Formation of polyploid giant cancer cells involves in the prognostic value of neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *J Oncol* 2019; ID 2316436.
56. Leclerc J, Garandeau D, Pandiani C et al. Lysosomal acid ceramidase ASAH1 controls the transition between invasive and proliferative phenotype in melanoma cells. *Oncogene* 2019; 38 (8): 1282–95.
57. Camacho L, Meca-Cortes O, Abad JL et al. Acid ceramidase as a therapeutic target in metastatic prostate cancer. *J Lipid Res* 2013; 54 (5): 1207–20.
58. Nguyen HS, Shabani S, Awad AJ et al. Molecular markers of therapy-resistant glioblastoma and potential strategy to combat resistance. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (6): 1765.
59. Bai A, Mao C, Jenkins RW et al. Anticancer actions of lysosomally targeted inhibitor, LCL521, of acid ceramidase. *PloS One* 2017; 12 (6): e0177805.
60. White-Gilbertson S, Lu P, Norris JS, Voelkel-Johnson C. Genetic and pharmacological inhibition of acid ceramidase prevents asymmetric cell division by neosis. *J Lipid Res* 2019; 60 (7): 1225–35.
61. Cheng JC, Bai A, Beckham TH et al. Radiation-induced acid ceramidase confers prostate cancer resistance and tumor relapse. *J Clin Invest* 2013; 123 (10): 4344–58.
62. Dementiev A, Joachimiak A, Nguyen H et al. Molecular mechanism of inhibition of acid ceramidase by carmofur. *J Med Chem* 2019; 62 (2): 987–92.
63. Morad SA, Levin JC, Tan SF et al. Novel off-target effect of tamoxifen-inhibition of acid ceramidase activity in cancer cells. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831 (12): 1657–64.
64. White-Gilbertson S, Lu P, Jones CM et al. Tamoxifen is a candidate first-in-class inhibitor of acid ceramidase that reduces amitotic division in polyploid giant cancer cells-unrecognized players in tumorigenesis. *Cancer Med* 2020; 3.
65. Eliyahu E, Shtraizent N, Shalgi R, Schuchman EH. Construction of conditional acid ceramidase knockout mice and in vivo effects on oocyte development and fertility. *Cell Physiol Biochem* 2012; 30 (3): 735–48.
66. Kapperman HE, Goyeneche AA, Telleria CM. Mifepristone inhibits non-small cell lung carcinoma cellular escape from DNA damaging cisplatin. *Cancer Cell Int* 2018; 18 (1): 185.

Информация об авторах / Information about the authors

Вартанян Наталья Леоновна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. гибридной технологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». E-mail: nvartanian@mail.ru

Пиневиц Агния Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. гибридной технологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова», ст. преподаватель каф. цитологии и гистологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: agniapinevich@gmail.com

Бодз Ирина Игоревна – аспирант каф. цитологии и гистологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: st066216@student.spbu.ru

Самойлович Марина Платоновна – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. гибридной технологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова», ст. преподаватель каф. цитологии и гистологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: mpsamoylovich@gmail.com

Natalia L. Vartanyan – Cand. Sci. (Biol.), Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies. E-mail: nvartanian@mail.ru

Agnia A. Pinevich – Cand. Sci. (Biol.), Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg University. E-mail: agniapinevich@gmail.com

Irina I. Bode – Graduate Student, Saint Petersburg University. E-mail: st066216@student.spbu.ru

Marina P. Samoylovich – D. Sci. (Biol.), Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg University. E-mail: mpsamoylovich@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020

Современные перспективы в последовательной терапии метастатического колоректального рака с акцентом на использование регорафениба

М.И. Секачева^{✉1}, Р.И. Нуриев¹, А.А. Рожков¹, А.В. Семенов¹, Н.Н. Багмет², А.М. Борода¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

[✉]sekach_rab@mail.ru

Аннотация

За последние два десятилетия появилось множество новых видов таргетной терапии метастатического колоректального рака (мКРР), что значительно повысило выживаемость пациентов. Однако при этом возникли вопросы, связанные с определением оптимальной последовательности и комбинации разных препаратов. Цитотоксические агенты, включая иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил и капецитабин, являются основой лечения мКРР. В дополнение к ним арсенал современного онколога включает в себя препараты из групп, направленных на ингибирование эпидермальных факторов роста (например, цетуксимаб и панитумумаб) и ингибирование факторов ангиогенеза опухоли (например, бевацизумаб и афлиберцепт). Кроме того, при определенной молекулярной сигнатуре опухоли возможно использование иммуноонкологических препаратов, а также трастузумаба и энкорафениба. К сожалению, эти новые показания охватывают лишь небольшую часть пациентов. Отдельное место занимает мультикиназный ингибитор регорафениб, который может быть использован у пациентов вне зависимости от статуса мутации RAS. В последние годы все большее внимание уделяется подбору препаратов для последовательной терапии мКРР. В этом обзоре обсуждаются важные клинические данные, касающиеся непосредственно роли таргетных препаратов в лечении мКРР в разных подгруппах пациентов.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, таргетная терапия колоректального рака, регорафениб, последовательная терапия.

Для цитирования: Секачева М.И., Нуриев Р.И., Рожков А.А. и др. Современные перспективы в последовательной терапии метастатического колоректального рака с акцентом на использование регорафениба. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 109–113. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200342

Review

Modern perspectives in sequential therapy for metastatic colorectal cancer with reference to the use of regorafenib

Marina I. Sekacheva^{✉1}, Rinat I. Nuriev¹, Aleksandr A. Rozhkov¹, Alexey V. Semenov¹, Nikolai N. Bagmet², Aleksandr M. Boroda¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

[✉]sekach_rab@mail.ru

Abstract

Over the past two decades, many new variants of targeted therapy for metastatic colorectal cancer (mCRC) had appeared, and significantly increased patient survival. However, there were questions relating to the definition of the optimal sequence and the combination of different drugs. Cytotoxic agents, including irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil and capecitabine, are the basis of the treatment of mCRC. In addition, the arsenal of modern oncologist includes the group of drugs inhibiting the epidermal growth factors (for example, cetuximab and panitumumab) and inhibiting tumor angiogenesis factors (for example, bevacizumab and aflibercept). Moreover, the use of immuno-oncology drugs, trastuzumab or encorafenib is possible in case of knowing tumor-specific molecular signature. Unfortunately, these new indications can be used only in small proportion of patients. The multikinase inhibitor regorafenib takes a special place, it can be used in patients in spite of RAS mutation status. The increasing attention has been paid to the selection of the drugs for sequential therapy of mCRC, recently. This review discusses important clinical data on the direct role of targeted drugs in the treatment of mCRC in different subgroups of patients.

Key words: metastatic colorectal cancer, targeted therapy of colorectal cancer, regorafenib, sequential therapy.

For citation: Sekacheva M.I., Nuriev R.I., Rozhkov A.A. et al. Modern perspectives in sequential therapy for metastatic colorectal cancer with reference to the use of regorafenib. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 109–113. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200342

Введение

За последние два десятилетия общая выживаемость (ОВ) пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) заметно увеличилась. Во многих последних рандомизированных клинических исследованиях медиана ОВ пациентов равняется 30 мес или даже дольше [1–4]. Причины этого многочисленны и многофакторны, но наиболее важными можно считать усовершенствование терапии 1-й линии и выявление факторов (например, биомаркеров) оптимизации лечения на основе многофакторного процесса принятия решений; увеличение частоты резекций ограниченных метастазов и, следовательно, рост числа пациентов с низким риском рецидива; а также растущее количество вариантов лечения с формированием терапевтических последовательностей благодаря внедрению новых терапевтических препаратов [5]. Остается неясным вопрос, какой именно из этих факторов имел наибольший успех, однако в важной роли современных схем химио- и таргетной терапии мало кто сомневается. Сегодня для лечения мКРР доступно несколько таргетных препаратов, направленных на ингибирование ангиогенеза, которые используются либо в виде монотерапии, либо в сочетании с химиотерапией [6]. В этой статье обобщены данные о современных схемах лечения мКРР, рассмотрены клинические данные, подтверждающие роль таргетных препаратов в основных терапевтических схемах, а также проанализированы новые тенденции в терапевтических стратегиях и молекулярном тестировании при колоректальном раке (КРР).

Химиотерапевтические методы

Общепринятыми как в России, так и в международном сообществе схемами 1-й линии лечения мКРР являются химиотерапевтические методы, базовым компонентом которых считается 5-фторурацил. Так, большинство профессиональных руководств рекомендуют начинать лечение мКРР со схем FOLFOX (5-фторурацил + оксалиплатин + лейковорин), FOLFIRI (5-фторурацил + иринотекан + лейковорин), XELOX (капецитабин + оксалиплатин) или FOLFOXIRI (5-фторурацил + оксалиплатин + иринотекан + лейковорин) [7]. Эти схемы интенсивной цитотоксической терапии имеют схожую терапевтическую эффективность [7–10].

Последовательная терапия с использованием таргетных препаратов

С середины 1990-х годов в арсенале вариантов лечения КРР появилось несколько основных таргетных препаратов. С появлением новых вариантов лечения и комбинаций медиана ОВ пациентов увеличилась приблизительно до 36 мес при опухолях RAS дикого типа [1]. Результаты проведенных клинических исследований позволяют в настоящее время не просто выбирать различные таргетные препараты для лечения КРР, но и помогают определять последовательность использования препаратов с переходом на следующие этапы лечения при недостаточной эффективности.

Бевацизумаб, ингибитор биологической активности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), цетуксимаб и панитумумаб, блокаторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) являются таргетными препаратами, которые в настоящее время используются в качестве терапии 1-й линии мКРР в сочетании с химиотерапией. Данные препараты показали свою эффективность в соответствующих клинических исследованиях [11–13].

Подбор терапии при прогрессии заболевания после использования препаратов 1 и 2-й линии является крайне сложной задачей. Тем не менее уже сегодня можно выделить несколько важных опорных точек, которые позволяют принимать решение об использовании того или иного препарата. Во-первых, важно принимать во внимание индивидуальные факторы пациента (например, сопутствующие заболевания). Во-вторых, стоит учесть молекулярные характеристики и тенденции прогрессирования заболевания. В-третьих, нужно обратить внимание на факторы, связанные с предыдущим лечением, которые включают в себя эффективность и побочные эффекты препаратов.

Роль регорафениба в терапии мКРР

Регорафениб является мультиткинным ингибитором, направленным на ингибирование ангиогенеза, онкогенеза, а также таргетирующим микроокружение опухоли (тромбоцитарный фактор роста и фактор роста фибробластов) [14]. Этот препарат показал свою эффективность в исследовании CORRECT, приведя к значительному увеличению ОВ пациентов по сравнению с плацебо (медиана ОВ 6,4 мес против 5,0 мес; $p=0,005$). В клиническое исследование включались пациенты с оценкой по шкале ECOG-ВОЗ 0 или 1 с прогрессией заболевания на фоне химиотерапии на основе 5-фторурацила, оксалиплатина и иринотекана, ингибитора VEGF и, если обнаружена мутация KRAS дикого типа, ингибитора EGFR [15]. Показатели контроля заболевания оказались значительно выше у пациентов, которые получали регорафениб (41% против 15%; $p<0,001$) [15, 16]. Кроме того, существуют данные ретроспективного анализа, свидетельствующие о том, что радиологические признаки возникновения кавитации в местах метастазов в легкие при терапии регорафенибом ассоциировано с благоприятным исходом [17].

Результаты исследования CORRECT подтверждены также в другом исследовании III фазы под названием CONCUR. Регорафениб привел к значительному увеличению ОВ (первичной конечной точки исследования) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с плацебо (медиана ОВ 8,8 мес против 6,3 мес; $p=0,00016$; медиана ВБП 3,2 мес против 1,7 мес; $p<0,0001$ соответственно) [18]. В отличие от исследования CORRECT, в исследовании CONCUR приняли участие больше пациентов, которые получали только одну или две предыдущие схемы препаратов (35% от общего числа пациентов). Кроме того, проведен анализ подгрупп, который показал, что более раннее применение регорафениба может быть ассоциировано с более благоприятными исходами [18]. Схожие результаты с данными рандомизированных исследований III фазы CORRECT и CONCUR наблюдались в когортном исследовании REBECCA и большом проспективном исследовании CONSIGN [19, 20]. Стоит упомянуть, что регорафениб показал относительно хороший профиль токсичности с данными, примерно совпадающими с результатами более ранних исследований. Наиболее частыми побочными эффектами стали артериальная гипертензия, дерматологические проявления токсичности, утомляемость, увеличение уровня билирубина, аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы [20]. Согласно данным исследований CORRECT и CONCUR применение регорафениба не привело к ухудшению качества жизни пациентов по сравнению с применением плацебо [16, 18].

Крайне интересным является тот факт, что регорафениб довольно редко приводит к гематологическим побочным эффектам. В связи с отличным от химиотерапии профилем токсичности целесообразно использование регорафениба при развитии гематологических побочных эффектов на фоне химиотерапии. К сожалению, на сегодняшний день нет данных клинических исследований, позволяющих достоверно рекомендовать использование регорафениба при развитии серьезных гематологических побочных эффектов, ограничивающих применение химиотерапевтических агентов. Однако, учитывая также и возможную ресенсибилизирующую роль регорафениба, данная последовательность является крайне перспективной для последующего изучения.

Иммуномодулирующие свойства регорафениба

Кроме влияния на ангио- и онкогенез регорафениб обладает также и иммуномодулирующими свойствами. В последние десятилетия стало известно, что иммунная система крайне тесно взаимодействует с опухолями, и разработаны препараты, усиливающие противоопухолевую активность иммунных клеток. Известно, что регорафениб ингибирует CSF1R, рецептор тирозинкиназы, участвующий в пролиферации макрофагов [21]. Опухольассоциированные макрофаги (ТАМ) обычно играют отрицательную роль в противо-

опухолевом ответе, выделяя ингибирующие цитокины и подавляя иммунную реакцию. Таким образом, ингибирование CSF1R может приводить к снижению рекрутирования опухолеассоциированных макрофагов, ограничивая их иммуноподавляющую функцию [21]. В последние годы ингибиторы иммунных контрольных точек, включая антитела против PD-1/PD-L1, стали неотъемлемой частью терапии многих онкологических заболеваний. Несмотря на высокую эффективность данных препаратов при лечении некоторых видов опухолей, ответ к ним не всегда удовлетворителен. В связи с этим способность регорафениба модулировать противоопухолевый иммунитет находится в центре внимания. Кроме того, предполагается, что данный препарат может усиливать эффект ингибиторов PD-1 и PDL-1. Например, из результатов исследования REGONIVO известно, что комбинированная терапия ниволумабом и регорафенибом мКРР приводит к значительному снижению количества регуляторных Т-клеток в популяции опухолинфильтрирующих лимфоцитов (TIL) [22]. Данное наблюдение крайне важно, поскольку регуляторные Т-клетки подавляют иммунный ответ, и повышенная инфильтрация опухолевой ткани этими клетками ассоциирована с пониженной эффективностью терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Таким образом, использование регорафениба может помочь улучшить результаты иммунотерапии мКРР.

Использование биомаркеров при подборе терапии

До сих пор не разработана панель биомаркеров, которая позволяла бы однозначно подбирать терапию мКРР. Тем не менее уже известны прогностические маркеры неблагоприятного исхода заболевания, используемые для отбора пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от антител к эпидермальным факторам роста. Несколько лет назад разработана система классификации КРР, основанная на экспрессии генов, которая выделяет четыре основных подтипа КРР, называемых консенсусными (CMS) [23, 24]. Для этого использованы данные исследования CORRECT. Например, уже известно, что пациенты с КРР субтипов CMS2 и CMS4 показывают наибольшую эффективность от терапии регорафенибом, выраженную в ОВ. В то же время, если сравнивать показатели ВБП заболевания, то наилучшая эффективность регорафениба наблюдалась для подтипов CMS2, CMS3 и CMS4, но не для подтипа CMS1 [25]. Данная новая классификация КРР, основанная на взаимосвязи между фенотипом неопластической клетки и соответствующим иммунным и стромальным профилем, в будущем может стать основой для определения наиболее подходящих методов лечения.

Повторное использование таргетных препаратов

Повторное использование, или реинтродукция, препарата либо терапевтической схемы возможно при соблюдении одного важного критерия: первоначальное использование данного препарата должно быть ассоциировано с однозначной клинической эффективностью. При этом применение препарата может быть прекращено в результате различных причин (например, из-за возникновения или с целью предотвращения кумулятивной токсичности). В последние годы многие онкологи стали прекращать терапию мКРР до наступления прогрессии с запланированным повторным использованием препарата через некоторое время. Подобные «гибридные» схемы лечения часто можно наблюдать при комбинированных методах терапии 1-й линии.

Несмотря на сказанное, в некоторых случаях возможно также повторное использование препаратов, к которым у пациента уже развилась резистентность. Кроме того, могут даже наблюдаться ситуации, при которых применение та-

ких режимов ассоциировано с более благоприятными исходами, чем, например, внедрение новых лекарственных средств. Результаты нескольких ретроспективных исследований показали, что частота ответа на повторное использование оксалиплатина после развития резистентности может достигать 20%, при этом к стабилизации заболевания такой подход приводит примерно в 40% случаев. Медиана ВБП при этом составила в среднем около 5,5 мес у пациентов, у которых оксалиплатин отменен на период как минимум 6 мес в сравнении с 3,5 мес в общей популяции [26–28]. Эти данные иллюстрируют важность так называемых химиотерапевтических каникул, в течение которых лечение осуществляется с использованием таргетной терапии.

Эффективность повторной терапии ингибиторами эпидермальных факторов роста в настоящее время активно изучается. Так, уже сейчас имеются данные, которые позволяют предположить возможный положительный эффект от повторного использования ингибиторов EGFR. В ближайшем будущем возможно использование методов мониторинга циркулирующей опухолевой ДНК с целью определения специфических мутаций по данным анализа крови в генах EGFR, KRAS, NRAS, ERBB2, BRAF и других, которые вызывают развитие опухолевой резистентности к определенному препарату в ходе лечения. Это позволит с еще большей точностью подбирать таргетные препараты для повторного использования [29, 30]. Известно, что после отмены ингибиторов EGFR количество EGFR-резистентных мутантных клонов опухолевых клеток может снижаться, поскольку опухолевый геном динамически адаптируется к новым условиям [31].

Заслуживает также отдельного внимания использование регорафениба между схемами химиотерапии, так как существуют данные о возможности восстановления чувствительности к прошлым схемам химиотерапии при применении этого препарата. Результаты ретроспективного анализа показывают, что реинтродукция химиотерапии является одним из возможных вариантов продолжения терапии мКРР после периода лечения регорафенибом [31]. Однако необходимо проведение более крупных исследований для однозначной оценки роли регорафениба в качестве ресенсибилизирующего агента.

Заключение

Увеличение продолжительности жизни пациентов с мКРР в последние годы привело к важным вопросам определения последовательности терапии химио- и таргетными препаратами. В настоящее время возможно проведение нескольких генетических исследований, которые позволяют подбирать наиболее оптимальную терапию. Данные тесты включают в себя определение мутаций KRAS, NRAS, а также секвенирование на мутацию BRAFV600E и микросателлитную нестабильность. У пациентов с мутациями RAS дикого типа возможно первоначальное использование препарата из любого из существующих классов. При повторном их применении стоит ориентироваться на индивидуальные данные о предыдущей эффективности и токсичности препаратов, а в некоторых случаях и на данные повторных молекулярных тестов. В настоящее время медиана ОВ пациентов уже составляет более 30 мес и с каждым годом продолжает увеличиваться. С появлением новых и более современных методов таргетной терапии с разными механизмами действия все более реальной становится гипотеза о трансформации мКРР в болезнь с хроническим течением.

Конфликт интересов. Публикация при поддержке АО «Байер». Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Publication with the support of "Bayer". The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Loree JM, Kopetz S. Recent developments in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Ther Advanc Med Oncol* 2017; 9 (8): 551–64.
- Miyamoto Y, Suyama K, Baba H. Recent advances in targeting the EGFR signaling pathway for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (4): 752.
- Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KP et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019; 20 (4): 518–30.
- Kopetz S, McDonough SL, Lenz HJ et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406).
- Cimbor KK, Bekaii-Saab T. A comprehensive review of sequencing and combination strategies of targeted agents in metastatic colorectal cancer. *The oncologist*. 2018; 23 (1): 25.
- Goldstein DA, Zeichner SB, Bartnik CM et al. Metastatic colorectal cancer: a systematic review of the value of current therapies. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15 (1): 1–6.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27 (8): 1386–422.
- Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *Jama* 2017; 317 (23): 2392–401.
- Marques RP, Duarte GS, Sterrantino C et al. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critic Rev Oncol/Hematol* 2017; 118: 54–62.
- Eisterer W, Prager G. Chemotherapy, Still an Option in the Twenty-First Century in Metastatic Colorectal Cancer? *Cardiovasc Int Radiol* 2019; p. 1–8.
- Stintzing S, Modest DP, Rossius L et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (10): 1426–34.
- Fornasier G, Francescon S, Baldo P. An update of efficacy and safety of cetuximab in metastatic colorectal cancer: a narrative review. *Advanc Ther* 2018; 35 (10): 1497–509.
- Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J et al. FOLFOXIRI plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized, open-label, phase II VOLFI study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 2019; 37 (35): 3401–11.
- Schmieder R, Hoffmann J, Becker M et al. Regorafenib (BAY 73–4506): antitumor and antimetastatic activities in preclinical models of colorectal cancer. *Int J Cancer*. *J Int du Cancer* 2014; 135: 1487–96.
- Grothey A, Falcone A, Humblet Y et al. Subgroup analysis of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib (REG) in the CORRECT trial who had progression-free survival (PFS) longer than 4 months. *J Clin Oncol* 2015; 33: 710.
- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–12.
- Ricotta R, Verrioli A, Ghezzi S et al. Radiological imaging markers predicting clinical outcome in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with regorafenib: post hoc analysis of the CORRECT phase III trial (RadioCORRECT study). *ESMO Open* 2017; 1: e000111.
- Li J, Qin S, Xu R et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 619–29.
- Tougeron D, de la Fouchardiere C, Etienne PL et al. REBECCA: A large cohort study of Regorafenib (REG) in the real-life setting in patients (pts) previously treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur Soc Med Oncol* 2014. Madrid, Spain 2014.
- Van Cutsem E, Ciardiello F, Hofheinz R et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer* 2015. Barcelona, Spain. *Ann Oncol* 2015; p. iv118.
- Cannarile MA, Weisser M, Jacob W et al. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy. *J Immunother Cancer* 2017; 5 (1): 53.
- Fukuoka S, Hara H, Takahashi N et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric (GC) or colorectal cancer (CRC): an open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603) [ASCO abstract 2522]. *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl. 15).
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21: 1350–6.
- Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 79–92.
- Teufel M, Schwenke S, Seidel H et al. Molecular subtypes and outcomes in regorafenib-treated patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) enrolled in the CORRECT trial. *ASCO* 2015. Chicago, Illinois, USA; 2015.
- Bhadkamkar NA, Sahin IH, Shen Y et al. Outcomes in patients (pts) with colorectal cancer (CRC) treated with oxaliplatin-based chemotherapy (OC) following prior oxaliplatin exposure. *ASCO Meet Abstr* 2013; 31: 500.
- Townsend AR, Bishnoi S, Broadbridge V et al. Rechallenge with oxaliplatin and fluoropyrimidine for metastatic colorectal carcinoma after prior therapy. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 49–52.
- Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F et al. Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3813–20.
- Arena S, Bellosillo B, Siravegna G et al. Emergence of multiple EGFR extracellular mutations during cetuximab treatment in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2157–66.
- Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med* 2015; 21: 827.
- Bertocchi P, Aroldi F, Prochilo T et al. Chemotherapy rechallenge after regorafenib treatment in metastatic colorectal cancer: still hope after the last hope? *J Chemother* 2017; 29 (2): 102–5.

Информация об авторах / Information about the authors

Секачева Марина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины, дир. Института персонализированной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: sekach_rab@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0015-7094

Нуриев Ринат Ильшатovich – аспирант каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Рожков Александр Александрович – ординатор каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Семенов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, проф., каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: semenkov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7365-6081; Scopus ID: 39362227000

Багмет Николай Николаевич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд-ния хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». E-mail: bagmetn@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8325-4409

Борода Александр Моисеевич – науч. сотр. НИО «Центр персонализированной онкологии "Онкотаргет"» Института персонализированной медицины научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: alex.boroda@lenta.ru; ORCID: 0000-0002-4196-6042; Scopus ID: 56485884100

Marina I. Sekacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sekach_rab@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0015-7094

Rinat I. Nuriev – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Aleksandr A. Rozhkov – Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Alexey V. Semenov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: semenkov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7365-6081; Scopus ID: 39362227000

Nikolai N. Bagmet – D. Sci. (Med.), Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery. E-mail: bagmetn@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8325-4409

Aleksandr M. Boroda – Research Officer, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: alex.boroda@lenta.ru; ORCID: 0000-0002-4196-6042; Scopus ID: 56485884100

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020

Клинический случай

Применение ниволумаба при колоректальном раке, ассоциированном с синдромом Линча

Г.А. Хакимов^{1,2}, А.А. Трякин^{3,4}, Г.Г. Хакимова^{✉3}¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Республика Узбекистан;²Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан;³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;⁴ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ hgg_doc@mail.ru

Аннотация

Синдром Линча (СЛ), возникающий в результате нарушений репарации неспаренных оснований ДНК, характеризуется повышенным риском развития рака толстой кишки, эндометрия и мочевыводящих путей. При этом известно, что при колоректальном раке наличие высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) сопровождается лучшей выживаемостью, не зависящей от каких-либо других факторов прогноза, включая стадию опухоли. Так, у пациентов со II стадией спорадического колоректального рака MSI-H встречается в 22% случаев, при III – в 12%, а при IV – только в 2%. Независимо от типа опухоли, иммунотерапия ингибиторами контрольных точек была одобрена для лечения пациентов с неоперабельными или метастатическими опухолями с нарушением системы репарации ДНК (dMMR), что может быть опцией для лечения пациентов с СЛ. В статье описывается клиническое наблюдение пациентки с герминальной мутацией MLH1 и с первично-множественными злокачественными образованиями ободочной кишки, получавшей лечение ниволумабом в течение 26 мес. Это наблюдение демонстрирует успех иммунотерапии после 6 линий химиотерапии, подразумевая потенциальный контроль опухолевого роста у пациентов с СЛ.

Ключевые слова: иммунотерапия, рак толстой кишки, микросателлитная нестабильность, анти-PD-1-моноклональные антитела, ниволумаб, пембролизумаб.

Для цитирования: Хакимов Г.А., Трякин А.А., Хакимова Г.Г. Применение ниволумаба при колоректальном раке, ассоциированном с синдромом Линча. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 114–119. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200350

Clinical Case

Use of nivolumab for colon cancer with Lynch syndrome

Golib A. Khakimov^{1,2}, Alexey A. Tryakin^{3,4}, Gulnoz G. Khakimova^{✉3}¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan;²Tashkent City branch Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Republic of Uzbekistan;³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;⁴Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

✉ hgg_doc@mail.ru

Abstract

Lynch syndrome (LS), which occurs as a result of the defects in DNA mismatch repair, is characterized by an increased risk of colon, endometrial and urinary tract cancers. It is known that in case of colorectal cancer, the presence of high-frequency microsatellite instability (MSI-H) is associated with better survival rates, independent of other prognostic factors, including the stage of tumor development. Thus, in stage II sporadic colorectal cancer, MSI-H occurs in 22% of cases, in stage III – in 12% of cases, and in stage IV – only in 2% of cases. Regardless of the type of the tumor, immunotherapy using checkpoint inhibitors has been approved for treating patients with unresectable or metastatic tumors with deficient DNA mismatch repair (dMMR), this fact can be used as an approach to treatment patients with LS. The article describes the clinical observation of the patient with germline mutation in MLH1 gene, suffering from multiple primary malignancies of the colon, who has been receiving nivolumab for 26 months. This observation demonstrates the success of immunotherapy after sixth-line chemotherapy, showing the potential control of tumor growth in patients with LS.

Key words: immunotherapy, colon cancer, microsatellite instability, anti-PD-1 monoclonal antibodies, nivolumab, pembrolizumab.

For citation: Khakimov G.A., Tryakin A.A., Khakimova G.G. Use of nivolumab for colon cancer with Lynch syndrome. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 114–119. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200350

Введение

Синдром Линча (СЛ) – высокопенетрантный аутосомно-доминантный наследственный онкологический синдром, ассоциированный с повышенным риском развития злокачественных новообразований (ЗНО) желудочно-кишечного тракта, в первую очередь колоректального рака (КРР), а также рака эндометрия у женщин [1]. Ежегодно в мире диагно-

стируется около 36–60 тыс. случаев КРР, ассоциированных с СЛ [2]. По данным популяционных исследований, СЛ диагностируют в 1 из 35 вновь зарегистрированных случаев КРР [3]. Окончательный диагноз СЛ основан на выявлении нарушений системы репарации ДНК (dMMR), главным образом MLH1, PMS2, MSH2 и MSH6. Эти дефекты приводят к накоплению генетических ошибок во время репликации ДНК и, сле-

довательно, к высокому уровню микросателлитной нестабильности (MSI-H) [4]. Ниволумаб, антитело против рецептора программируемой клеточной смерти-1 (PD-1), эффективен у пациентов с опухолями с MSI-H или dMMR. При локализованном КРР MSI-H выявляется в 15% случаев, при метастатическом – в 4–5% случаев [5]. На сегодняшний день иммунотерапия анти-PD-1-антителами является опцией выбора у пациентов с метастатическим КРР с MSI-H начиная со 2-й линии терапии, а также может применяться в 1-й линии у пациентов, не подлежащих химиотерапии [6].

Представляем **клинический случай** пациентки с первично-множественным злокачественным образованием ободочной кишки, ассоциированным с СЛ.

Пациентка 1940 г. р., впервые заболела КРР в 1980 г., по поводу чего ей выполнена правосторонняя гемиколэктомия. В 2008 г. диагностирован рак сигмовидной кишки и выполнена резекция кишки. В 2010 г. выявлен рак нисходящей кишки, по поводу чего выполнена резекция ободочной кишки. В 2012 г. диагностировали рецидив в ложе удаленной опухоли.

Гистологически опухоль представлена аденокарциномой, G2. При генетическом исследовании в гене MLH1 обнаружена мутация c1896+1G>C.

По месту жительства проведено 4 курса химиотерапии по схеме FOLFOX с последующим удалением опухоли с резекцией передней брюшной стенки, краевой резекцией V сегмента печени, холецистэктомией, резекцией нижней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки, резекцией головки поджелудочной железы (ПЖЖ), антропилорической резекцией желудка с формированием анастомоза по Ру.

В феврале 2013 г. у пациентки вновь выявлен рецидив (образование, размером 7,8×5,4 см, между передней брюшной стенкой и краем печени). При эксплоративной лапаротомии выявлен конгломерат петель тонкой кишки с метастазом 5 см в проекции ложа желчного пузыря, фиксированный к головке ПЖЖ, краю печени.

В апреле 2013 г. пациентка обратилась в Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии, где с учетом объема хирургического лечения начата химиотерапия 2-й линии.

Между апрелем 2013 г. и мартом 2018 г. пациентка получила 5 линий химиотерапии (рис. 1): FOLFIRI (9 циклов) с последующей поддержкой капецитабином и бевацизумабом в течение 4 мес, FOLFIRI + цетуксимаб (14 циклов) с последующей поддержкой цетуксимабом в течение 7 мес, повторение FOLFIRI с цетуксимабом (11 циклов) с поддержкой цетуксимабом в течение 4 мес, FOLFOX + бевацизумаб (12 циклов), FOLFIRI + цетуксимаб (10 циклов). Каждый раз смена терапии обусловливалась прогрессированием заболевания.

Очередное, 5-е прогрессирование заболевания, выявлено в марте 2018 г. По решению консилиума с участием А.А. Трякина, учитывая число ранее проведенных линий терапии, наличия СЛ, указывающего на возможность высокой эффективности иммунотерапии, рекомендовано применение анти-PD-1-терапии (ниволумаб 3 мг/кг внутривенно каждые 2 нед либо пембролизумаб 200 мг внутривенно каждые 3 нед). С марта 2018 г. по настоящее время пациентка находится на иммунотерапии ниволумабом 180 мг внутривенно каждые 2 нед. Данных по поводу рецидива и наличия метастазов не выявлено (период наблюдения – 26 мес). Состояние пациентки удовлетворительное, ECOG-2.

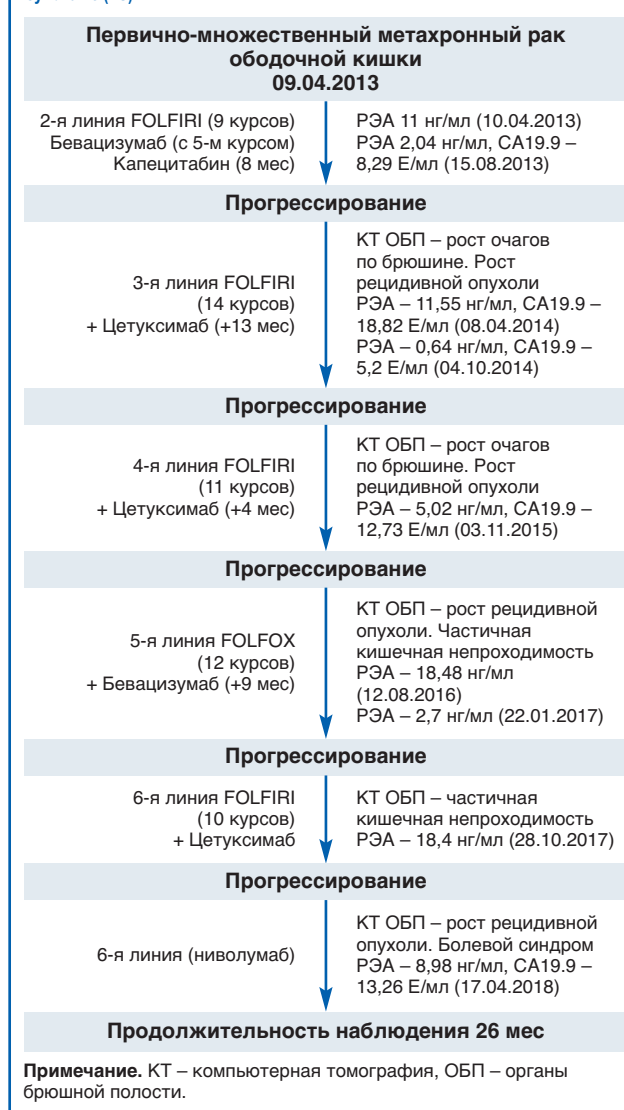
Обсуждение

На сегодняшний день выявление генетической предрасположенности к КРР предоставляет возможности для прицельного лечения, раннего выявления, а также предотвращения последующих онкологических заболеваний у пациентов и их родственников из группы риска. Показано, что осуществление рутинного скрининга КРР на dMMR улучшает выявление СЛ за пределами, ограниченными критериями наследственности [7].

В целом наследственный неполипозный КРР можно условно подразделить на 2 группы: вариант с микросателлитной нестабильностью и герминальными мутациями в генах системы репарации неспаренных оснований ДНК

Рис. 1. Схема лечения больной РТК с СЛ.

Fig. 1. The therapeutic management of colon cancer patients with Lynch syndrome (LS).



(dMMR) и наследственный рак с интактной системой репарации, т.е. с отсутствием MSI [8]. К 1-й группе относятся СЛ (чаще всего мутации в генах MLH1 и MSH2 [9–16]) и синдром конститутивного дефицита в системе репарации (биаллельная герминальная инактивация генов системы MMR). Вторая группа включает синдром, ассоциированный с мутациями в генах *POLE*, *POLD1*, и семейный КРР типа X (СКРПТХ). Подтверждение генетического диагноза позволяет определить стратегию клинического наблюдения и профилактики, лечения и прогнозирования течения заболевания у больных наследственным неполипозным раком толстой кишки (РТК) и их родственников. MSI-H является отличительной чертой большинства онкологических заболеваний, связанных с СЛ, и также определяет чувствительность опухоли к ингибиторам контрольных точек. Для отбора пациентов, нуждающихся в исследовании микросателлитной нестабильности, сегодня применяются Амстердамские критерии II и исправленные критерии Bethesda [17]. Согласно Амстердамским критериям II у пациента должно быть по крайней мере 3 родственника с КРР или опухолево-ассоциированным СЛ: раком эндометрия, раком тонкой кишки, раком мочеочника или раком почки. Один родственник должен быть родственником 1-й линии родства по отношению к двум другим; как минимум 2 последующих поколения должны быть поражены; по крайней мере один случай обнаружения опухоли должен быть диагностирован до 50-летнего возраста; в любом случае возникновения КРР

Риск развития различных ЗНО, ассоциированных с СЛ [26]

The risk of development of different malignant neoplasms as a part of LS [26]

ЗНО	Общепопуляционный риск, %	MLH1/MSH2 [27, 28]		MSH6 [28, 29]		PMS2 [8]	
		риск, %	средний возраст манифестации, лет	риск, %	средний возраст манифестации, лет	риск, %	средний возраст манифестации, лет
РТК	4,5	52–82	44–61	10–22	54	15–20	61–66
Рак тела матки	2,7	25–60	48–62	16–26	55	15	49
Рак желудка	<1	8–13	56	≤3	63	+	70–78
Рак яичников	1,6	≤24 [30, 31]	43–45	1 [30, 31]	46	+	42
ЗНО гепатобилиарной системы	<1	1–4	50–57	н/д	н/д	+	н/д
ЗНО мочевыводящей системы	<1	1–7 [32]	54–60	<1	65	+	н/д
ЗНО тонкой кишки	<1	3–6	47–49	н/д	54	+	59
Опухоли головного мозга	<1	1–3	~50	н/д	н/д	+	45
Опухоли сальных желез	<1	1–9	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Опухоли ПЖЖ	<1	1–6 [33]	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д

Примечание. н/д – нет данных, + – кумулятивный риск развития рака почки, рака желудка, рака яичников, рака тонкой кишки, рака мочеочника и ЗНО головного мозга составляет 6% к 70-летнему возрасту [34].

необходимо исключить семейный аденоматозный полипоз. К исправленным критериям Bethesda относятся диагностика КРР у пациента моложе 50 лет; наличие синхронного, метасинхронного КРР или опухоль-ассоциированного СЛ независимо от возраста; КРР с фенотипом МСН в высокой степени, диагностированным у пациентов в возрасте до 60 лет; пациент с КРР и родственником 1-й линии родства, который страдает СЛ, ассоциированным с опухолью, диагностированной после 50 лет; пациент с КРР с двумя или более родственниками 1 или 2-й линии родства, страдающими СЛ, ассоциированным с опухолью, независимо от возраста.

Опухоли с MSI-H характеризуются благоприятным прогнозом при ранних стадиях, что приводит к значимому снижению частоты идентификации MSI-H у больных с диссеминацией заболевания. В связи с этим вероятность обнаружить MSI-H при IV стадии составляет около 6% при раке эндометрия и 3–4% при раке ободочной кишки, тонкой кишки и раке желудка [18]. В то же время прогностическое значение MSI-H при IV стадии заболевания у больных КРР остается противоречивым. В совместном анализе 4 рандомизированных исследований (CAIRO, CAIRO2, COIN, FOCUS) больные с MSI-H характеризовались худшей общей выживаемостью – ОВ (отношение рисков 1,33). Однако после исключения пациентов с мутацией в гене BRAF (34% больных в группе MSI-H), которая известна как негативный прогностический фактор, достоверные различия в показателях выживаемости между wtBRAF/MSI-H и wtBRAF/MSS группами потеряны [19]. В анализе базы данных ACCENT, включившей 7 рандомизированных исследований по адъювантной химиотерапии, изучена выживаемость после прогрессирования 2630 пациентов с исходной III стадией заболевания. Пациенты с MSI-H характеризовались большей продолжительностью жизни вне зависимости от наличия или отсутствия мутации BRAF [20]. Прогностическое значение MSI-H в выборе таргетной терапии у пациентов с распространенным КРР продемонстрировано в исследовании CALGB/SWOG 80405 (сравнение в 1-й линии терапии режимов FOLFOX/FOLFIRI с добавлением бевацизумаба или цетуксимаба). Оказалось, что у пациентов с MSI-H отмечалась достоверно большая ОВ в группе бевацизумаба (медиана 30 мес) по сравнению с цетуксимабом (медиана 11,9 мес), в то время как для MSS-опухолей оба препарата равноэффективны [21]. При этом прогностическое значение MSI-H не зависело от локализации первичной опухоли (право- или левосторонняя).

У носителей мутаций MLH1 и MSH2 MSI-H выявляется в более 90% случаев КРР. Кроме того, более 90% мутаций, обнаруженных у членов семьи больных с СЛ, были в MLH1 или MSH2 [22–25]. У данной пациентки, иммуногистохимическое исследование выявило потерю экспрессии белка MLH1, что подразумевает dMMR.

Другие ЗНО, встречающиеся в составе СЛ, а также риски их развития представлены в таблице.

РТК как компонент СЛ характеризуется рядом клинико-морфологических особенностей [1, 8, 26, 27]:

- средний возраст манифестации КРР составляет 45–50 лет;
- тенденция к правосторонней локализации опухолевого очага (в более молодом возрасте – поражение дистальных отделов ободочной и прямой кишки);
- повышенный риск развития синхронных и метасинхронных ЗНО толстой кишки (16 и 41% соответственно к 10 и 20 годам наблюдения после диагностирования первичной опухоли);
- наличие единичных полипов толстой кишки (для СЛ нехарактерно множественное полипозное поражение, однако единичные полипы могут встречаться и появляться на протяжении жизни);
- морфологически Линч-ассоциированный КРР характеризуется вариативной гистологической картиной: наряду с классическими аденокарциномами кишечного типа наблюдается высокая частота муцинозных аденокарцином, медуллярного и перстневидноклеточного рака;
- высокий процент образований с низкой степенью дифференцировки;
- наличие муцинозного компонента и перстневидных клеток в опухоли;
- лимфоцитарная инфильтрация опухоли.

Совокупность анамнестических, клинических и морфологических данных позволяет на первичном этапе идентифицировать пациентов с формально-генетическим диагнозом СЛ.

Учитывая, что дефицит MMR является подтвержденным биомаркером для назначения иммунотерапии [18, 35], после использования всего арсенала химиопрепаратов (оксалиплатин, иринотекан, фторурацил) и таргетных средств (бевацизумаб, цетуксимаб) пациентке назначена иммунотерапия ниволумабом. Отсутствие изменений рецидивной опухоли и имплантационных метастазов рассматривается как стабилизация заболевания.

Ингибиторы иммунных контрольных точек при опухолях с и без MSI-H впервые исследованы в работе D. Le и соавт. (2015 г.) [35]. Всего в исследование включен 41 пациент с MSI-H опухолями, 10 из которых имели РТК, и 21 больной – с MSS. Среди больных РТК и MSI-H, получавших пембролизумаб, у 40% отмечен объективный эффект, еще у 50% – стабилизация. У 11 пациентов с СЛ частота объективных ответов (ЧОО) составила 27%, в то время как у 6 больных с MSI-H опухолями, не ассоциированными с СЛ, ЧОО составила 100%. В случае нормальной функции механизмов репарации неспаренных оснований ни у одного из пациентов не зарегистрирован объективный эффект, и только у 2 (11%) отмечена стабилизация. Интересно отметить, что частота объективных эффектов в опухолях с MSI-H, но локализацией не в толстой кишке также была высокой и составила 71% (5/7) [35]. Такие результаты послужили предпосылкой инициации исследования II и III фаз с пембролизумабом

Рис. 2. Механизм действия ниволумаба.
Fig. 2. Mechanism of action of nivolumab.

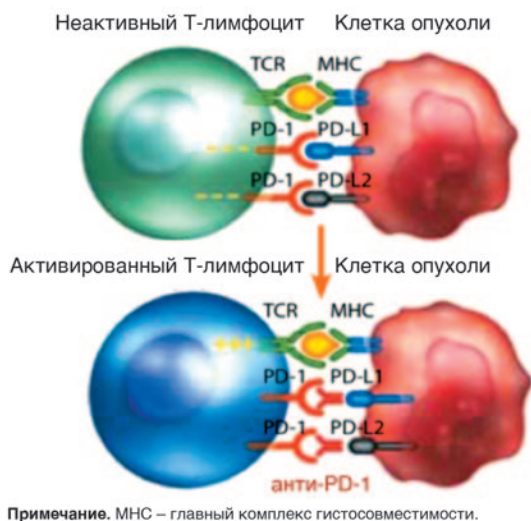
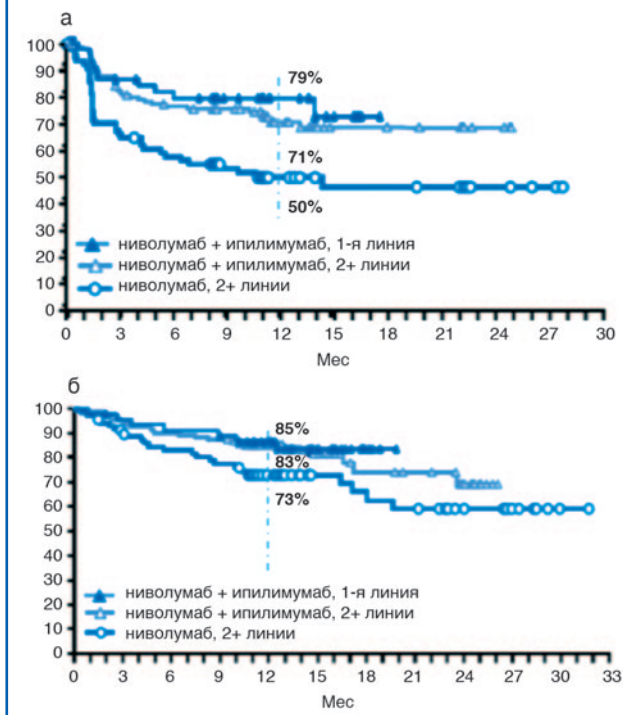


Рис. 3: а – ВБП; б – ОВ больных РТК в исследовании CheckMate-142.
Fig. 3. a – PFS; b – the OS of colon cancer patients in the CheckMate-142 study.



(NCT02460198 [36] и NCT02563002 [37]) у больных метастатическим РТК и dMMR. Результаты данных исследований послужили основой для беспрецедентного события в истории онкологии: в 2017 г. пембролизумаб зарегистрирован в США не по нозологическому принципу, а по типу молекулярного нарушения. Немного позже другой анти-PD-1-ингибитор ниволумаб одобрен для терапии пациентов с опухолями толстой кишки и MSI-H (в Российской Федерации одобрен с 2018 г.) [38].

Пембролизумаб и ниволумаб относятся к группе ингибиторов иммунных контрольных точек. Препараты блокируют связывание рецептора PD-1 лимфоцитов и монокитов с лигандами PD-L1 и PD-L2, которое приводит к ингибированию рецептора Т-лимфоцитов (TCR) и супрессии Т-клеточной эффекторной функции. Соответственно, активность PD-1 проявляется главным образом в опухолевом микроокружении, где стимуляция данных рецепторов ограничивает Т-клеточный лизис опухолевых клеток

(рис. 2). Гиперэкспрессия PD-L1 на опухолевых клетках указывает на то, что сигнальный путь PD-1 является одним из механизмов уклонения опухоли от иммунного ответа [39].

В отличие от других опухолей желудочно-кишечного тракта, где анти-PD-терапия применяется и при MSS-фенотипе (рак желудка, рак пищевода, рак анального канала), при MSS KPP иммунотерапия оказалась неэффективной [40, 41]. Самым большим исследованием, изучавшим иммунотерапию при MSI-H метастатическом KPP, явилось CheckMate-142 (рис. 3). Оно состояло из 3 параллельных (нерандомизированных) рукавов: ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед (до прогрессирования) [42], ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед + ипилимумаб 1 мг/кг каждые 6 нед (до прогрессирования) [43]. В первых 2 когортах иммунотерапия применялась у ранее предельных пациентов – свыше 2 линий химиотерапии уже получили 54 и 40% соответственно. Несмотря на это, объективного ответа в группе ниволумаба удалось достичь у 31%, в течение 1 года без признаков прогрессирования оставалась 1/2 пациентов. Добавление к ниволумабу ипилимумаба позволило повысить ЧОО до 55%, а одногодичную выживаемость без прогрессирования (ВБП) – до 71%. Ценой этому, однако, стало повышение частоты нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с лечением, с 20% (обычной для монотерапии анти-PD-1-антителами) до 32%.

В 3-й когорте изучалась комбинация ниволумаба с ипилимумабом в 1-й линии терапии, причем ипилимумаб применялся каждые 6 нед вместо обычных 3-недельных интервалов [43]. Уменьшение дозы ипилимумаба не привело к снижению эффективности по сравнению со стандартными дозами, однако позволило существенно редуцировать частоту нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с лечением, до 16% – уровня, сравнимого с монотерапией анти-PD-1-антителами. Высокая эффективность иммунотерапии послужила основой для проведения пилотного исследования, где пациенты с I–III стадиями резектабельного рака ободочной кишки получили 6 нед терапии комбинацией ниволумаба + ипилимумаба, после чего радикально прооперированы. У 4 из 7 пациентов с MSI-H достигнут полный лечебный патоморфоз, у 3 остальных доля жизнеспособных опухолевых клеток не превышала 2% [44]. В то же время у всех 8 больных с MSS-опухолями отсутствовали признаки лечебного патоморфоза.

Известным фактором, предсказывающим чувствительность к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа, является мутационная нагрузка в опухоли (tumor mutational burden – TMB). Один из первых метаанализов выявил четкую корреляцию между большей TMB и ЧОО при использовании монотерапии анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителами [45], частично подтвержденный и в более поздней работе: TMB ассоциировалась с лучшей выживаемостью на иммунотерапии при большинстве опухолей, за исключением рака молочной железы, глиом и рака почки [46]. К сожалению, в данных работах отдельно не проанализирован статус MSI.

Значение TMB у пациентов с MSI-H впервые проанализировано в небольшой ретроспективной работе, включившей 22 пациента с MSI-H KPP, которые получали пембролизумаб. Пограничным уровнем TMB установлено 37–41 мутация на мегабазу, пациенты разделены на группы с TMB-high (13 больных имели более 41 мутации) и TMB-low (9 больных в диапазоне от 37 до 41 мутации на мегабазу). TMB достоверно предсказывал эффективность иммунотерапии: 12-месячная ВБП составила 90 и 0% соответственно [47]. Полученные результаты о предиктивном значении TMB требуют подтверждения на больших когортах больных до того, как это войдет в рутинную практику селекции больных [38].

Таким образом, у пациентов с метастатическим KPP, MSI-H с СЛ иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек является опцией выбора, начиная со 2-й линии терапии, а также может применяться у пациентов, не подлежащих химиотерапии, и в 1-й линии [5]. Возможными опциями являются комбинация ниволумаба и ипилимумаба (предпочтительнее), монотерапия ниволумабом или пембролизумабом.

Заключение

При выявлении злокачественных опухолей толстой кишки в рамках наследственных синдромов особенности болезни помогают не только определиться с объемом хирургического вмешательства при ранних стадиях, но и определить прогноз болезни и потенциальную чувствительность к ингибиторам иммунных контрольных точек при метастатическом заболевании. По частоте ответов приближаясь к эффективности таргетных препаратов, ингибиторы PD-1

(ниволумаб и пембролизумаб) обладают неоспоримыми преимуществами: возможностью длительного удержания достигнутых ответов и благоприятным профилем безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Burt R. Inheritance of colorectal cancer. *Drug Discov Today Dis Mech* 2007; 4 (4): 293–300. DOI: 10.1016/j.ddmec.2008.05.004
- Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Genet Med* 2009; 11 (1): 35–41.
- Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS et al. Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (10): 1086–95. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0012
- Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 181–94.
- Sinicrope FA, Sargent DJ. *Clin Cancer Res* 2012.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- Valle L, Vilar E, Tavtigian SV, Stoffel EM. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *J Pathol* 2019; 247 (5): 574–88. DOI: 10.1002/path.5229
- Carethers JM, Stoffel EM. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: the growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (31): 9253–61. DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9253
- Warthin AS. Hereditary with reference to carcinoma. *Arch Intern Med (chic)* 1913. DOI: 10.1001/archinte.1913.00070050063006
- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013. DOI: 10.1056/NEJMr12242
- Lynch HT. Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 439–44. DOI: 10.1007/BF02552613
- Vasen HF. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in the Netherlands. *Am J Med* 1989; 86: 278–81. DOI: 10.1016/0002-9343(89)90296-9
- Vasen HF. The international collaborative group on hereditary non polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424–5. DOI: 10.1007/BF02053699
- Lynch HT. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). II Biomarker studies. *Cancer* 1985; 56: 939–51. DOI: 10.1002/1097-0142(19850815)56:4<939::AID-CNCR2820560440>3.0.CO;2-T
- Vasen HF. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer) *J Med Genet* 2007; 44: 353–62. DOI: 10.1136/jmg.2007.048991
- Kastrinos F. Phenotype comparison of MLH1 and MSH2 mutation carriers in a cohort of 1,914 individuals undergoing clinical genetic testing in the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2008. DOI: 10.1158/1055-9965
- Watson P. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 677–85. DOI: 10.1002/1097-0142(19930201)71:3<677::AID-CNCR2820710305>3.0.CO;2-F
- Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409–13.
- Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (20): 5322–30.
- Taieb J, Shi Q, Pederson L et al. Prognosis of microsatellite instability and/or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence following adjuvant treatment: results of an acent pooled analysis of 7 studies. *Ann Oncol* 2019. pii: mdz208. DOI: 10.1093/annonc/mdz208
- Innocenti F, Ou FS, Qu X et al. Mutational Analysis of Patients With Colorectal Cancer in CALGB / SWOG 80405 Identifies New Roles of Microsatellite Instability and Tumor Mutational Burden for Patient Outcome. *J Clin Oncol* 2019; 37 (14): 1217–27.
- Yin J, Kong D. Mutation of hMSH3 and hMSH6 mismatch repair genes in genetically unstable human colorectal and gastric carcinomas. *Hum Mutat* 1997. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:6<474::AID-HUMU9>3.0.CO;2-D
- Liu B. hMSH2 mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds. *Cancer Res* 1994; 54: 4590–4.
- Han HJ. Genomic structure of human mismatch repair gene, hMLH1, and its mutation analysis in patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Hum Mol Genet* 1995; 4: 237–42. DOI: 10.1093/hmg/4.2.237
- Wijnen J, Khan PM. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer families not complying with the Amsterdam criteria show extremely low frequency of mismatch-repair-gene mutations. *Am J Hum Genet* 1997. DOI: 10.1086/514847
- Эн. пецыц: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf (in Russian).]
- Tiwari AK, Roy HK, Lynch HT. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. *QJM* 2016; 109 (3): 151–8. DOI: 10.1093/qjmed/hcv137
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *Engl J Med* 2000; 343 (2): 78–85. DOI: 10.1016/S0039-6257(00)00165-X
- Yurgelun MB, Kastrinos F. Tumor testing for microsatellite instability to identify Lynch syndrome: new insights into an old diagnostic strategy. *J Clin Oncol* 2019; 37 (4): 263–5. DOI: 10.1200/JCO.18.01664
- Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011; 305 (22): 2304–10. DOI: 10.1001/jama.2011.743
- Møller P, Seppälä T, Bernstein I et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017; 66 (3): 464–72. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309675
- Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M et al. Urinary tract cancer in Lynch syndrome: increased risk in carriers of MSH2 mutations. *Urology* 2015; 86 (6): 1212–7. DOI: 10.1016/j.urology.2015.08.018
- Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009; 302 (16): 1790–5. DOI: 10.1001/jama.2009.1529
- Senter L, Clendenning M, Sotamaa K et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008; 135 (2): 419–28.
- Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509–20.
- Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02460198>
- Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02563002>
- Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С. и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. 2019; 9 (4). [Triakin A.A., Fedyanin M.Yu., Tsukanov A.S. et al. Mikrosatelitnaya nestabil'nost' kak unikal'naya kharakteristika opukholei i prediktor effektivnosti immunoterapii. 2019; 9 (4) (in Russian).]
- Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res* 2006; 66 (7): 3381–5. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4303. PMID: 16585157
- Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509–20.
- Eng C, Kim TW, Bendell J et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019; 20 (6): 849–61.
- Overman MJ, Lonardi S, KYM W et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36 (8): 773–9.
- Lenz HJ, van Cutsem E, Limon ML et al. Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2018; 29 (8). DOI: 10.1093/annonc/mdy424.019
- Chalabi M, Fanchi LF, van den Berg JG et al. Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in early stage colon cancer. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl. 8): abstr LBA37.
- Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med* 2017; 377 (25): 2500–1.
- Samstein R, Lee CH, Shoushtari A et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* 2019; 51: 202–6.
- Schrock AB, Ouyang C, Sandhu J et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2019. pii: mdz134. DOI: 10.1093/annonc/mdz134

Информация об авторах / Information about the authors

Хакимов Голиб Абдуллаевич – д-р мед. наук, проф., дир. Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра, зав. каф. онкологии, детской онкологии ТашПМИ

Трякин Алексей Александрович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. отделением «Дневной стационар по онкологическому профилю» ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-2245-214X

Хакимова Гулноз Галибовна – аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: hgg_doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4970-5429

Golib A. Khakimov – D. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent City branch Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology

Alexey A. Tryakin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-2245-214X

Gulnoz G. Khakimova – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: hgg_doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4970-5429

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020

Оригинальная статья

Прогностическое значение TNM-классификации 8-го издания и новые критерии стадирования при забрюшинных липосарcomaх

С.Н. Неред^{1,2}, А.Ю. Волков^{✉1}, Н.А. Козлов¹, И.С. Стилиди^{1,2}, П.П. Архири^{1,2}

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉79164577128@yandex.ru

Аннотация

В 8-м издании TNM-классификации UICC впервые появился раздел, специально посвященный стадированию неопластических забрюшинных опухолей.

Цель. Оценить прогностическую значимость TNM-классификации 8-го издания при часто встречаемых забрюшинных опухолях – липосарcomaх.

Материалы и методы. У 192 больных неопластической забрюшинной липосарcomaой (НЗЛС) изучены распределение больных по стадиям и выживаемость в соответствии с TNM-8-классификацией.

Результаты. В TNM-8-классификации лишь степень злокачественности опухоли имеет прогностическое значение, а T-категория не отражает реальных размеров НЗЛС и в 93% расценивается как T4, что ведет к неадекватному стадированию. В течение 15-летнего периода не было ни одного случая с II–IIIА стадиями, а показатель выживаемости удалось оценить лишь у больных с I и IIIB стадиями. Предложена TNM-классификация с новыми значениями T-категории, которая продемонстрировала более адекватное распределение больных по стадиям и достоверность межгрупповых различий показателя выживаемости.

Заключение. Целесообразно создание специальной TNM-классификации для НЗЛС, составляющей более 1/2 всех забрюшинных сарком.

Ключевые слова: забрюшинные опухоли, классификация, липосарcoma, TNM, стадирование, забрюшинные липосаркомы.

Для цитирования: Неред С.Н., Волков А.Ю., Козлов Н.А. и др. Прогностическое значение TNM-классификации 8-го издания и новые критерии стадирования при забрюшинных липосарcomaх. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 120–126.

DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200220

Original Article

Prognostic relevance of the TNM classification 8th edition and new criteria of staging for retroperitoneal liposarcoma

Sergei N. Nered^{1,2}, Alexander Yu. Volkov^{✉1}, Nikolay A. Kozlov¹, Ivan S. Stilidi^{1,2}, Peter P. Archery^{1,2}

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉79164577128@yandex.ru

Abstract

For the first time a section appeared for staging of non-organ retroperitoneal tumors in the UICC TNM classification 8th edition.

Aim. To assess the prognostic significance of the TNM classification eighth edition for the most common retroperitoneal tumors-liposarcoma.

Materials and methods. The distribution of patients by stages and survival in accordance with the TNM-8 classification were studied in 192 patients with retroperitoneal non-organ liposarcoma (RLPS).

Results. In the TNM-8 classification, only the degree of malignancy of the tumor has a prognostic value, and the T-category does not reflect the actual size of the RLPS and is considered T4 in 93%, which leads to inadequate staging. During the 15-year period, there were no cases with stages II and IIIA, and the survival rate was estimated only in patients with stages I and IIIB. A TNM classification with new values of the T-category was proposed, which demonstrated a more adequate distribution of patients by stages and the reliability of intergroup differences in the survival rate.

Conclusion. It is advisable to create a special TNM classification for RLPS, which makes up more than half of all retroperitoneal sarcomas.

Key words: retroperitoneal tumors, classification, liposarcoma, TNM, staging, retroperitoneal liposarcoma.

For citation: Nered S.N., Volkov A.Yu., Kozlov N.A. et al. Prognostic relevance of the TNM classification 8th edition and new criteria of staging for retroperitoneal liposarcoma. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 120–126. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200220

Введение

Саркомы мягких тканей относятся к редким опухолям. Ежегодно в России регистрируется около 3500 новых случаев данных новообразований, что составляет менее 1% от всех онкологических заболеваний [1]. Забрюшинные саркомы составляют 10–15% от всех видов сарком мягких тканей [2]. Наиболее часто встречающейся забрюшинной мезенхимальной опухолью является липосаркома: более 50% от общего числа сарком [3]. Неорганные забрюшинные липосаркомы (НЗЛС) подразделяются на 4 гистологических типа (высокодифференцированные, дедифференцированные, миксоидные и плеоморфные липосаркомы), каждый из которых имеет особенности в клиническом течении и разный прогноз [4].

До 2017 г. в TNM-классификации Международного противоракового союза не было предусмотрено специального раздела для стадирования неорганных забрюшинных опухолей (НЗО). Определение стадии НЗО осуществлялось в соответствии с TNM-классификацией, предназначенной для всех сарком мягких тканей (табл. 1). В этой классификации (6, 7-е издания) одним из основных прогностических факторов является размер новообразования, который имеет всего два значения – более или менее 5 см [5, 6]. Поскольку в большинстве случаев размеры НЗО составляют более 15 см, а опухоли менее 5 см отмечены лишь у 1,5–6% больных, влияние реальных размеров новообразования на стадию и прогноз практически не учитывается [7–13]. Другой критерий, определяющий символ «Т» (а – глубокая, b – поверхностная опухоль), не работает, так как все НЗО относятся к глубоко расположенным опухолям. В итоге подавляющее большинство НЗО классифицировалось как T2b. В связи с тем, что метастатическое поражение лимфатических узлов и отдаленные метастазы при НЗО – событие весьма редкое, состояние регионарных лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов имеют прогностическое значение у крайне ограниченной группы больных. Следовательно, лишь степень злокачественности опухоли (G1 – низкая, G2, G3 – высокая) играет в этой классификации основную прогностическую роль и позволяет различить большинство ретроперитонеальных сарком между IB и III стадиями.

Прогностическое значение классификации TNM 7-го издания при забрюшинных саркомах неоднократно подвергалось критике со стороны исследователей из разных стран [14–16].

В 2017 г. опубликовано 8-е издание «TNM: Классификация злокачественных опухолей», в котором забрюшинные саркомы впервые выделены отдельной группой (табл. 2) [17]. В данной классификации отменено деление на поверхностные и глубокие опухоли, введена новая градация размеров первичной опухоли (в наибольшем измерении): T1 – опухоль ≤5 см; T2 – опухоль >5 см, но ≤10 см; T3 – опухоль >10 см, но ≤15 см; T4 – опухоль >15 см. Символы: «N – региональные лимфатические узлы», «M – отдаленные метастазы» и «G – grade» остались неизменными в сравнении с TNM-7.

Объединенный американский комитет по раку (AJCC) предлагает использовать в 8-й редакции TNM-классификации в качестве дополнительного прогностического инструмента номограммы Grönchi, позволяющие составлять 7-летний прогноз общей и безрецидивной выживаемости у больных забрюшинной саркомой, однако это не решает проблему стадирования [15].

Согласно TNM-8, при стадировании забрюшинных сарком размер новообразования прогностически более значим при high grade-опухолях (G2-3), чем при G1 [17].

Предполагается, что нововведения в 8-м издании TNM-классификации позволят более точно прогнозировать течение заболевания у больных с НЗО.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость TNM-классификации 8-го издания при самых часто встречаемых забрюшинных опухолях – липосаркомах. Рассмотреть и предложить новые критерии для улучшения прогностической точности классификации.

Материалы и методы

В исследование включено 192 пациента, оперированных по поводу первичной НЗЛС в период с 2004 по 2018 г. в

Таблица 1. Стадирование сарком мягких тканей (TNM, 7-е издание)
Table 1. The staging of soft tissue sarcomas (the 7th edition of the TNM)

IA	T1a, T1b	N0	M0	G1 Low Grade
IB	T2a, T2b	N0	M0	G1 Low Grade
IIA	T1a, T1b	N0	M0	G2, G3 High Grade
IIB	T2a	N0	M0	G2, G3 High Grade
III	T2b, Any T	N0, N1	M0	G2, G3 High Grade, Any G
IV	Any T	Any N	M1	Any G

Таблица 2. Стадирование забрюшинных сарком (TNM, 8-е издание)
Table 2. The staging of retroperitoneal sarcomas (the 8th edition of the TNM)

IA	T1	N0	M0	G1,GX Low Grade
IB	T2,T3,T4	N0	M0	G1,GX Low Grade
II	T1	N0	M0	G2,G3 High Grade
IIIA	T2	N0	M0	G2,G3 High Grade
IIIB	T3,T4	N0	M0	G2,G3 High Grade
IIIV	Any T	N1	M0	Any G
IV	Any T	Any N	M1	Any G

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Пациенты с первично-множественными злокачественными опухолями в исследование не включались. У всех больных отсутствовали отдаленные метастазы (M0). После пересмотра гистологических препаратов операционного материала сертифицированным патоморфологом определены гистологические типы липосаркомы в соответствии с требованиями классификации опухолей костей и мягких тканей Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [4]. Определена гистологическая степень злокачественности в соответствии с критериями FNCLCC/ВОЗ [4]. Стадия болезни установлена согласно TNM-классификации 8-го издания [17]. Изучена частота встречаемости различных значений T-, N- и G-критериев, стадий опухолевого процесса. Проведена сравнительная оценка общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) в зависимости от статуса «T», «G» стадии заболевания.

Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics v23. Графики ОВ и БРВ построены по методу Каплана–Мейера. Достоверность различий между группами определялась по логарифмическому ранговому (log-rank) критерию.

Также с целью рассмотрения новых критериев для улучшения прогностической точности классификации TNM проведен анализ ОВ и БРВ в зависимости от вставания липосаркомы в прилежащие органы; от предложенной нами градации по T-критерию и стадиям заболевания.

Результаты

Операция в объеме радикального удаления опухоли выполнена 190 пациентам. В двух случаях выполнены эксплоративная лапаротомия, биопсия опухоли; случаи признаны неоперабельными (один случай с НЗЛС G1, второй – НЗЛС G3).

Возраст пациентов варьировал от 17 до 80 лет: 31 (16%) человек до 40 лет, 128 (67%) человек от 41 до 60 лет, 33 (17%) – старше 61 года. Число мужчин – 65 (34%), женщин – 127 (66%).

НЗЛС представлены следующими гистологическими типами: высокодифференцированная липосаркома (ВДЛПС) low grade (G1) в 112 случаях – 58,5%; дедифференцированная липосаркома (ДЛПС) high grade (G2-3) в 75 случаях – 39%; миксоидная липосаркома high grade (G2-3) в 4 случаях – 2%; плеоморфная липосаркома high grade (G3) выявлена в 1 (0,5%) случае. Частота встречаемости каждого гистологического типа НЗЛС была сопоставима с мировыми статистическими данными [4, 9, 10, 18, 19].

Статус «T» первичной опухоли был следующий: T1 в 1 случае – 0,5%, T2 – в 5 (2,5%), T3 – в 8 (4%), T4 – в 178 (93%). Метастатическое поражение лимфатических узлов не выявлено ни в одном случае (статус N0 в 100% случаев). По степени злокачественности НЗЛС low grade (G1) составили 112 случаев – 58%, а НЗЛС high grade (G2-3) отмечены в 80 – 42%.

Рис. 1. Сравнение ОБ пациентов в зависимости от статуса «Т» (TNM 8-го издания) при НЗЛС low grade (G1). Метод Каплана–Мейера.
Fig. 1. The comparison of the overall survival (OS) in patients in accordance with the status of "T" (the 8th edition of the TNM) in case of retroperitoneal non-organ liposarcomas (NRLS) with low grade (G1). The Kaplan–Meier method.

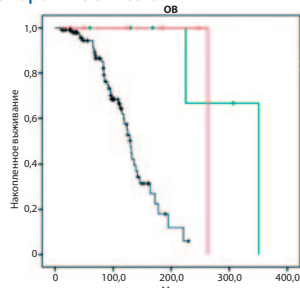


Рис. 2. Сравнение БРВ пациентов в зависимости от статуса «Т» (TNM 8-го издания) при НЗЛС low grade (G1). Метод Каплана–Мейера.
Fig. 2. The comparison of disease-free survival (DFS) in patients in accordance with the status of "T" (the 8th edition of the TNM) in case of NRLS with low grade (G1). The Kaplan–Meier method.

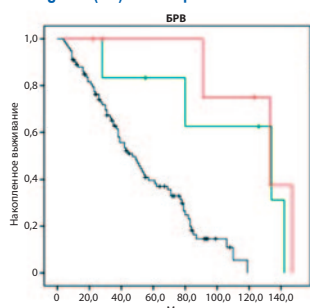


Рис. 3. Сравнение ОБ пациентов с НЗЛС high grade (G2-3) и low grade (G1). Метод Каплана–Мейера.
Fig. 3. The comparison of the OS in patients suffering from NRLS with high grade (G2-3) and low grade (G1). The Kaplan–Meier method.

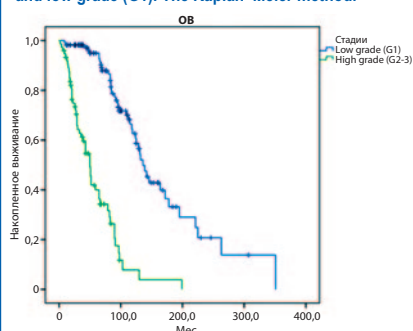


Рис. 4. Сравнение БРВ пациентов с НЗЛС high grade (G2-3) и low grade (G1). Метод Каплана–Мейера.
Fig. 4. The comparison of the DFS in patients with NRLS with high grade (G2-3) and low grade (G1). The Kaplan–Meier method.

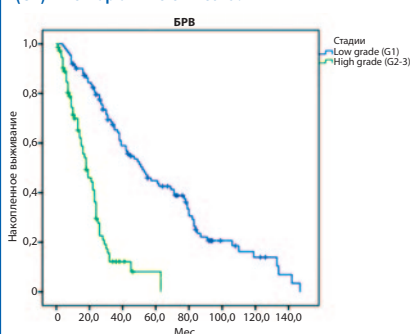


Рис. 5. ОБ пациентов в зависимости от стадии заболевания при НЗЛС. Метод Каплана–Мейера.
Fig. 5. The OS in patients in accordance with the stage of NRLS. The Kaplan–Meier method.

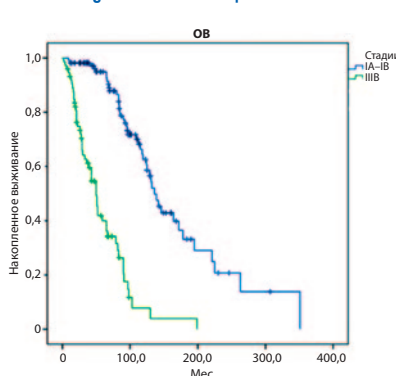
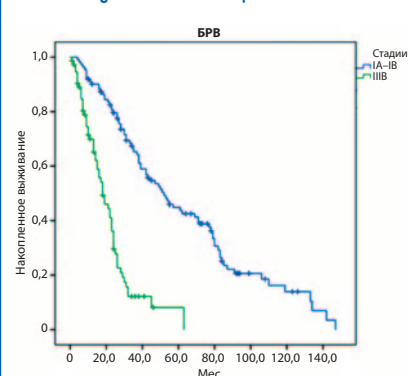


Рис. 6. БРВ пациентов в зависимости от стадии заболевания при НЗЛС. Метод Каплана–Мейера.
Fig. 6. The DFS in patients in accordance with the stage of NRLS. The Kaplan–Meier method.



Проведено стадирование заболевания по TNM-классификации 8-го издания: IA стадия выявлена в 1 случае – 0,5%, IB стадия – в 111 (58%), IIIB стадия – в 80 (41,5%). Больных с II и IIIA стадиями не было.

На первом этапе изучено влияние размеров опухоли на отдаленные результаты. Поскольку в TNM-8 при стадировании забрюшинных сарком размер новообразования прогностически более значим при high grade опухолях (G2-3), чем при G1, влияние категории «Т» на ОБ и БРВ было оправдано изучить отдельно в группах больных НЗЛС low grade (G1) и high grade (G2-3).

В 1-ю группу включены 112 пациентов с НЗЛС low grade (G1). Статус «Т» был следующий: T1 в 1 (1%), T2 – в 5 (4,5%), T3 – в 6 (5,5%), T4 – в 100 (89%). При анализе выживаемости T1 и T2 подгруппы были объединены ввиду недостаточного количества случаев. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОБ и БРВ представлены на рис. 1, 2. Статистически значимая разница в ОБ достигнута между T1-2 и T4 ($p=0,005$; log-rank test); T3 и T4 ($p=0,008$; log-rank test). Различия между группами T1-2 и T3 статистически незначимы ($p=0,695$; log-rank test); показатели 10-летней ОБ в группах с T1-2, T3 и T4 составили 67, 67 и 25% соответственно.

При сравнении БРВ пациентов статистически значимая разница достигнута между T1-2 и T4 ($p=0,007$; log-rank test); T3 и T4 ($p=0,002$; log-rank test). Различия между группами T1-2 и T3 статистически незначимы ($p=0,478$; log-rank test). Показатели 5-летней БРВ в группах с T1-2, T3 и T4 составили 67, 67 и 30%.

Во 2-ю группу пациентов с НЗЛС high grade (G2-3) вошли 80 пациентов. Статус «Т» следующий: опухолей с T1 и T2 не выявлено, T3 – в 2 (2,5%) случаях, T4 – в 78 (97,5%). Ввиду недостаточного для анализа числа пациентов с НЗЛС T3, отсутствия больных с опухолями T1 и T2 провести сравнительную оценку выживаемости в зависимости от критерия «Т» (TNM 8-го издания) не представлялось возможным.

Следующим этапом проведен анализ ОБ и БРВ с учетом степени злокачественности НЗЛС.

ОБ и БРВ статистически значимо хуже при НЗЛС high grade (G2-3) в сравнении с low grade (G1), $p=0,0001$; log-rank test. Результаты представлены на рис. 3, 4. Медиана ОБ в группе low grade составила 136 (95% доверительный интервал – ДИ 120–152) мес; в группе high grade – 50 (95% ДИ 41–59) мес, показатели 5-летней ОБ составили 73 и 28% соответственно. Медиана БРВ в группе low grade составила 52 (95% ДИ 39–65) мес; в группе high grade – 18 (95% ДИ 13–23) мес, показатели 2-летней БРВ – 73 и 23% соответственно.

Далее проведен анализ ОБ и БРВ больных в зависимости от стадии заболевания по TNM-8. При анализе выживаемости больные с IA и IB стадиями были объединены ввиду недостаточного количества случаев.

ОБ и БРВ статистически значимо хуже при НЗЛС IIIB стадия в сравнении с IA–IB стадиями ($p=0,0001$; log-rank test). Результаты представлены на рис. 5, 6. Медиана ОБ в группе IA–IB составила 136 (95% ДИ 120–152) мес; в группе IIIB – 50 (95% ДИ 41–59) мес, показатели 5-летней ОБ 73 и 28% соответственно. Медиана БРВ в группе IA–IB составила 52 (95% ДИ 39–65) мес; в группе IIIB – 18 (95% ДИ 13–23) мес, показатели 2-летней БРВ – 73 и 23% соответственно.

Следующим этапом проведен поиск новых критериев для улучшения прогностической точности TNM-классификации. Предложены новые значения категории «Т» и изучено влияние на отдаленные результаты степени вовлечения в опухоль прилежащих к ней органов. Факт врастания в соседние органы устанавливался с учетом объема выполненного хирургического вмешательства и результатов морфологического исследования операционного материала.

В анализ выживаемости относительно критерия «врастание липосаркомы в органы и объем операции» вошли 190 больных НЗЛС. Два пациента (1-ВДЛПС и 1-ДДЛПС)

Рис. 7. ОВ пациентов в зависимости от объема операции и наличия или отсутствия органной инвазии при НЗЛС. Метод Каплана–Мейера.
Fig. 7. The OS in patients in accordance with the extent of surgery and the presence or absence of organ invasion in case of NRLS. The Kaplan–Meier method.

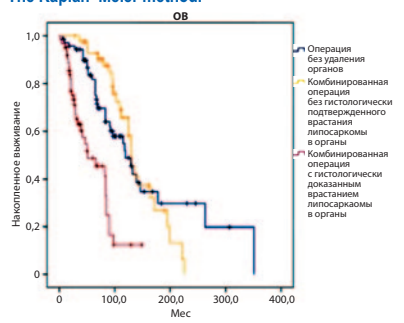


Рис. 8. БРВ пациентов в зависимости от объема операции и наличия или отсутствия органной инвазии при НЗЛС. Метод Каплана–Мейера.
Fig. 8. The DFS in patients in accordance with the extent of surgery and the presence or absence of organ invasion in case of NRLS. The Kaplan–Meier method.

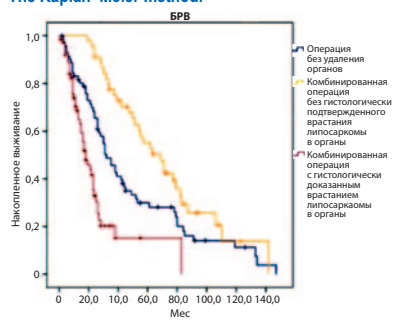


Рис. 9. Сравнение ОВ пациентов в зависимости от предложенного нами статуса «Т» при НЗЛС low grade (G1). Метод Каплана–Мейера.
Fig. 9. The comparison of the OS in patients in accordance with the proposed "T" status in case of NSLS with low grade (G1). The Kaplan–Meier method.

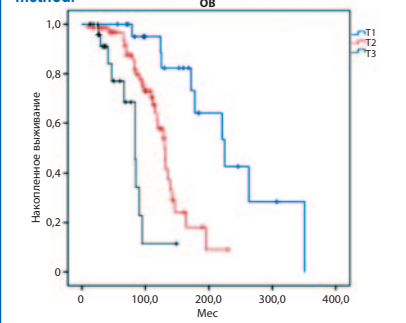


Рис. 10. Сравнение БРВ пациентов в зависимости от предложенного нами статуса «Т» при НЗЛС low grade (G1). Метод Каплана–Мейера.
Fig. 10. The comparison of the DFS in patients in accordance with the proposed "T" status in case of NSLS with low grade (G1). The Kaplan–Meier method.

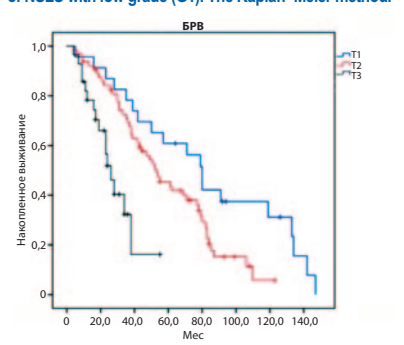


Рис. 11. Сравнение ОВ пациентов в зависимости от предложенного нами статуса «Т» при НЗЛС high grade. Метод Каплана–Мейера.
Fig. 11. The comparison of the OS in patients in accordance with the proposed "T" status in case of NSLS with high grade. The Kaplan–Meier method.

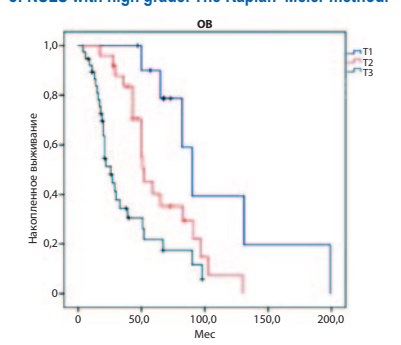
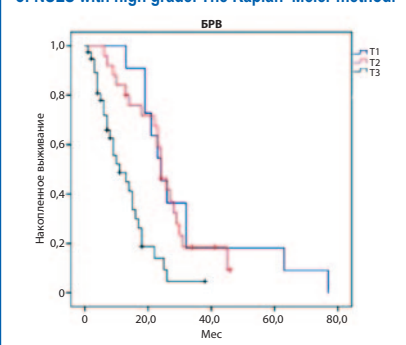


Рис. 12. Сравнение БРВ пациентов в зависимости от предложенного нами статуса «Т» при НЗЛС high grade. Метод Каплана–Мейера.
Fig. 12. The comparison of the DFS in patients in accordance with the proposed "T" status in case of NSLS with high grade. The Kaplan–Meier method.



были исключены ввиду нерадикального характера операции по причине нерезектабельности опухоли (эксплоративная лапаротомия, биопсия) и невозможности микроскопической оценки факта врастания в органы. Самым частым удаленным органом при первичной НЗЛС была почка (в 52% случаев), другие органы и жизненно важные структуры удалялись/резецировались значительно реже (резекция кишки, поджелудочной железы, печени, диафрагмы, желудка, легкого, аорты, нижней полой вены, подвздошных сосудов и др.).

В 1-ю подгруппу «операция без удаления органов» вошли 75 (40%) больных; во 2-ю подгруппу «комбинированная операция без гистологически подтвержденного врастания липосаркомы в органы» – 48 (25%); в 3-ю подгруппу «комбинированная операция с гистологически доказанным врастанием липосаркомы в органы» – 67 (35%). Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рис. 7, 8. Наибольшая ОВ достигнута в группе пациентов, которым выполнялось радикальное удаление опухоли без резекции/удаления соседних органов ввиду их интактности, в то время как самая короткая ОВ отмечена в группе больных с гистологически подтвержденной инвазией в прилежащие органы ($p=0,0001$; log-rank test). Статистически значимая разница достигнута между 1 и 3-й, 2 и 3-й группами ($p=0,0001$; log-rank test). Между 1 и 2-й группами достоверная разница в ОВ не выявлена ($p=0,789$; log-rank test). Медиана ОВ в 1-й группе составила 119 (95% ДИ 87–151) мес; во 2-й – 130 (95% ДИ 118–142) мес; в 3-й – 51 (95% ДИ 13–89) мес. Показатели 5-летней ОВ в 1, 2 и 3-й группах составили 65, 82 и 23%; 10-летней ОВ – 21, 38 и 2% соответственно.

Показатель БРВ после комбинированной операции без гистологически подтвержденной инвазии в прилежащие органы оказался лучше по сравнению с операцией без резекции органов, а самая короткая БРВ отмечена в группе

больных с гистологически подтвержденной инвазией в прилежащие органы ($p=0,0001$; log-rank test). Статистически значимая разница достигнута между каждой группой (p от 0,0001 до 0,011; log-rank test). Медиана БРВ в 1-й группе составила 32 (95% ДИ 24–40) мес; во 2-й – 69 (95% ДИ 52–85) мес; в 3-й – 18 (95% ДИ 12–24) мес. Показатели 2-летней БРВ в 1, 2 и 3-й группах составили 61, 89 и 20%; 5-летней БРВ – 22, 47 и 2% соответственно.

Далее нами предложена новая система градации НЗЛС по критерию «Т», основываясь на следующих положениях:

- 1) встречаемость опухолей, размером менее 15 см, среди всех первичных НЗЛС, проследенных нами в течение 15 лет, составила лишь 7%, а среди НЗЛС G2–3 – 2,5%. Следовательно, подразделять T1 и T2 опухоли целесообразно относительно большего размера новообразования – 20 см;
- 2) выявленное в нашем исследовании влияние гистологически подтвержденной инвазии опухоли в прилежащие органы на прогноз указывает на необходимость учитывать данный фактор в стратификации пациентов по критерию Т.

Больные были разделены на группы-сравнения, включающие следующую градацию НЗЛС по критерию Т: T1 – ≤ 20 см; T2 – > 20 см; T3 – гистологически подтвержденное врастание опухоли в прилежащие органы.

С учетом предложенной градации критерия «Т» проанализирована ОВ и БРВ пациентов отдельно при НЗЛС low grade (G1) и НЗЛС high grade (G2–3).

В группу НЗЛС low grade (G1) вошли 112 пациентов. T1 в 23 (20%) случаях, T2 – в 60 (54%), T3 – в 29 (26%). Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рис. 9, 10. ОВ статистически значимо различается между группами с предложенной нами градацией по критерию «Т». Наибольшая ОВ достигнута в группе с T1, в то время как самая короткая – в группе T3 ($p=0,0001$; log-rank test). Статистически значимая разница также достигнута между

Таблица 3. TNM-классификация забрюшинных липосарком Table 3. The TNM classification of retroperitoneal liposarcomas						
Стадия	T*	G	N	M	Медиана ОВ, мес	Медиана БРВ, мес
IA	T1	G1	N0	M0	225	80
IB	T2	G1	N0	M0	130	53
II	T3	G1	N0	M0	84–90	24–26
	T1	G2-3				
IIIA	T2	G2-3	N0	M0	52	24
IIIB	T3	G2-3	N0	M0	26	11
	T – любое	G – любое				
IV	T – любое	G – любое	N – любое	M1	–	–

*Категория «Т»: Т1 – размер опухоли ≤20 см; Т2 – >20 см;
Т3 – врастание опухоли в прилежащие органы (сТ3 – по данным КТ
или магнитно-резонансной томографии, рТ3 – гистологически
подтвержденное).
*Category "T": T1 – tumor ≤20 cm in greatest dimension; T2 – >20 cm;
T3 – tumor of any size with invasion of adjacent structures
(сТ3 – according to CT or magnetic resonance imaging, рТ3 – confirmed
by histology).

T1 и T2 ($p=0,001$; log-rank test); T2 и T3 ($p=0,002$; log-rank test). Медиана ОВ в группе T1 составила 225 (95% ДИ 159–290) мес; в группе T2 – 130 (95% ДИ 117–143) мес; при T3 – 84 (95% ДИ 67–101) мес. Показатели 5-летней ОВ в группах с T1, T2 и T3 составили 96, 83 и 32% соответственно. Показатели 10-летней ОВ в группах с T1, T2 и T3 составили 61, 28 и 3% соответственно.

Также различается БРВ между группами. Наибольшая БРВ достигнута в группе с T1, в то время как самая короткая – в группе с T3 ($p=0,001$; log-rank test). Статистически значимая разница также достигнута между T1 и T2 ($p=0,029$; log-rank test); T2 и T3 ($p=0,0001$; log-rank test). Медиана БРВ в группе T1 составила 80 (95% ДИ 67–93) мес; в группе T2 – 53 (95% ДИ 39–67) мес; при T3 – 26 (95% ДИ 20–32) мес. Показатели 2-летней БРВ в группах с T1, T2 и T3 составили 88, 80 и 31%; 5-летней БРВ – 64, 40 и 0% соответственно.

В следующий анализ выживаемости включены 80 пациентов с НЗЛС high grade (G2-3). Опухоли с T1 в 11 (14%) случаях, T2 – в 28 (35%), T3 – в 41 (51%). Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рис. 11, 12. Наибольшая ОВ достигнута в группе с T1, в то время как самая короткая ОВ – в группе с T3 ($p=0,001$; log-rank test). Статистически значимая разница также достигнута между T1 и T2 ($p=0,016$; log-rank test); T2 и T3 ($p=0,006$; log-rank test). Медиана ОВ в группе T1 составила 90 (95% ДИ 73–107) мес; в группе T2 – 52 (95% ДИ 39–65) мес; при T3 – 26 (95% ДИ 20–32) мес. Показатели 5-летней ОВ в группах с T1, T2 и T3 составили 80, 33 и 14% соответственно.

Также различается БРВ между группами. Наибольшая БРВ достигнута в группе с T1, в то время как самая короткая в группе с T3 ($p=0,002$; log-rank test). Статистически значимая разница также достигнута между T2 и T3 ($p=0,0001$; log-rank test). Медиана БРВ в группе T1 составила 24 (95% ДИ 19–29) мес; в группе T2 – 24 (95% ДИ 21–27) мес; при T3 – 11 (95% ДИ 4–18) мес. Показатели 2-летней БРВ в группах с T1, T2 и T3 составили 45, 42 и 5% соответственно.

Учитывая показатели выживаемости при различных сочетаниях предложенных нами новых значений категории T с другим прогностически значимым фактором – степенью злокачественности опухоли, разработан проект TNM-классификации НЗЛС (табл. 3), в соответствии с которой проведена группировка больных по стадиям заболевания, затем построены кривые ОВ и БРВ при каждой стадии опухоли (рис. 13, 14) и оценена достоверность межгрупповых различий.

В группу IA стадии вошли 23 (12%) больных, в группу IB стадии – 60 (31%), II – 40 (21%), IIIA – 28 (15%), IIIB – 41 (21%). Отсутствовали пациенты с M1 (IV) и N1 стадией болезни.

ОВ статистически значимо различается между всеми группами пациентов. Наибольшая ОВ достигнута в группе с

Рис. 13. ОВ пациентов в соответствии с предложенной TNM-классификацией НЗЛС. Метод Каплана–Мейера.
Fig. 13. The OS in patients in accordance with the proposed TNM classification of NRLS. The Kaplan–Meier method.

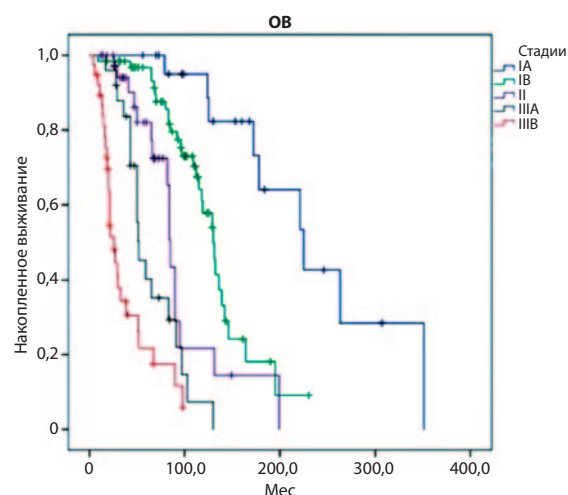
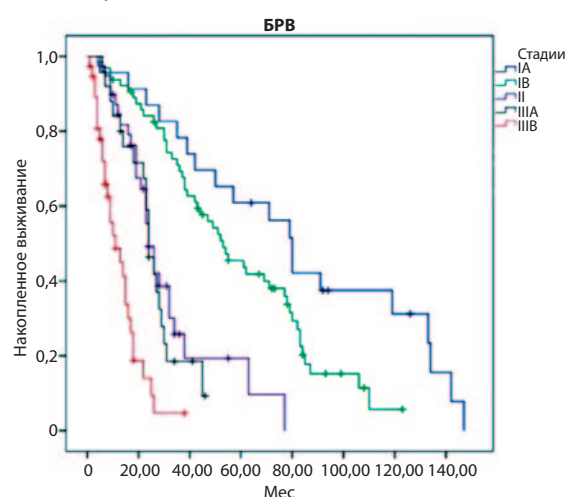


Рис. 14. БРВ пациентов в соответствии с предложенной TNM-классификацией НЗЛС. Метод Каплана–Мейера.
Fig. 14. The DFS in patients in accordance with the proposed TNM classification of NRLS. The Kaplan–Meier method.



IA, в то время как самая короткая ОВ – в группе с IIIB ($p=0,0001$; log-rank test). Статистически значимая разница достигнута между IA и IB стадиями ($p=0,001$; log-rank test); IA и II, IIIA, IIIB ($p=0,0001$; log-rank test); IB и II ($p=0,009$; log-rank test); IB и IIIA, IIIB ($p=0,0001$; log-rank test); II и IIIA ($p=0,030$; log-rank test); II и IIIB ($p=0,0001$; log-rank test); IIIA и IIIB ($p=0,006$; log-rank test). Медиана ОВ в группе IA составила 225 (95% ДИ 159–291) мес; в группе IB – 130 (95% ДИ 117–143) мес; при II – 85 (95% ДИ 82–88) мес; при IIIA – 52 (95% ДИ 39–65) мес; при IIIB – 26 (95% ДИ 19–32) мес. Показатели 5-летней ОВ в группах с IA, IB, II, IIIA и IIIB составили 100, 84, 44, 32 и 11%, 10-летней ОВ – 61, 28, 5, 4 и 0% соответственно.

Наибольшая БРВ достигнута в группе с IA, в то время как самая короткая БРВ – в группе с IIIB ($p=0,0001$; log-rank test). Статистически значимая разница также достигнута между IA и IB стадиями ($p=0,029$; log-rank test); IA и II, IIIA, IIIB ($p=0,0001$; log-rank test); IB и II, IIIA, IIIB ($p=0,0001$; log-rank test); II и IIIA ($p=0,0001$; log-rank test); IIIA и IIIB ($p=0,0001$; log-rank test). Медиана БРВ в группе IA составила 80 (95% ДИ 67–93) мес; в группе IB – 53 (95% ДИ 39–67) мес; при II – 24 (95% ДИ 20–28) мес; при IIIA – 24 (95% ДИ 21–27) мес; при IIIB – 11 (95% ДИ 5–18) мес. Показатели 2-летней БРВ в группах с IA, IB, II, IIIA и IIIB составили 87, 81, 36, 35 и 5%, 5-летней БРВ – 57, 38, 4, 0 и 0% соответственно.

Обсуждение

Нами проведено исследование на базе крупнейшей онкологической клиники России и Европы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с целью оценки прогностической значимости TNM-классификации забрюшинных сарком 8-го издания и поиска новых критериев для оптимизации классификации на примере самых часто встречаемых забрюшинных опухолей-липосарком.

Данная работа демонстрирует, что критерий «Т», предлагаемый TNM-классификацией 8-го издания, является нерелевантным при описании НЗЛС, поскольку вследствие длительного бессимптомного течения болезни опухоль достигает больших размеров и в 93% случаев расценивается как Т4. Об этом также свидетельствует большинство исследовательских работ, посвященных забрюшинным опухолям, в частности липосарком [7–13]. В нашем исследовании на графиках выживаемости отчетливо видно отсутствие статистически значимой разницы в ОВ и БРВ пациентов с НЗЛС low grade (G1) при сравнении Т1-2 и Т3. Достоверная разница достигнута лишь между Т1-3 и Т4, а в группе пациентов с НЗЛС high grade (G2-3) проведение межгруппового анализа выживаемости вообще не представляется возможным ввиду того, что в 97% случаев НЗЛС имеет размер более 15 см. Исходя из изложенного, критерий «Т» по классификации TNM 8-го издания не коррелирует с прогнозом у пациентов с НЗЛС. Несовпадение значений категории Т реальным размерам НЗЛС приводит к неадекватному стадированию опухоли. В нашем исследовании среди 192 пациентов, прошедших хирургическое лечение по поводу первичной НЗЛС, не было ни одного случая с II–IIIА стадиями, т.е. две из 6 прогностических групп (IA, IB, II, IIIА, IIIB, IV) не нашли своего применения в течение 15-летнего периода, а показатель выживаемости удалось оценить лишь у больных I и IIIB стадий.

Особого внимания заслуживает факт отсутствия метастатического поражения лимфатических узлов у больных НЗЛС в нашем исследовании. Редкая встречаемость лимфогенных метастазов при НЗЛС подтверждается опытом зарубежных исследователей. С 1987 г. в печати зафиксировано лишь 10 случаев метастатического поражения лимфатических узлов при липосаркоммах с преимущественной локализацией первичных опухолей в мягких тканях туловища и конечностей [20–22]. Таким образом, состояние лимфатических узлов имеет при НЗЛС крайне ограниченное прогностическое значение. Однако мы не могли отказаться от использования в системе стадирования аббревиатуры TNM, так как лимфогенные метастазы, по данным литературы, при этой опухоли все-таки встречаются, а частота отдаленных метастазов при дедифференцированной, плеоморфной и круглоклеточной липосаркоме достаточно высокая. Не имея собственных данных о выживаемости больных с N+ или M1, сочли возможным оставить N- и M-стадирование таковым, как оно было в 8-й TNM-классификации, полагаясь на авторитетное мнение AJCC/UICC. Выбранная нами стратегия заключается в том, что случаи с N+ и M1 в предложенной нами классификации отнесены в «терминальные» стадии по аналогии с классификацией TNM AJCC/UICC 8th ed.

Поиск новых критериев для повышения точности прогноза показал, что применительно к НЗЛС лишь степень злокачественности имеет в TNM-классификации 8-го издания прогностическое значение, а категория Т нуждается в приведении в соответствие с реальными размерами НЗЛС. Для этого нами изменено пороговое значение размеров опухоли с 15 до 20 см, что позволило, во-первых, более адекватно распределить пациентов; во-вторых, достичь достоверных различий в показателе ОВ между Т подгруппами независимо от степени злокачественности НЗЛС. Как при G1, так и G2-3 опухолях ОВ оказалась достоверно хуже у больных НЗЛС, размер которых превышал 20 см, по сравнению с теми, у кого новообразование было менее 20 см. Другим признаком, способным повысить точность прогноза при многих новообразованиях, является врастание опухоли в прилежащие органы. Наше исследование показало, что гистологически подтвержденное врастание НЗЛС в соседние органы приводит к статистически достоверному ухудшению выживаемости и этот фактор может быть использован в качестве значения категории Т, указывающего на плохой прогноз. Предложенные нами значения категории Т (Т1 – ≤20 см; Т2 – >20 см; Т3 – гистологически подтвержденное врастание опухоли в прилежащие органы) демонстрировали статистически значимые различия в показателях ОВ между Т-подгруппами. Их использование в TNM-классификации позволило достичь достоверных различий в показателях ОВ практически между всеми группами больных, сформированными по стадиям опухоли. БРВ также достоверно различалась почти во всех группах (за исключением различия между II и IIIА стадией).

Заключение

Как и предшествующие издания, TNM-классификация злокачественных опухолей 8-й редакции не отражает полноценно распространенность опухоли и прогноз заболевания при НЗЛС.

Ввиду того, что НЗЛС имеют определенные особенности (размеры больше, чем при других НЗО, крайне редкое лимфогенное метастазирование) и составляют более 50% от общего числа забрюшинных опухолей, целесообразно создание специальной TNM-классификации для НЗЛС с целью адекватного стадирования и прогноза заболевания.

Пересмотр Т-стадирования необходим для повышения точности прогноза у больных НЗЛС. Предложенная TNM-классификация с новыми значениями категории Т продемонстрировала более адекватное распределение больных по стадиям и достоверность межгрупповых различий показателя выживаемости.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018.
[Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow, 2018 (in Russian).]
- Liles JS, Tzeng CW, Short JJ et al. Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma. *Curr Probl Surg* 2009; 46 (6): 445–503. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2009.01.004
- Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR et al. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg* 2006; 244 (3): 381–91. DOI: 10.1097/01.sla.0000234795.98607.00
- Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F. *WHO Classification of Tumours of soft tissue and bone*. 4th Ed. IARC. 2013; 33–44.
- Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM: Классификация злокачественных опухолей. 2003; 6: 254.
[Sobin L.Kh., Gospodarovich M.K., Vittekind K. TNM: Klassifikatsiya zlokachestvennykh opukholey. 2003; 6: 254 (in Russian).]
- Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM: Классификация злокачественных опухолей. 2011; 7: 288.
[Sobin L.Kh., Gospodarovich M.K., Vittekind K. TNM: Klassifikatsiya zlokachestvennykh opukholey. 2011; 7: 288 (in Russian).]
- Raut CP, Miceli R, Strauss DC et al. External validation of a multi-institutional retroperitoneal sarcoma nomogram. *Cancer*. 2016;122 (9):1417–24. DOI: 10.1002/cncr.29931
- Неред С.Н., Стилиди И.С., Клименков А.А. и др. Клинико-морфологические особенности и результаты хирургического лечения забрюшинных неорганных липосарком. *Вопр. онкологии*. 2012; 58 (1): 94–100.
[Nered S.N., Stilidi I.S., Klimenkov A.A. et al. Kliniko-morfologicheskiye osobennosti i rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya zabryushinnykh neorgannykh liposarkom. Voprosy onkologii. 2012; 58 (1): 94–100 (in Russian).]
- Matthysens LE, Creyten D, Ceelen WP. Retroperitoneal liposarcoma: current insights in diagnosis and treatment. *Front Surg* 2015; 2: 4. DOI: 10.3389/fsurg.2015.00004
- Setsu N, Miyake M, Wakai S et al. Primary Retroperitoneal Myxoid Liposarcomas. *Am J Surg Pathol* 2016; 40 (9): 1286–90. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000657. PMID: 27158758; PMCID: PMC5029446.
- Liles JS, Tzeng CWD, Short JJ et al. Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma. *Curr Probl Surg* 2009; 46 (6): 445–503. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2009.01.004
- Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2009; 1; 27 (1): 31–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.0802. PMID: 19047280.

13. Strauss DC, Hayes AJ, Thway K et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 2010; 97 (5): 698–706. DOI: 10.1002/bjs.6994
14. Ardoino I, Miceli R, Berselli M et al. Histology-specific nomogram for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol* 2013; 31 (13): 1649–55. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.3747
15. Gronchi A, Miceli R, Shurell E et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: a conditional survival analysis. *Cancer* 2012; 118 (13): 3321–29. DOI:10.1002/cncr.26665
16. Abbott AM, Habermann EB, Parsons HM et al. Prognosis for primary retroperitoneal sarcoma survivors: a conditional survival analysis. *Cancer* 2012; 118 (13): 3321–29. DOI:10.1002/cncr.26665
17. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumours. 8th ed New York: Wiley-Blackwell, 2017.
18. Волков А.Ю., Неред С.Н., Любченко Л.Н. Забрюшинные неорганные липосаркомы: современный взгляд на проблему. *Сиб. онкол. журнал*. 2019; 18 (5): 86–96. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-86-96
- [Volkov A.Yu., Nered S.N., Lyubchenko L.N. Zabryushinnyye neorgannyye liposarkomy: sovremennyy vzglyad na problemu. *Sib. onkologicheskii zhurn.* 2019; 18 (5): 86–96. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-86-96 (in Russian).]
19. Antonescu CR, Tschernyavsky SJ, Decuseara R et al. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases. *Clin Cancer Res* 2001; 7 (12): 3977–87.
20. Geethamani V, Savithri R, Suguna BV, Niveditha SR. Cytomorphology of dedifferentiated liposarcoma of the subcutis of the upper back with axillary lymph node metastasis: a case report. *Acta Cytol* 2010; 54: 333–6.
21. Gritli S, Khamassi K, Lachkhem A et al. Head and neck liposarcomas: a 32 years experience. *Auris Nasus Larynx* 2010; 37: 347–51.
22. Schofer MD, Abu-Safieh MY, Paletta J et al. Liposarcoma of the forearm in a man with type 1 neurofibromatosis: a case report. *J Med Case Reports* 2009; 3: 7071.
23. Correia de Sá IB, Carvalho J, Silva R et al. Liposarcoma with lymph node spread: a case presentation and a systematic review of the literature. *Euro Surg* 2015; 47: 94–100. DOI 10.1007/s10353-015-0314-z

Информация об авторах / Information about the authors

Неред Сергей Николаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отд-ния хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: nered@mail.ru; SPIN-код: 4588-3230; AuthorID: 394472

Волков Александр Юрьевич – аспирант онкологического отд-ния хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: 79164577128@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4412-2256; SPIN-код: 3013-4392; AuthorID: 1036201

Козлов Николай Александрович – канд. мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отд-ния отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: newbox13@mail.ru; SPIN-код: 1847-6530; AuthorID: 926182

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир., зав. онкологическим отд-нием хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: istilidi@front.ru; SPIN-код: 9622-7106; AuthorID: 443520

Архири Петр Петрович – канд. мед. наук, врач-хирург онкологического отд-ния хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: arhiri@mail.ru; SPIN-код: 6880-4902; AuthorID: 866561

Sergei N. Nered – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: nered@mail.ru; SPIN- code: 4588-3230; AuthorID: 394472

Alexander Yu. Volkov – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Centre of Oncology. E-mail: 79164577128@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4412-2256; SPIN-code: 3013-4392; AuthorID: 1036201

Nikolay A. Kozlov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology. E-mail: newbox13@mail.ru; SPIN- code: 1847-6530; AuthorID: 926182

Ivan S. Stilidi – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: istilidi@front.ru; SPIN-code: 9622-7106; AuthorID: 443520

Peter P. Arkhiri – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: arhiri@mail.ru; SPIN-code: 6880-4902. AuthorID: 866561

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020

Оригинальная статья

Метаанализ исследований, посвященных прогностической значимости циркулирующей опухолевой ДНК при раке поджелудочной железы

А.С. Попова^{✉1}, М.Ю. Федянин¹⁻³, И.А. Покатаев^{1,4}, С.А. Тюляндин¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ annpopova93@gmail.com

Аннотация

Метод «жидкостной биопсии» позволяет определять циркулирующую опухолевую ДНК (цоДНК) в крови пациентов, однако клиническая значимость данного подхода при раке поджелудочной железы остается неясной. В связи с этим мы провели метаанализ работ, посвященных прогностической значимости цоДНК при раке поджелудочной железы.

Материалы и методы. Проведен поиск статей и абстрактов в базах данных PubMed, ASCO и ESMO, опубликованных до февраля 2020 г. и содержащих информацию о связи цоДНК и прогноза больных раком поджелудочной железы. К критериям исключения относили работы с 10 и менее участвующими в исследовании пациентами, отсутствием данных об относительном риске смерти и/или прогрессирования и 95% доверительном интервале к нему. Метаанализ проведен с помощью программы Review Manager (RevMan), version 5.3.

Результаты. Не отмечено существенных систематических ошибок, связанных с публикациями. Наличие цоДНК в крови пациентов негативно влияло на общую выживаемость пациентов (отношение риска – ОР 2,21, 95% доверительный интервал – ДИ 1,35–3,33, $p=0,001$) независимо от распространенности заболевания. В случае резектабельного процесса определение цоДНК в крови пациентов как до, так и после операции было фактором худшей выживаемости без признаков заболевания (ОР 2,32, 95% ДИ 1,54–3,5, $p<0,0001$ и ОР 3,06, 95% ДИ 1,63–5,76, $p=0,0005$ соответственно) и общей выживаемости (ОР 2,01, 95% ДИ 1,12–3,63, $p=0,02$ и ОР 3,39, 95% ДИ 2,12–5,44, $p<0,00001$ соответственно).

Выводы. Обнаружение цоДНК в крови больных раком поджелудочной железы является фактором негативного прогноза как при локализованном, так и при распространенном процессе. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для выработки наиболее оптимального протокола определения цоДНК в крови пациентов.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, общая выживаемость, выживаемость без признаков заболевания, прогностический фактор, циркулирующая опухолевая ДНК.

Для цитирования: Попова А.С., Федянин М.Ю., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Метаанализ исследований, посвященных прогностической значимости циркулирующей опухолевой ДНК при раке поджелудочной железы. Современная онкология. 2020; 22 (3): 127–132. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200190

Original Article

Meta-analysis of the studies dedicated to the predictive significance of circulating tumor DNA in pancreatic cancer

Anna S. Popova^{✉1}, Mikhail Yu. Fedyanin¹⁻³, Ilya A. Pokataev^{1,4}, Sergey A. Tyulyandin¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital №40, Moscow, Russia;

⁴City Clinical Oncological Hospital №1, Moscow, Russia

✉ annpopova93@gmail.com

Abstract

The method of liquid biopsy allows detection of circulating tumor DNA (ctDNA) in patient blood, but the clinical significance of this approach in pancreatic cancer is still unclear. In this regard, we have carried out a meta-analysis of the studies dedicated to the predictive significance of ctDNA in pancreatic cancer.

Materials and methods. We carried out the search for the articles and abstracts in PubMed, ASCO and ESMO databases published before February 2020, containing data about the connection between ctDNA and the prognosis of pancreatic cancer. The exclusion criteria were the studies including 10 or less participating patients, absence of the data about the relative risk of mortality and/or progression, and the 95% confidence interval. The meta-analysis was carried out by using the Review Manager software (RevMan), Version 5.3.

Results. There were no significant systematic errors associated with the publications. The presence of ctDNA in patient blood showed poor overall survival of patients (odds ratio – OR 2.21, 95% confidence interval – CI 1.35–3.33, $p=0.001$) regardless of the prevalence of the disease. In case of the resectable process, the detection of ctDNA in patient blood both before and after surgery was a factor of worse progression-free survival (OR 2.32, 95% CI 1.54–3.5, $p<0.001$ and OR 3.06, 95% CI 1.63–5.76, $p=0.0005$ and overall survival (OR 2.01, 95% CI 1.12–3.63, $p=0.02$ and OR 3.39, 95% CI 2.12–5.44, $p<0.00001$, respectively).

Conclusions. The detection of ctDNA in the bloodstream in pancreatic cancer patients is a factor of poor prognosis in both localized and advanced cancer. It is very important to make further prospective studies to develop the optimal protocol for detecting ctDNA in patient bloodstream.

Key words: pancreatic cancer, the overall survival, disease-free survival, predictive factor, circulating tumor DNA.

For citation: Popova A.S., Fedyagin M.Yu., Pokataev I.A., Tyulyandin S.A. Meta-analysis of the studies dedicated to the predictive significance of circulating tumor DNA in pancreatic cancer. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 127–132. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200190

Введение

Циркулирующая ДНК (цДНК) впервые выделена из крови больных раком поджелудочной железы (РПЖ) в 1983 г. Радиоиммунологический анализ продемонстрировал, что концентрация ДНК значительно увеличена в сыворотке пациентов РПЖ по сравнению с контрольной группой [1]. В дальнейшем с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) показано наличие мутаций *KRAS* в цДНК плазмы и сыворотки крови и первичной опухоли пациентов РПЖ [2, 3], что привело к активному изучению метода «жидкостной биопсии» при данном заболевании. Указанный метод особенно интересен при РПЖ в связи с плохим прогнозом и техническими сложностями забора материала для генетического исследования. Кроме того, в ряде работ показано, что определение циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) при повторных заборах крови может дать возможность мониторировать изменения, происходящие в опухоли в процессе лечения, а также оценивать распространенность процесса. Применение таких чувствительных методов определения мутаций в ДНК, как цифровая капиллярная ПЦР и секвенирование нового поколения, позволило повысить частоту определения цоДНК [4–7].

Результаты оценки прогностической роли цоДНК при РПЖ довольно противоречивы, что связано с гетерогенностью выборок и дизайна исследований. Помимо этого остается открытым вопрос, влияет ли наличие цоДНК в крови пациентов до и после операции на прогноз заболевания. В связи с этим нами выполнен метаанализ исследований, посвященных роли цоДНК в качестве прогностического фактора при РПЖ разных стадий.

Материалы и методы

Источниками информации были базы данных PubMed, ASCO и ESMO. Поиск статей в PubMed осуществлялся с помощью следующих ключевых фраз: «circulating tumor dna», «ctdna», «liquid biopsy», «serum dna», «plasma dna», «cell free nucleic acids», «pancreatic neoplasms», «pancreatic cancer» и «pancreatic tumor». Запрос в поисковиках ASCO и ESMO выполнен с включением ключевых слов «circulating dna» или «ctdna» в сочетании с «pancreatic cancer».

Названия и абстракты статей просмотрены двумя независимыми онкологами для выявления исследований, которые потенциально могли бы соответствовать критериям включения и исключения. Критериями включения в метаанализ были полнотекстовые статьи и тезисы на русском и английском языках, опубликованные до февраля 2020 г., содержащие информацию о частоте выявления цоДНК в крови и ее связи с выживаемостью без признаков заболевания (ВБПЗ) и общей выживаемостью (ОВ) пациентов. В исследование не включали обзоры литературы, редакционные статьи, дизайны исследований, описание молекулярно-генетического метода и другие публикации, не содержащие собственных результатов. Также к критериям исключения относили:

- число включенных в исследование пациентов – 10 и менее;
- определение цоДНК в крови пациентов с клинически диагностированным РПЖ или доброкачественными опухолями поджелудочной железы;
- количественное определение уровня цоДНК или фракции мутантных генов в крови пациентов;
- отсутствие данных по продолжительности жизни пациентов или указания отношения риска (ОР) смерти и/или прогрессирования заболевания и 95% доверительный интервал (ДИ) к данному показателю.

Рис. 1 демонстрирует стратегию поиска и отбора исследований для метаанализа.

Различия в ВБПЗ и ОВ представляли в виде ОР прогрессирования заболевания или смерти сравниваемых групп и 95% ДИ к данному показателю. Стандартную ошибку вычисляли из 95% ДИ. Статистический анализ включал в себя тест χ^2 для подтверждения однородности результатов включенных в анализ исследований. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов исследований ($p>0,1$) метод generic inverse variance с фиксированным эффектом применяли для оценки ОР прогрессирования и смерти и построения 95% ДИ. При гетерогенности результатов исследований применялась модель случайных эффектов. С целью исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, построен воронкообразный график [со значениями стандартной ошибки (log ОР) по оси ординат и ОР по оси абсцисс]. Метаанализ проведен с помощью программы Review Manager (RevMan), version 5.3.

Результаты

В 12 исследованиях оценивали влияние цоДНК, выявленной до начала противоопухолевого лечения, на ОВ пациентов вне зависимости от стадии и резектабельности заболевания. Выживаемость пациентов с резектабельным РПЖ в зависимости от цоДНК, выявленной до хирургического лечения, оценивали в 5 исследованиях, после хирургического лечения – в 3. Характеристику и результаты включенных исследований демонстрирует таблица.

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал наличие статистически значимых различий – $p<0,00001$ ($I^2=84\%$). При этом отмечено влияние наличия цоДНК в плазме крови на ОВ – ОР 2,21, 95% ДИ 1,35–3,33, $p=0,001$ (рис. 2). Другими словами, выявление цоДНК в плазме крови в 2 раза увеличивало риск смерти пациентов. Не отмечено существенных систематических ошибок, связанных с публикациями.

Рис. 1. Стратегия поиска и отбора исследований для оценки прогностической значимости цоДНК при РПЖ.
Fig. 1. The strategy for the search and selection of the studies to assess the predictive significance of circulating DNA (ctDNA) in pancreatic cancer (PC).



Результаты исследований, посвященных прогностической значимости цДНК при РПЖ The results of the studies dedicated to the predictive significance of ctDNA in PC			
Автор, год	Стадия заболевания	Время взятия образца	Прогноз (цДНК+ против цДНК-)
A. Castells и соавт., 1999 (n=44) [8]	I–II – 15, III–IV – 28, НД – 1	До начала лечения	Вероятность дожития 17% против 41% в 6 мес, 0% против 24% в 12 мес ($p<0,005$)
H. Chen и соавт., 2010 (n=91) [9]	III – 29, IV – 62	До начала лечения	ОВ: 3,9 мес против 10,2 мес ($p<0,001$)
J. Earl и соавт., 2015 (n=45) [10]	P – 10, MP – 8, M – 13	До начала лечения	ОВ: 60 дней против 772 дней (ОР 12,2, $p=0,0002$)
H. Kinugasa и соавт., 2015 (n=75) [11]	I–II – 2, III–IV – 73	До начала лечения	ОВ: 276 дней против 413 дней ($p=0,02$), при G12V KRAS: 210 дней против 410 дней ($p=0,006$)
N. Singh и соавт., 2015 (n=110) [12]	I–IV	До начала лечения	ОВ: 3 мес при цДНК>62 нг/мл против 11 мес при цДНК<62 нг/мл (ОР 3,4, 95% ДИ 3,0–8,5, $p=0,002$). mKRAS+ цДНК не ассоциирована с ОВ (ОР 0,8, 95% ДИ 0,48–1,3, $p=0,398$)
N. Hadano и соавт., 2016 (n=105) [13]	I–II – 84, III–IV – 21	До операции	ОВ: 13,6 мес против 27,6 мес ($p<0,0001$)
E. Takai и соавт., 2015 (n=259) [14]	I–IV (IV – 62,9%)	До начала лечения	ОВ: 9 мес против 24 мес ($p<0,0001$)
J. Van Laethem и соавт., 2017 (n=60) [15]	II – 2, III – 10, IV – 68	До начала лечения	Выживаемость без прогрессирования: 5,3 мес против 8,8 мес ($p=0,002$) ОВ: 6,6 мес против 18,2 мес ($p=0,001$)
D. Pietrasz и соавт., 2017 (n=135) [16]	P – 31, MP – 36, M – 68	До начала химиотерапии, до и после операции	ОВ при MP и M: 6,5 мес против 19,0 мес, ($p<0,001$), при P: 19,3 мес против 32,2 мес ($p=0,027$)
P. Adamo и соавт., 2017 (n=26) [17]	P – 6, MP – 5, M – 15	До начала лечения	Выживаемость без прогрессирования: 60 дней против 197 дней ($p=0,018$, ОР 2,889, 95% ДИ 1,2–7,3)
M. Lin и соавт., 2018 (n=65) [18]	I–II – 5, III–IV – 60	До выполнения необратимой электропорации	ОВ: 11,4 мес против 14,3 мес ($p<0,001$)
Y. Nakano и соавт., 2018 (n=45) [19]	I–II	До и после операции	Нет корреляции цДНК до операции с ВБПЗ и ОВ. mKRAS цДНК после операции – негативный фактор ВБПЗ и ОВ ($p<0,05$)
B. Lee и соавт., 2019 (n=42) [20]	I–II	До и после операции	До операции: ВБПЗ – 10,3 мес против не достигнута, ОВ 13,6 мес против не достигнута ($p<0,05$). После операции: ВБПЗ – 5,4 мес против 17,1 мес, ОВ – 10,6 мес против не достигнута ($p<0,05$)
H. Patel и соавт., 2019 (n=112) [21]	P – 18, MP и M – 94	До и после операции, в процессе лечения	Высокий уровень цДНК – негативный фактор ОВ (6,3 мес против 11,7 мес, $p=0,001$) при IV стадии. Наличие мутации mKRAS и TP53 в цДНК не связано с ОВ
A. Seet и соавт., 2019 (n=23) [22]	IV	До начала и в процессе лечения	mKRAS и mSMAD цДНК – негативный фактор ОВ (ОР 4,2, 95% ДИ 1,6–10,4, $p=0,01$ для mKRAS; ОР 2,8, 95% ДИ 0,9–8,65, $p=0,01$ для mSMAD)
F. Watanabe и соавт., 2019 (n=78) [7]	I–IV	До операции и в процессе лечения	mKRAS цДНК – прогностический фактор независимо от хирургического лечения ($p<0,001$)
S. Guo и соавт., 2020 (n=113) [23]	I–III	До операции	ВБПЗ: 9,2 мес против 18,9 мес ($p=0,001$); ОВ: 17,1 мес против 26,3 мес ($p=0,002$)
Примечание. М – метастатический РПЖ, MP – местно-распространенный РПЖ, НД – нет данных, P – резектабельный РПЖ.			

Рис. 2. График форест-плот метаанализа исследований по изучению влияния на ОВ наличия цДНК в плазме крови при всех стадиях заболевания.
Fig. 2. The forest plot of meta-analysis of the studies concerning the effects of the presence of ctDNA in blood plasma on the overall survival (OS) in patient with all stages of the disease.

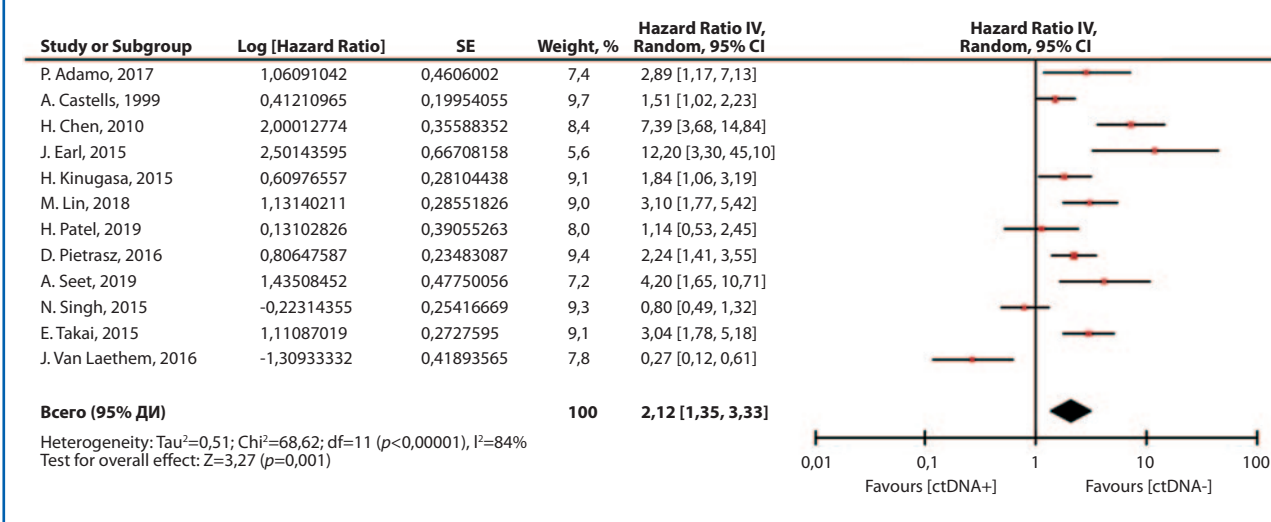


Рис. 3. График форест-плот метаанализа исследований по изучению влияния наличия цДНК в плазме крови перед хирургическим лечением на ВБПЗ.
Fig. 3. The forest plot of the meta-analysis of the studies concerning the effects of ctDNA in blood plasma on progression-free survival (PFS) before the surgical treatment.

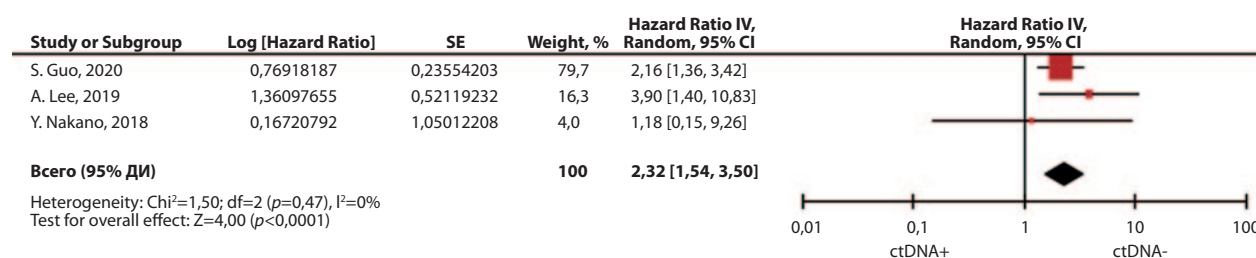


Рис. 4. График форест-плот метаанализа исследований по изучению влияния наличия цДНК в плазме крови перед хирургическим лечением на ОБ.
Fig. 4. The forest plot of the meta-analysis of the studies concerning the effects of the presence of ctDNA in blood plasma on the OS before the surgical treatment.

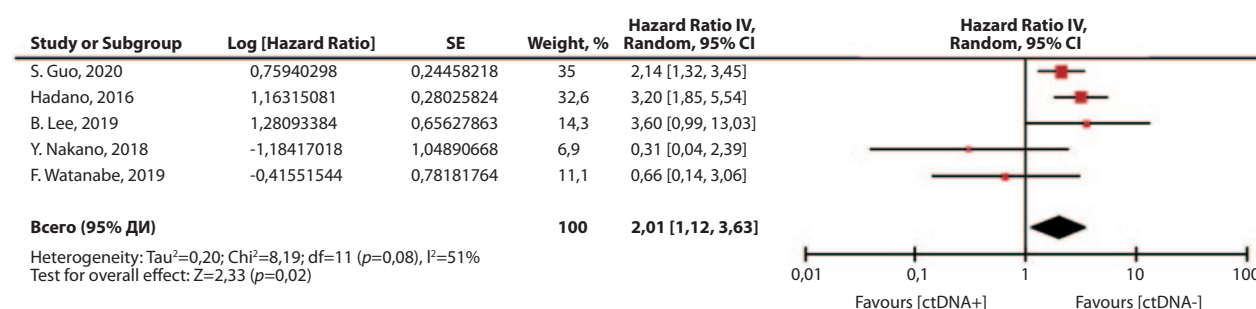


Рис. 5. График форест-плот метаанализа исследований по изучению влияния наличия цДНК в плазме крови после хирургического лечения на ВБПЗ.
Fig. 5. The forest plot of the meta-analysis of the studies concerning the effects of the presence of ctDNA in blood plasma on PFS after the surgical treatment.

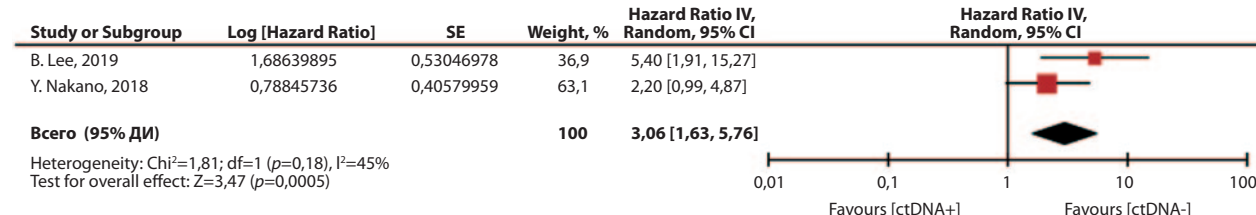
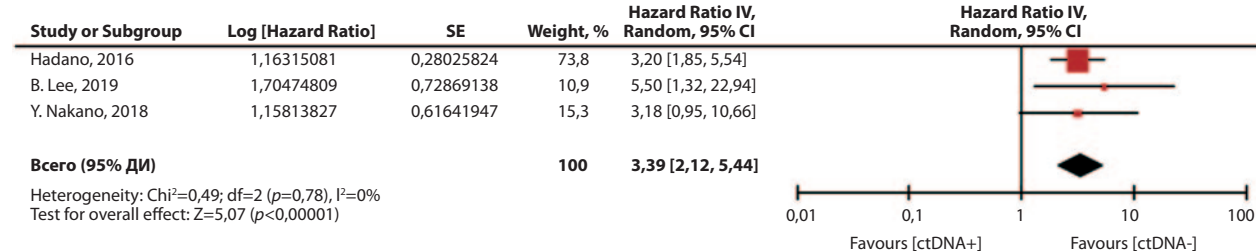


Рис. 6. График форест-плот метаанализа исследований по изучению влияния наличия цДНК в плазме крови после хирургического лечения на ОБ.
Fig. 6. The forest plot of the meta-analysis of the studies concerning the effects of the presence of ctDNA in blood plasma on OS after the surgical treatment.



В 3 исследованиях оценивали влияние цДНК, определяемой в плазме крови, взятой до выполнения хирургического этапа лечения, на ВБПЗ. Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие статистически значимых различий – $p=0,47$ ($I^2=0\%$). При этом выявили негативное влияние наличия цДНК в плазме крови перед хирургическим лечением на ВБПЗ – ОР 2,32, 95% ДИ 1,54–3,5, $p<0,0001$ (рис. 3). Существенных систематических ошибок, связанных с публикациями, не отмечено.

В 5 исследованиях оценивали влияние цДНК, определяемой до начала операции, на ОБ пациентов. Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал наличие значимых различий – $p=0,08$ ($I^2=51\%$). Отмечено негативное влияние наличия цДНК в плазме крови перед хирургическим лечением на ОБ – ОР 2,01, 95%

ДИ 1,12–3,63, $p=0,02$ (рис. 4). При этом не выявили существенных систематических ошибок, связанных с публикациями.

В 2 исследованиях представлены данные ВБПЗ при определении цДНК в крови пациентов после операции. Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие статистически значимых различий – $p=0,18$ ($I^2=45\%$). При этом отмечено негативное влияние наличия цДНК в плазме крови после хирургического лечения на ВБПЗ – ОР 3,06, 95% ДИ 1,63–5,76, $p=0,0005$ (рис. 5). Существенных систематических ошибок, связанных с публикациями, не выявили.

В 3 исследованиях представлены данные об ОБ пациентов, у которых цДНК сохранялась после операции. Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие статистически значимых различий – $p=0,78$ ($I^2=0\%$). Выявили негативное влияние нали-

ция цоДНК в плазме крови после хирургического лечения на ОВ – ОР 3,39, 95% ДИ 2,12–5,44, $p < 0,00001$ (рис. 6). Не отмечено существенных систематических ошибок, связанных с публикациями.

Обсуждение

Частота выявления цоДНК в крови пациентов по данным включенных исследований разнится от 17 до 63%, при этом чаще цоДНК определяется при распространенных стадиях заболевания [7, 14, 16, 17]. Такие различия во многом связаны с методологией исследований. Так, плазма крови является предпочтительным источником для выделения цоДНК в связи с тем, что в процессе свертывания крови лизис лейкоцитов чаще происходит в сыворотке [24]. Помимо преаналитических проблем на результат выявления цоДНК влияет чувствительность применяемых методов: в ранних исследованиях мутации *KRAS* в цДНК определяли с помощью ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) [8], в то время как появление более чувствительных методов диагностики, таких как цифровая капельная ПЦР и секвенирование нового поколения, повысило частоту выявления цоДНК. Пилотное исследование J. Earl и соавт. показало, что обнаружение мутации *KRAS* в плазме 45 пациентов РПЖ разных стадий значимо коррелирует с худшей ОВ (60 дней при *mKRAS* и 772 дня при *wtKRAS* цДНК). Однако частота обнаружения *mKRAS* цДНК в данном исследовании с помощью метода цифровой капельной ПЦР составила всего 26% (8/31), при этом в большинстве случаев цоДНК выявлялась при метастатическом процессе [10]. В нескольких исследованиях для выявления цоДНК применяли мультигенные панели [14, 16, 21, 23], в то время как в остальных исследованиях цоДНК определялась по наличию мутаций в гене *KRAS*. В когорте 118 пациентов с метастатическим РПЖ независимыми факторами, связанными с ОВ, оказались мутация *KRAS* G12V ($p = 0,019$, ОР 1,45), а также мутация в 17 экзоне гена *ERBB2* ($p = 0,035$, ОР 1,61), уровень CA19-9 ($p = 0,022$, ОР 0,71), CA-125 ($p = 0,007$, ОР 0,62), проведение химиотерапии ($p = 0,011$, ОР 0,52) и количество метастазов ($p = 0,023$, ОР 0,67) [4]. Напротив, в исследовании D. Pietrasz и соавт. в подгруппе пациентов с мутацией *KRAS* в цДНК значимого различия в ОВ в зависимости от подтипа мутации *KRAS* не найдено [16]. Таким образом, требуется дальнейшее проведение проспективных исследований на больших когортах пациентов с целью отработки протокола определения цоДНК в плазме крови пациентов.

В анализ вошли 5 исследований, посвященных влиянию цоДНК на прогноз пациентов резектабельным РПЖ. В исследовании Y. Nakano и соавт. не доказана прогностическая

значимость цоДНК, выявленной до операции, что, возможно, связано с ретроспективным дизайном исследования и тем фактом, что цоДНК выделялась из сыворотки пациентов [19], в то время как в остальных исследованиях – из плазмы. Наличие цоДНК в крови пациентов после операции может быть связано с несколькими причинами. К примеру, показано, что панкреатикодуоденэктомия приводила к появлению циркулирующих опухолевых клеток в воротной вене [25]. Также уровень цоДНК после операции был повышен в случае нерадикально выполненной операции [19, 26]. Другой возможной причиной наличия цоДНК после операции может быть наличие микрометастазов, не выявляемых традиционными методами лучевой диагностики [23].

Согласно результатам проведенного нами метаанализа наличие цоДНК до начала лечения вне зависимости от распространенности заболевания увеличивало риск смерти пациентов в 2 раза (ОР 2,21, 95% ДИ 1,35–3,33, $p = 0,001$). В случае резектабельного процесса выявление цоДНК как до, так и после хирургического лечения негативно влияло на ВБПЗ (ОР 2,32, 95% ДИ 1,54–3,5, $p < 0,0001$ и ОР 3,06, 95% ДИ 1,63–5,76, $p = 0,0005$ соответственно) и ОВ (ОР 2,01, 95% ДИ 1,12–3,63, $p = 0,02$ и ОР 3,39, 95% ДИ 2,12–5,44, $p < 0,00001$ соответственно) пациентов. Ранее проведенные метаанализы подтвердили, что цоДНК является важным прогностическим фактором [27, 28]. Но к их недостаткам можно отнести малое количество и гетерогенность включенных исследований, отсутствие анализа значимости цоДНК, обнаруженной в крови пациентов до и после хирургического лечения. Последнему вопросу посвящен 1 метаанализ, включивший работы, опубликованные до марта 2019 г. [20], однако наш анализ включил результаты 3 новых исследований.

Заключение

Таким образом, цоДНК является перспективным прогностическим фактором при РПЖ. Необходимы дальнейшие проспективные исследования на больших выборках пациентов с выделением когорты пациентов с резектабельным РПЖ для подтверждения полученных нами результатов. Определение цоДНК после операции может говорить о необходимости активного наблюдения за данной группой пациентов и применения наиболее эффективных схем химиотерапии в адьювантном режиме.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Shapiro B, Chakrabarty M, Cohn EM et al. Determination of circulating DNA levels in patients with benign or malignant gastrointestinal disease. *Cancer* 1983; 51 (11): 2116–20.
- Sorenson GD, Pribish DM, Valone FH et al. Soluble normal and mutated DNA sequences from single-copy genes in human blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3 (1): 67–71.
- Yamada T, Nakamori S, Ohzato H et al. Detection of K-ras gene mutations in plasma DNA of patients with pancreatic adenocarcinoma: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res* 1998; 4 (6): 1527–32.
- Cheng H, Liu C, Jiang J et al. Analysis of ctDNA to predict prognosis and monitor treatment responses in metastatic pancreatic cancer patients: Clinical value of ctDNA in metastatic pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2017; 140 (10): 2344–50.
- Del Re M, Vivaldi C, Rofi E et al. Early changes in plasma DNA levels of mutant *KRAS* as a sensitive marker of response to chemotherapy in pancreatic cancer. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 7931.
- Kim MK, Woo SM, Park B et al. Prognostic Implications of Multiplex Detection of *KRAS* Mutations in Cell-Free DNA from Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin Chemistry* 2018; 64 (4): 726–34.
- Watanabe F, Suzuki K, Tamaki S et al. Longitudinal monitoring of *KRAS*-mutated circulating tumor DNA enables the prediction of prognosis and therapeutic responses in patients with pancreatic cancer. *PLoS ONE* 2019; 14 (12): e0227366.
- Castells A, Puig P, Móra J et al. K-ras Mutations in DNA Extracted From the Plasma of Patients With Pancreatic Carcinoma: Diagnostic Utility and Prognostic Significance. *JCO* 1999; 17 (2): 578–84.
- Chen H, Tu H, Meng ZQ, Chen Z et al. K-ras mutational status predicts poor prognosis in unresectable pancreatic cancer. *EJSO* 2010; 36 (7): 657–62.
- Earl J, Garcia-Nieto S, Martinez-Avila JC et al. Circulating tumor cells (CTC) and *KRAS* mutant circulating free DNA (cfDNA) detection in peripheral blood as biomarkers in patients diagnosed with exocrine pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2015; 15 (1): 797.
- Kinugasa H, Nouse K, Miyahara K et al. Detection of K-ras gene mutation by liquid biopsy in patients with pancreatic cancer: K-ras in Blood With Pancreatic Cancer. *Cancer* 2015; 121 (13): 2271–80.
- Singh N, Gupta S, Pandey RM et al. High Levels of Cell-Free Circulating Nucleic Acids in Pancreatic Cancer are Associated With Vascular Encasement, Metastasis and Poor Survival. *Cancer Investigation* 2015; 33 (3): 78–85.
- Hadano N, Murakami Y, Uemura K et al. Prognostic value of circulating tumour DNA in patients undergoing curative resection for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2016; 115 (1): 59–65.
- Takai E, Totoki Y, Nakamura H et al. Clinical utility of circulating tumor DNA for molecular assessment in pancreatic cancer. *Sci Rep* 2015; 5 (1): 18425.
- Van Laethem JL, Riess H, Jassem J et al. Phase I/II Study of Refametinib (BAY 86-9766) in Combination with Gemcitabine in Advanced Pancreatic cancer. *Targ Oncol* 2017; 12 (1): 97–109.
- Pietrasz D, Pécuchet N, Garlan F et al. Plasma Circulating Tumor DNA in Pancreatic Cancer Patients Is a Prognostic Marker. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (1): 116–23.
- Adamo P, Cowley CM, Neal CP et al. Profiling tumour heterogeneity through circulating tumour DNA in patients with pancreatic cancer. *Oncotarget* 2017; 8 (50): 87221–33.
- Lin M, Alnaggar M, Liang S et al. Circulating Tumor DNA as a Sensitive Marker in Patients Undergoing Irreversible Electroporation for Pancreatic Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2018; 47 (4): 1556–64.

19. Nakano Y, Kitago M, Matsuda S et al. KRAS mutations in cell-free DNA from preoperative and postoperative sera as a pancreatic cancer marker: a retrospective study. *Br J Cancer* 2018; 118 (5): 662–9.
20. Lee B, Lipton L, Cohen J et al. Circulating tumor DNA as a potential marker of adjuvant chemotherapy benefit following surgery for localized pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (9): 1472–8.
21. Patel H, Okamura R, Fanta P et al. Clinical correlates of blood-derived circulating tumor DNA in pancreatic cancer. *J Hematol Oncol* 2019; 12 (1): 130.
22. Seet AOL, Choo SP, Tai DW-M et al. Prognostic and predictive value of circulating tumour DNA (ctDNA) by amplicon-based next generation sequencing (NGS) of advanced pancreatic cancer (APC) in a phase I trial of oxaliplatin capecitabine and irinotecan (OXIRI) triplet chemotherapy. *JCO* 2020; 38 (4): 730.
23. Guo S, Shi X, Shen J et al. Preoperative detection of KRAS G12D mutation in ctDNA is a powerful predictor for early recurrence of resectable PDAC patients. *Br J Cancer* 2020; 122: 857–67.
24. Meddeb R, Pisareva E, Thierry AR. Guidelines for the Preanalytical Conditions for Analyzing Circulating Cell-Free DNA. *Clin Chemistry* 2019; 65 (5): 623–33.
25. Gall TM, Frampton AE, Krell J et al. Circulating molecular markers in pancreatic cancer: ready for clinical use? *Future Oncol* 2013; 9 (2): 141–4.
26. Diehl F, Schmidt K, Choti MA et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008; 14 (9): 985–90.
27. Chen L, Zhang Y, Cheng Y et al. Prognostic value of circulating cell-free DNA in patients with pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis. *Gene* 2018; 679: 328–34.
28. Creemers A, Krausz S, Strijker M et al. Clinical value of ctDNA in upper-GI cancers: A systematic review and meta-analysis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Rev Cancer* 2017; 1868 (2): 394–403.

Информация об авторах / Information about the authors

Попова Анна Сергеевна – аспирант, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: annpopova93@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5267-9682

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и гематологии ФНМО ФГАОУ ВО РUDH, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ГКБ №40. ORCID: 0000-0001-5615-7806

Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», рук. центра химиотерапии ГБУЗ ГКБ №1. ORCID: 0000-0001-9864-3837

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-9807-2229

Anna S. Popova – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: annpopova93@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5267-9682

Mikhail Yu. Fedyanin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, People's Friendship University of Russia, City Clinical Hospital №40. ORCID: 0000-0001-5615-7806

Ilya A. Pokataev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, City Clinical Oncological Hospital №1. ORCID: 0000-0001-9864-3837

Sergey A. Tyulyandin – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-9807-2229

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020

Обзор

Роль пролонгированных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в профилактике фебрильной нейтропении у пациентов, получающих двухнедельные режимы химиотерапии

И.Б. Кононенко^{✉1}, А.В. Снеговой¹, О.П. Гребенникова^{1,2}, В.Ю. Сельчук², О.В. Пальчинская¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉Inessa.Kononenko@mail.ru

Аннотация

Нейтропения – частое гематологическое осложнение химиотерапии (ХТ). Ряд исследований показал, что невыполнение программы лечения в связи с развитием данного вида гематологической токсичности приводит к снижению эффективности терапии и увеличению онкологической смертности. Инфекции, которые возникают в результате длительной нейтропении, чрезвычайно опасны. Наиболее тяжелым проявлением нейтропении 4-й степени является фебрильная нейтропения (ФН), которая может привести к смерти от серьезных инфекций. Такие пациенты нуждаются в немедленной госпитализации и проведении эмпирической терапии антибиотиками широкого спектра действия. Затраты, связанные с госпитализацией по поводу ФН, увеличивают общую стоимость лечения онкологических больных. Внедрение в клиническую практику рекомбинантных форм природного белка гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) позволило решить ряд важных проблем в этом направлении. В клинических исследованиях и повседневной практике показано, что первичная и вторичная профилактика с использованием рекомбинантных Г-КСФ снижает риск развития ФН и улучшает результаты лечения злокачественного новообразования. В представленном обзоре приведены современные данные о фармакологических свойствах, клинической эффективности и рациональности использования пролонгированных форм Г-КСФ для профилактики ФН у пациентов с солидными опухолями при проведении 2-недельных режимов ХТ. Уделено внимание режимам ХТ с включением 5-фторурацила, оксалиплатина, иринотекана при лечении колоректального рака (КРР). Применение неоадьювантного лечения у таких пациентов позволяет добиться резектабельности опухоли и выполнения радикальной операции. Сохранение интенсивности дозы препаратов на протяжении всех курсов ХТ играет немаловажную роль в достижении успеха лечения. Поэтому профилактика тяжелой нейтропении и ФН, индуцированной ХТ, особенно важна у пациентов, которые являются кандидатами для хирургического лечения. Результаты некоторых исследований подтверждают целесообразность использования Г-КСФ пролонгированного действия при 2-недельных схемах ХТ у пациентов с КРР.

Ключевые слова: нейтропения, фебрильная нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, колоректальный рак.

Для цитирования: Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Гребенникова О.П. и др. Роль пролонгированных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в профилактике фебрильной нейтропении у пациентов, получающих двухнедельные режимы химиотерапии. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 133–141. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200279

Review

Reduction of febrile neutropenia by using long-acting granulocyte colony-stimulating factors in patients with solid tumors receiving every-2-week chemotherapy

Inessa B. Kononenko^{✉1}, Anton V. Snegovoy¹, Olga P. Grebennikova^{1,2}, Vladimir Yu. Sel'chuk², Olga V. Palchinskaya¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉Inessa.Kononenko@mail.ru

Abstract

Neutropenia is a common hematological complication of chemotherapy (CT). The number of studies showed that the underperformance of the treatment program due to the development of this type of hematological toxicity could lead to the decrease in therapy efficacy and to the increase in cancer mortality. Infections that occur as a result of prolonged neutropenia are extremely dangerous. The most severe manifestation of grade 4 neutropenia is febrile neutropenia (FN), which can lead to death from severe infections. Such patients should be immediately hospitalized and should receive empirical therapy with broad-spectrum antibiotics. The costs, associated with

the hospitalization, due to FN increase total cost of cancer patients' treatment. The application of recombinant forms of the natural protein granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in clinical practice has solved the number of important problems on that front. The clinical studies and common use show that primary and secondary prevention using recombinant G-CSF reduces the risk of FN development and improves the results of the treatment of malignancies. The review provides actual data concerning pharmacological properties, clinical efficacy and reasonable use of G-CSF with prolonged action to prevent FN in patients with solid tumors during 2-week CT cycles. Special attention is paid to CH regimens with the inclusion of 5-fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan in the treatment of colorectal cancer (CRC). The use of neoadjuvant treatment in such patients allows to achieve resectability of the tumor and to perform radical surgery. The maintenance of drugs dose intensity throughout the cycle of CT plays an important role in achieving the treatment success. Therefore, the prevention of CT-induced severe neutropenia and FN is especially important in patients who are the candidates for surgical treatment. The results of some studies confirm the necessity of using G-CSF with prolonged action during 2-week CT cycles in patients with CRC.

Key words: neutropenia, febrile neutropenia, granulocyte colony-stimulating factors, colorectal cancer.

For citation: Kononenko I.B., Snegovoy A.V., Grebennikova O.P. et al. Reduction of febrile neutropenia by using long-acting granulocyte colony-stimulating factors in patients with solid tumors receiving every-2-week chemotherapy. *Journal of Modern Oncology*. 2020; 22 (3): 133–141. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200279

За последние 10 лет в лекарственном лечении злокачественных опухолей произошли большие перемены. Научные открытия в области онкологии позволили создать новые виды противоопухолевой терапии. Внедрение таргетной терапии существенно повлияло на эффективность лечения онкологических больных. С появлением иммунотерапии началась новая эра в лечении метастатической меланомы, рака легкого, рака почки, колоректального рака (КРР) и других онкологических заболеваний. Однако исследования и клинический опыт показывают, что эти виды лекарственного лечения эффективны не при всех типах рака и не при всех стадиях заболевания. Многие клинические ситуации требуют более агрессивного и быстрого противоопухолевого воздействия. В этих случаях химиотерапия (ХТ) является незаменимым методом системного лечения. Повышения эффективности ХТ удалось добиться благодаря разработке и внедрению в клиническую практику современных препаратов, а также путем интенсификации новых и старых режимов. Многочисленные исследования показывают, что сокращение интервала между курсами до 2 нед достоверно увеличивает общую выживаемость (ОВ) больных ранним раком молочной железы (РМЖ), раком желудка и КРР. При этом сохранение интенсивности дозы и режима ХТ играет важную роль в достижении успеха лечения [1–3]. Частым дозолимитирующим фактором при проведении интенсифицированных режимов ХТ является нейтропения. Проведенные исследования показали, что невыполнение программы лечения в связи с развитием этого вида гематологической токсичности приводит к снижению эффективности противоопухолевой терапии и увеличению онкологической смертности [4–7]. Также при развитии нейтропении 3/4-й степени значительно возрастает риск инфекционных осложнений [8, 9]. Около 80% фебрильных эпизодов на фоне нейтропении связаны с развитием инфекции [10]. Наиболее тяжелым проявлением нейтропении 4-й степени является развитие фебрильной нейтропении (ФН). Этим термином обозначают повышение температуры более 38,0°C на протяжении часа и более при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (менее 500 кл/мкл) [11, 12]. Развитие такого осложнения требует немедленной госпитализации и проведения эмпирической терапии антибиотиками широкого спектра действия [13–16]. Затраты, связанные с госпитализацией по поводу ФН, увеличивают общую стоимость лечения онкологических больных [17–21].

Внедрение с 1990 г. в клиническую практику рекомбинантных форм природного белка гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) позволило решить ряд важных проблем в этом направлении. В клинических исследованиях и повседневной практике показано, что первичная и вторичная профилактика препаратами из группы Г-КСФ снижает частоту возникновения ФН, уменьшает число госпитализаций пациентов с инфекционными осложнениями и улучшает результаты лечения рака [4, 22–26].

Эксперты EORTC, ASCO, NCCN рекомендуют проводить первичную профилактику препаратами класса Г-КСФ при риске развития ФН более 20% [4, 27, 28]. Первичная профи-

лактика ФН считается обязательной при проведении дозоинтенсивных режимов ХТ [4, 21]. Такие схемы назначают пациентам с более агрессивным течением РМЖ в адьювантной и неoadьювантной ХТ.

Режимы ХТ, предусматривающие введение цитостатиков с укороченным межкурсовым интервалом, широко применяются и при других опухолях. Например, 2-недельные режимы ХТ являются стандартными для лечения местно-распространенного и метастатического КРР. Многочисленные исследования показали, что поддержание дозоинтенсивности при проведении таких режимов ХТ является независимым фактором улучшения прогноза [3]. Поскольку нейтропения относится к частому виду дозолимитирующей токсичности, большинство экспертов рекомендуют проводить таким пациентам первичную профилактику препаратами Г-КСФ.

В клинической практике существует две группы Г-КСФ: препараты короткого действия и с пролонгированным эффектом – пэгилированный Г-КСФ (ПЭГ-Г-КСФ). Большинство Г-КСФ имеют краткосрочное действие, при этом количество препаратов длительного действия с каждым годом увеличивается.

ПЭГ-Г-КСФ получают в результате ковалентного присоединения цепи полиэтиленгликоля к N-концевому метионину филграстима посредством восстановительного N-алкилирования с образованием пэгилированного филграстима. Пролонгированное действие этих препаратов обусловлено их фармакокинетическими особенностями [25, 26]. Пэгилирование увеличивает размер молекулы филграстима настолько, что она становится слишком большой для почечного выведения (клиренса). Следовательно, нейтрофил-опосредованный клиренс является преимущественным путем выведения препарата. Таким образом, средний период естественного полувыведения пэгилированного филграстима увеличивается до 42 ч по сравнению с 3,5–3,8 ч для филграстима. Иными словами, за счет более крупного объема молекулы препарат дольше циркулирует в крови и концентрация его зависит от АЧН. Уникальный эффект саморегуляции обуславливает снижение концентрации пэгилированного филграстима в крови по мере увеличения нейтрофилов [29–31].

Первый пролонгированный филграстим был одобрен еще в 2002 г. и имеет наибольший опыт применения. Липефилграстим, одобренный в 2013 г., имеет более ограниченную доступность во всем мире (в первую очередь в Европе) и, таким образом, имеет меньше опыта применения [32, 33]. С 2015 г. в клинической практике активно применяется российский оригинальный пэгилированный филграстим – эмпэгфилграстим. Эффективность эмпэгфилграстима доказана в ходе многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования [34].

Эффект разовой дозы этих препаратов сохраняется на всю продолжительность курса ХТ. Удобное однократное подкожное введение, а также лучшая приверженность пациентов лечению и сокращение визитов в клинику для выполнения ежедневных инъекций оказались более предпочтительным вариантом профилактики как для пациентов, так и для врачей [32, 35–39].

Исследования по оценке персонализированного назначения пролонгированных форм Г-КСФ могут быть полезны и интересны, поскольку в современных клинических рекомендациях не проводится различий между этой группой препаратов и короткодействующими Г-КСФ. Также нет рекомендаций по выбору наиболее подходящего профиля пациента для каждой группы препаратов. Общей рекомендацией для всех Г-КСФ является время начала профилактики – через 24–72 ч после введения последнего миелосупрессивного препарата. Эффективная продолжительность введения коротких Г-КСФ, согласно исследованиям, составляет не менее 5–7 дней. Однако в реальных условиях такая ежедневная профилактика остается неоптимальной [40, 41]. Большинство наблюдательных исследований указывают на то, что зачастую применение ежедневных Г-КСФ сокращается в среднем до 3–4 дней. При этом субоптимальная профилактика может приводить к увеличению риска развития более тяжелой степени нейтропении и связанных с ней осложнений [42–44]. В свою очередь, недостижение безопасного уровня АЧН к началу цикла ХТ мотивирует некоторых онкологов назначать Г-КСФ короткого действия непосредственно перед началом лечения. Конечно, такой подход обеспечивает восстановление АЧН, однако увеличивает риск развития более тяжелой степени нейтропении на последующих циклах ХТ. Кроме того, данная профилактическая мера не одобрена экспертами и не предусмотрена в клинических рекомендациях. Одним из решений этой проблемы может быть применение пролонгированных Г-КСФ.

В ноябре 2015 г. группа экспертов, имеющих опыт лечения солидных и гематологических злокачественных опухолей, разработала рекомендации по оптимизации применения пролонгированных Г-КСФ с учетом разных ситуаций и популяций пациентов [45]. Настоящий документ призван дополнить информацию, представленную в существующих рекомендациях. В соответствии с этими дополнениями назначение пролонгированных Г-КСФ более предпочтительно во время длительного периода паллиативной ХТ для обеспечения оптимальной приверженности пациента лечению. Аналогичная профилактика рассматривается для пациентов, получающих ХТ с укороченным интервалом между циклами, за исключением еженедельных режимов. Например, при дозоинтенсивной ХТ однократное введение пролонгированного Г-КСФ обеспечивает защиту от миелосупрессии до следующего введения ХТ [29]. В то же время фармакокинетические свойства этих препаратов ограничивают применение их во время еженедельной ХТ.

Самый большой опыт применения пэгилированного филграстима при проведении дозоинтенсивной ХТ (антрациклин-/таксансодержащие режимы) был представлен в исследовании GIM2. Благодаря первичной профилактике пролонгированным Г-КСФ у 82% из 1002 больных РМЖ удалось выполнить запланированное лечение в полном объеме без лимитирующей миелотоксичности [46, 47].

В последние годы значительное внимание уделяется изучению эффективности и безопасности применения пролонгированных Г-КСФ у пациентов с КРР, получающих режимы ХТ с 46-часовой инфузией 5-фторурацила.

Основной задачей лекарственной терапии при КРР является повышение выживаемости больных при сохранении качества их жизни. При местно-распространенном КРР лекарственная терапия проводится с целью достижения резектабельности опухоли. При метастатическом КРР ХТ позволяет уменьшить опухолевый процесс или добиться стабилизации заболевания на максимально возможный период. В связи с этим успешное проведение системной терапии может принципиально изменить прогноз заболевания. К наиболее эффективным относятся режимы ХТ FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI с добавлением бевацизумаба или без него, которые повторяются каждые 2 нед [48]. При проведении такой ХТ одним из видов дозолимитирующей токсичности является нейтропения [48–50]. Например, частота нейтропении 3/4-й степени у пациентов с распространенной стадией КРР на фоне 2-недельного режима

ЭКСТИМИЯ®

эмпэгфилграстим

ТЕРАПИЯ ПОЛНОСТЬЮ И В СРОК

BIOSCAD
Biotechnology Company

Профилактика нейтропении даёт возможность в 1,5 раза чаще проводить химиотерапию с сохранением дозоинтенсивности в полном объёме в установленные сроки¹

Препарат Экстимия® эффективнее филграстима при профилактике нейтропении²:

1,5 Более чем в 1,5 раза снижает частоту развития нейтропении

2 В 2 раза сокращает длительность нейтропении

Требуется всего 1 инъекция препарата Экстимия® после каждого введения химиопрепаратов³

Экстимия® – единственный препарат Г-КСФ пролонгированного действия для профилактики нейтропении⁴, включённый в ЖНВЛП⁵

¹ R. C. F. Leonard et al. A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor (SPROG trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer by the Anglo-Celtic Cooperative Group and NCRN. *Annals of Oncology* 20: 1–5, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv389

² Кривооротова П.В., Бурдаева О.Н., Ничаева М.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. *Современная онкология*. 2015; 17 (2): 45–52.

³ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Экстимия®. Регистрационный номер: ЛП-003566. Международное непатентованное название: эмпэгфилграстим

⁴ Под ред. академика РАН Давыдова М.И., Кононенко И.Б., Снеговой А.В. и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: АБВ-пресс, 2019 – 240 с.

⁵ ПП РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 г.» <http://static.government.ru/media/files/x1fPEUsz2qmwv7w47IPOASarj7KggI.pdf>

Таблица 1. Случаи 3/4-й степени нейтропении при различных режимах ХТ
Table 1. The cases of grade 3/4 neutropenia, according to the different chemotherapy regimen

	Случаи нейтропении 3/4-й степени, n (%)		
	плацебо	пэгфилграстим	ОР (95% ДИ)
Все режимы	n=118, 43% (34,3–52,1)	n=123, 13% (7,2–18,9)	0,19 (0,10–0,37); $p<0,0001$
FOLFOX4	n=58, 37,9% (25,5–51,6)	n=61, 6,6% (1,8–15,9)	0,11 (0,04–0,36); $p<0,0001$
FOLFIRI	n=30, 50% (31,3–68,7)	n=32, 15,6% (5,3–32,8)	0,19 (0,06–0,61); $p=0,0061$
FOIL	n=30, 46,7% (28,3–65,7)	n=30, 23,3% (9,9–42,3)	0,35 (0,11–1,05); $p=0,1033$

Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Случаи задержки и редукции доз препаратов
Table 2. The cases of dose reductions and dose delays

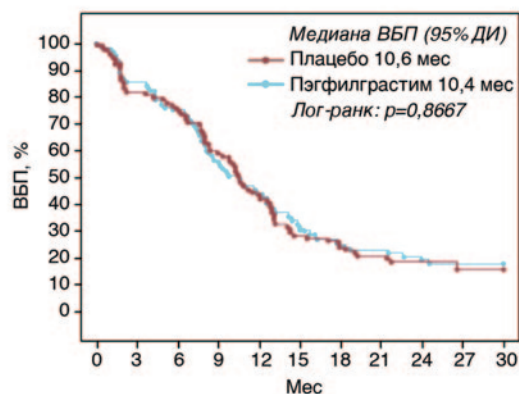
	Случаи задержки ХТ и редукции доз препаратов		
	плацебо (n=118)	пэгфилграстим (n=123)	p-value
Задержка ПХТ, любой случай	36,5% (27,9–45,1)	19,6% (12,7–26,5)	$p=0,003$
Задержка ПХТ, нейтропении	19,5% (12,4–26,6)	4,1% (0,6–7,6)	$p<0,001$
Редукция дозы, любой случай	22% (14,8–29,2)	23,6% (16,1–31,1)	$p=0,77$
Редукция дозы, нейтропении	11% (5,5–16,6)	3,3% (0,1–6,4)	$p=0,02$

Примечание. ПХТ – полихимиотерапия.

Таблица 3. Частота нежелательных событий, связанных с проведением ХТ на фоне первичной профилактики пэгилированным филграстимом
Table 3. Frequency of adverse events caused by chemotherapy in addition to primary prevention using pegylated filgrastim

Нежелательные события	Пэгилированный филграстим	Плацебо	ОР, p-value
Частота ФН	2%	8%	ОР 0,27; 95% ДИ 0,07–1,00; $p=0,04$
Число госпитализаций	6%	8%	$p=0,55$
Антибактериальная терапия ФН	2%	7%	ОР 0,23; 95% ДИ 0,05–1,09; $p=0,046$

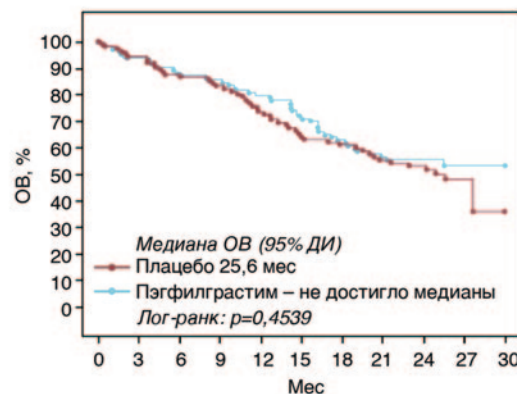
Рис. 1. ВБП (Каплан–Мейер).
Fig. 1. Progression free survival (Kaplan–Meier).



Пациенты в группе риска

Плацебо	118	84	73	56	40	27	22	19	14	3	0
Пэгфилграстим	123	96	81	58	45	32	24	20	15	4	0

Рис. 2. ОВ.
Fig. 2. The overall survival rate.



Пациенты в группе риска

Плацебо	118	97	85	79	70	61	54	48	41	8	0
Пэгфилграстим	123	105	95	89	82	72	60	51	44	10	3

Таблица 4. Случаи редких НЯ (%)
Table 4. The cases of rare adverse events (%)

Редкие НЯ	ПЭГ-Г-КСФ	Плацебо
Тромбоз глубоких вен	4	5,1
Сепсис	1,6	0,9
Тромбоцитопения	7,3	7,7
Нейропатия	4,3	6,5
Периферическая нейропатия	5,6	2,6
Лейкоцитоз	5,6	2,6

FOLFOX6 составляет 42% и 46% – при проведении режима FOLFIRI. Включение в схему и оксалиплатина, и иринотекана (FOLFOXIRI) увеличивает риск нейтропении до 50% [51].

Исследований по изучению эффективности и безопасности пролонгированных Г-КСФ при проведении таких режимов ХТ насчитывается немного [52, 53]. Это может быть связано с периодом межкурсового интервала. Согласно инструкции по применению, ПЭГ-Г-КСФ не рекомендовано вводить в период за 14 дней до и в течение 24 ч после ХТ [54]. Однако при 2-недельном режиме с 46-часовой инфузией 5-фторурацила интервал между введением Г-КСФ и началом следующего цикла ХТ составляет 11 дней. Тем не менее фармакологические и клинические данные подтверждают эффективное использование ПЭГ-Г-КСФ при проведении

таких режимов. В одном из ретроспективных исследований, изучающих фармакодинамику и концентрацию пэгилированного филграса в сыворотке крови у пациентов с разными типами рака, авторы установили, что восстановление АЧН до нормального уровня отмечалось у всех больных на 12-й день после введения Г-КСФ [55]. При этом концентрация ПЭГ-Г-КСФ в сыворотке крови оставалась на субтерапевтическом уровне. Ни у одного из пациентов концентрация пэгилированного филграса в сыворотке крови не превышала 2 нг/мл – это наименьшее значение, оказывающее клинически значимое влияние на гранулопоэз [55]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в проспективном исследовании, изучающем плотность дозы у больных мелкоклочным раком легких на фоне проведения ХТ по схеме САV (адриаминин, циклофосфан, этопозид) 1 раз в 14 дней. Средняя концентрация ПЭГ-Г-КСФ в сыворотке крови, оцененная на 1-е сутки каждого последующего цикла, составляла менее 1 нг/мл и коррелировала с АЧН [56].

Оценка эффективности и безопасности профилактического применения ПЭГ-Г-КСФ проводилась в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании II фазы у пациентов с местно-распространенным или метастатическим КРР [57]. Пациенты в этом исследовании получали оксалиплатин-иринотекансодержащую ХТ в комбинации с 5-фторурацилом каждые 2 нед. Пациентам экспериментальной группы назначали профилактику препаратами Г-КСФ с целью снижения риска развития нейтропении 3/4-й степени и связанных с ней осложнений. Допускалось применение одного из трех 2-недельных режимов ХТ на усмотрение лечащего врача:

- FOLFOX4: оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, лейковорин 200 мг/м² внутривенно в 1, 2-й дни, 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно, затем 600 мг/м² на 22 ч в 1, 2-й дни;
- FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² в 1-й день, лейковорин 200 мг/м² внутривенно в 1, 2-й дни, 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно, затем 600 мг/м² на 22 ч в 1, 2-й дни;
- FOIL: иринотекан 175 мг/м² внутривенно в 1-й день, оксалиплатин 100 мг/м² внутривенно в 1-й день, лейковорин 200 мг/м² внутривенно в 1, 2-й дни, 5-фторурацил 3 г/м² внутривенно на 48 ч с 1-го дня.

Также допускалась любая таргетная терапия. Через 24 ч после завершения 46-часовой инфузии 5-фторурацила в экспериментальной группе проводили одно подкожное введение пэгфилграса 6 мг или плацебо в группе сравнения в течение 4 циклов ХТ. Профилактика ФН в исследовании была разрешена еще 8 циклов (максимально 12 курсов). ХТ проводилась каждые 2 нед до прогрессирования заболевания, или решения исследователя о прекращении лечения или удлинении интервала до следующего введения больше чем на 3 нед, или отзыва согласия на участие. ХТ в полных дозах вводили на каждый 15-й день (1-й день следующего цикла), если АЧН составляло $\geq 1,5 \times 10^9$ /л и количество тромбоцитов 100×10^9 /л. В ином случае лечение приостанавливали до достижения указанных показателей.

Первичной конечной точкой была частота нейтропении 3/4-й степени (АЧН $< 1 \times 10^9$ /л) во время первых 4 циклов ХТ. Вторичные конечные точки включали случаи ФН 3/4-й степени (температура тела $\geq 38,2^\circ\text{C}$ и АЧН $< 1 \times 10^9$ /л в тот же день или на следующий день), частоту госпитализаций, частоту использования антибактериальной терапии при развитии инфекции, ассоциированной с нейтропенией, случаи задержки ХТ или редукции доз препаратов по этой же причине. В начале каждого цикла выполняли общий анализ крови и термометрию. Между циклами пациентов просили измерять температуру тела и при повышении температуры тела $\geq 38,2^\circ\text{C}$ обращаться к лечащему врачу для выполнения общего анализа крови. Также в исследовании оценивали частоту объективного ответа (ЧОО) и нежелательные явления (НЯ). Более длительный период наблюдения позволил оценить время до прогрессирования заболевания (выживаемость без прогрессирования – ВБП) и ОВ.

Группы сравнения были одинаково сбалансированы по клинико-демографическим показателям. Почти 1/2 из 252 включенных в исследование пациентов получали FOLFOX4, в то время как 1/4 пациентов получали FOLFIRI,

1/4 – FOIL. В обеих группах 188 (78%) пациентов завершили 4 цикла лечения. Число случаев досрочного прекращения исследования и их причины не отличались между группами ПЭГ-Г-КСФ и плацебо.

Авторы показали, что у пациентов, получающих пэгилированный филграсим, достоверно реже возникала нейтропения 3/4-й степени (табл. 1).

Несмотря на редкие случаи ФН для данных режимов, в группе пэгилированного филграса осложнение встречалось достоверно реже по сравнению с группой плацебо. В течение первых 4 циклов ХТ на фоне пэгилированного филграса отмечено снижение риска ФН на 75% при всех трех режимах. Также авторы акцентируют внимание на частоте задержки ХТ и редукции доз препаратов (табл. 2).

Случаи задержки ХТ по любой причине во время первых 4 циклов чаще встречались в группе плацебо по сравнению с группой ПЭГ-Г-КСФ. Число случаев редукции доз химиопрепаратов по любой причине было сопоставимо в обеих группах. В то же время, если нейтропения была причиной задержки или редукции дозы, частота таких случаев отмечалась выше в группе плацебо (p от $< 0,001$ до $0,020$), независимо от режима ХТ.

Важно отметить, что достоверно уменьшилось число госпитализаций, связанных с нейтропенией, и применение антибактериальной терапии для лечения ФН в группе ПЭГ-Г-КСФ, как представлено в табл. 3.

Число пациентов с полным или частичным ответом по результатам лечения было одинаково в обеих группах (плацебо – 31% и пэгилированный филграсим – 28%). Стабилизация заболевания зафиксирована у 31% пациентов в группе плацебо и 41% пациентов в группе пэгилированного филграса. Для каждого режима ХТ не отмечено достоверной разницы в достижении общего или частичного ответа между сравниваемыми группами. Оценка выживаемости проводилась при среднем периоде наблюдения 17,1 мес. Медиана ВБП в обеих группах не отличалась. Медиана ОВ в группе плацебо составила 25,6 мес, в группе пэгилированного филграса – не достигнута ввиду отсутствия событий. Результаты выживаемости представлены на рис. 1, 2.

НЯ в обеих группах не превышали 1–2-ю степень тяжести. Лишь у 10 (8%) пациентов, получавших ПЭГ-Г-КСФ, отмечались костные боли и ни у одного больного из группы плацебо. Интересно, что частота случаев болевого синдрома легкой и средней степени тяжести у пациентов с КРР оказалась ниже по сравнению с имеющимися данными по оценке этого же НЯ у пациенток, страдающих РМЖ при проведении им таксансодержащей ХТ (31% в группе пэгилированного филграса и у 27% пациенток из группы плацебо). Авторы предполагают, что боли в костях, возможно, не только обусловлены действием препарата данной группы, но и зависят от основного заболевания и схемы противоопухолевого лечения [35]. Важно отметить, что лейкоцитоз наблюдался у 5 пациентов из группы ПЭГ-Г-КСФ. В группе плацебо таких случаев не было. Случаи серьезных НЯ встречались с одинаковой частотой в обеих группах (табл. 4).

В данной работе авторы акцентируют внимание на 11-дневном интервале между введением ПЭГ-Г-КСФ и началом следующего цикла ХТ. В группе пэгилированного филграса АЧН восстанавливалось к началу следующего цикла без случаев лейкоцитоза, задержки лечения или других нежелательных последствий. Результаты проведенного анализа позволяют сделать вывод о том, что назначение одной инъекции пэгилированного Г-КСФ обеспечивает безопасность на весь межкурсовый интервал ХТ у пациентов с КРР.

Аналогичное исследование PAVES (Pegfilgrastim and Anti-VEGF Evaluation Study) было представлено Т. Pinter и соавт. в 2016 г. [58]. Авторы провели оценку эффективности применения пэгилированного филграса для профилактики развития ФН на первых 4 курсах у пациентов с местно-распространенным или метастатическим КРР и функциональным статусом по шкале ECOG 0–2. Но в этом исследовании, в отличие от представленного ранее, пациенты получали бевацизумаб (5 мг/кг, внутривенная инфузия в 1-й день каждого цикла) в комбинации с ХТ в первой линии. Рандомизация осуществ-

Рис. 3. Число пациентов с нейтропенией и фебрильной нейтропенией (ФН).
Fig. 3. The number of patients with neutropenia and febrile neutropenia (FN).

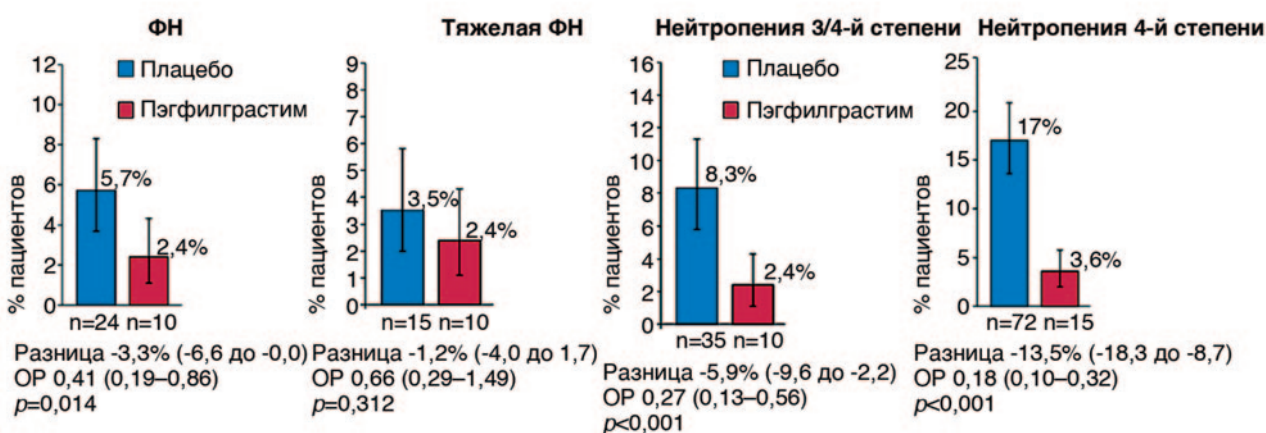


Таблица 5. RDI, задержка лечения и редукция дозы (%)
Table 5. The relative dose intensity, a delay in treatment and dose reduction (%)

	FOLFOX + бевацизумаб		FOLFIRI + бевацизумаб	
	ПЭГ-Г-КСФ	плацебо	ПЭГ-Г-КСФ	плацебо
Медиана RDI	94,4	94,1	93,6	92,7
Случаи (%) задержки курса ХТ ≥ 3 дней	16,9	21,3	22,8	27,8
Случаи редукции дозы (%) на $\geq 20\%$	7,7	6,3	9,8	13,9

Таблица 6. Эффективность ХТ
Table 6. The efficacy of chemotherapy

Эффективность	Пэгилированный филграстим	Плацебо
ЧОО, %	61 (95% ДИ 56,1–65,6)	57,6 (95% ДИ 52,7–62,4)
Медиана ОВ, мес	24 (95% ДИ 21,6–26,3)	23,1 (95% ДИ 21,2–24,6)
Медиана ВБП, мес	10,6 (95% ДИ 9,4–11,2)	10,4 (95% ДИ 9,5–11,1)

лялась 1:1. В экспериментальной группе назначали профилактику ФН пэгилированным филграстимом. Пациенты были стратифицированы в зависимости от режима ХТ по схеме FOLFOX (FOLFOX4, FOLFOX6 или mFOLFOX) или FOLFIRI [59].

Термометрия проводилась два раза в день в течение всего периода лечения и при появлении признаков лихорадки. Клинический анализ крови выполнялся перед каждым циклом, через 30 дней после 4-го цикла и в случае повышения температуры тела выше 38°C . После 4 циклов терапии все рандомизированные пациенты могли продолжать назначенную ХТ и/или бевацизумаб на фоне профилактики ПЭГ-Г-КСФ по усмотрению лечащего врача.

Первичной задачей исследования была оценка частоты развития ФН ($\text{АЧН} < 1 \times 10^9/\text{л}$ и температура тела выше 38°C) на первых 4 курсах ХТ. Вторичными конечными точками были ФН более тяжелой степени ($\text{АЧН} < 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и температура тела выше 38°C), нейтропения 3/4-й степени ($\text{АЧН} < 1 \times 10^9/\text{л}$), нейтропения 4-й степени ($\text{АЧН} < 0,5 \times 10^9/\text{л}$), частота использования других Г-КСФ, относительная дозоинтенсивность, частота задержки лечения или редукции дозы химиопрепаратов в течение 4 циклов ХТ. В исследовании также оценивали ЧОО, ОВ и ВБП во время долгосрочного наблюдения. Оценка безопасности включала возникновение и тяжесть НЯ за весь период лечения (4 цикла).

С ноября 2009 по январь 2012 г. были включены 847 пациентов (424 пациента в группе плацебо и 423 пациента в группе пэгилированного филграстима). Почти все пациенты (97%) имели отдаленные метастазы, 414 (49%) пациентов получали FOLFOX и 431 (51%) пациент – FOLFIRI. Терапию бевацизумабом проводили во всех группах лечения. На момент окончательного анализа 115 пациентов оставались в исследовании. Медиана наблюдения для всех пациентов составила 21,4 мес.

В ходе проведенного исследования было выявлено, что ФН реже наблюдалась у пациентов, получающих пэгилированный филграстим, по сравнению с группой плацебо (2,4% против 5,7%; отношение рисков – ОР 0,41; $p=0,014$). Такое соотношение сохранялось на протяжении всех циклов ХТ. Отмечено статистически значимое снижение риска возникновения тяжелой ФН на 57,9% в случае профилактики ПЭГ-Г-КСФ на первых 4 курсах лечения. Однако разница в возникновении тяжелой ФН не достигла достоверности из-за небольшого числа случаев в обеих группах.

Нейтропения 3/4 и 4-й степени встречалась реже в группе пэгилированного филграстима по сравнению с плацебо и достигла статистически достоверной разницы. Число пациентов с нейтропенией и ФН представлено на рис. 3.

Назначение антибиотиков для лечения инфекционного осложнения не отличалось в группах ПЭГ-Г-КСФ и плацебо (18 и 19,7% соответственно).

Случаи задержки курса ХТ ≥ 3 дней наблюдались чаще у пациентов, которым не проводили профилактику пролонгированными Г-КСФ. При этом относительная интенсивность дозы (RDI) была сохранена в двух группах (табл. 5).

Несмотря на то, что изучение эффективности лечения не являлось главной целью исследования, авторам удалось опровергнуть выдвинутую в 2012 г. гипотезу о проангиогенном эффекте Г-КСФ и их потенциально антагонистическом взаимодействии с бевацизумабом [60–63].

Гипотеза состояла в том, что совместное применение Г-КСФ и бевацизумаба может негативно сказаться на эффективности лечения и исходах заболевания. Существуют доказательства о роли миелоидных клеток в ускорении роста опухоли. Дело в том, что миелоидные клетки обладают способностью локально дифференцироваться в эндотелиальные клетки и таким образом встраиваться в растущие

опухолевые сосуды. Также полагают, что проангиогенное действие миелоидных клеток может быть причиной развития опосредованной резистентности к VEGF – блокирующим агентам в опухолевых моделях [64]. Иными словами, существует теоретическое опасение, что Г-КСФ проявляет непрямой антагонистический эффект по отношению к бевацизумабу. Однако представленное выше исследование свидетельствует о том, что ответ на лечение ПЭГ-Г-КСФ сохраняется. ЧОО, медиана ОВ, ВВП в группах сравнения практически не отличалась как в общем, так и в подгрупповом анализе. И это не зависело от режима ХТ [58].

Эффективность ХТ в группах сравнения представлена в табл. 6.

Медиана ОВ и ВВП, полученная в данной работе, сравнима с таковой, представленной в других исследованиях по изучению эффективности комбинации ХТ с бевацизумабом или анти-EGFR-препаратами у пациентов с метастатическим КРР. Профиль НЯ был одинаковым в обеих группах, что свидетельствует об относительной безопасности совместного применения пэгилированного филграстима с ХТ и бевацизумабом [65–69]. Жалобы на боли в костях отмечали 16% пациентов в группе пэгилированного филграстима и 10,9% – в группе плацебо [70]. Серьезных НЯ, связанных с пэгилированным филграстином, отмечено не было.

Следует отметить, что исследование PAVES является самым большим проспективным рандомизированным исследованием, в котором изучали эффективность пэгилированного филграстима при проведении первичной профилактики ФН у пациентов с местно-распространенным или метастатическим КРР на фоне режимов терапии FOLFOX или FOLFIRI в комбинации с бевацизумабом. Авторы исследования ожидали увидеть повышение риска развития ФН при добавлении ПЭГ-Г-КСФ к ХТ и бевацизумабу. Однако риск тяжелой ФН (5,7%) и нейтропении 3/4-й степени (17%) оказался даже ниже представленного во II фазе данного исследования (8,5 и 43% соответственно) [50].

Существует еще одна особенность, отличающая частоту ФН при КРР от других солидных опухолей. В данном исследовании частота ФН была одинаковой на протяжении всех 4 курсов лечения в отличие от таковой при РМЖ, раке легкого, неходжкинских лимфомах, когда риск этого осложнения выше на первом цикле [14, 35].

Очевидно, что применение пэгилированного филграстима с целью снижения риска развития ФН на фоне ХТ с или

без бевацизумаба у пациентов с местно-распространенным или метастатическим КРР является эффективным подходом. Однако авторы считают, что при назначении первичной профилактики ФН прежде всего необходимо руководствоваться общими принципами, т.е. учитывать режим ХТ и индивидуальные факторы риска пациента.

Заключение

ФН относится к наиболее серьезному осложнению на фоне проведения ХТ. Высокий риск смерти от инфекций, затраты на длительную госпитализацию, задержка ХТ и/или редукция дозы являются основанием для проведения первичной или вторичной профилактики этого осложнения. Назначение наиболее рационального препарата в каждой клинической ситуации – это непростая задача для онколога. Как ежедневные Г-КСФ (филграстим), так и препараты пролонгированного действия (эмпэгфилграстим, пэгфилграстим, липэпгфилграстим) являются эффективными агентами для снижения риска развития неблагоприятных событий, связанных с миелосупрессией. Принимая во внимание отсутствие четких данных по длительности назначения ежедневных Г-КСФ и часто неоптимальное использование этой формы препаратов, хотелось бы обратить внимание на рациональность применения пролонгированных Г-КСФ для улучшения эффективности профилактики ФН. Уникальность фармакологических свойств этой формы препарата позволяет не только безопасно проводить дозоинтенсивные режимы ХТ, но и улучшить противоопухолевую эффективность такого лечения за счет сохранения дозовой нагрузки химиопрепаратов. Доказанные безопасность, эффективность и удобство пролонгированных Г-КСФ при 2-недельных режимах ХТ с 46-часовой инфузией 5-фторурацила позволяют широко применять пэгилированный филграстим для проведения первичной или вторичной профилактики тяжелой нейтропении/ФН у пациентов с КРР.

Также пролонгированные Г-КСФ могут быть предпочтительной формой введения для пациентов с высоким риском развития ФН и с ожидаемой низкой приверженностью ежедневным введениям препарата и/или затрудненным доступом к частому исследованию гемограммы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 77 (3): 221–40. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.02.002
- Aspinall SL, Good CB, Zhao X et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: relative dose intensity and survival among veterans. *BMC Cancer* 2015; 15: 62. DOI: 10.1186/s12885-015-1038-y
- Nakayama G, Tanaka C, Uehara K et al. The impact of dose/time modification in irinotecan and oxaliplatin-based chemotherapies on outcomes in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73 (4): 847–55. DOI: 10.1007/s00280-014-2416-x
- Aapro MS, Bohlus J, Cameron DA et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47 (1): 8–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.013.4
- Pettengell R, Schwenkglenks M, Bosly A. Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma patients receiving CHOP-21 chemotherapy. *Ann Hematol* 2008; 87 (5): 429–30. DOI: 10.1007/s00277-008-0447-2
- Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol* 2003; 21 (24): 4524–31. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.002
- Wang L, Baser O, Kutikova L et al. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2015; 23 (11): 3131–40. DOI: 10.1007/s00520-015-2686-9
- Crawford J, Dale DC, Kuderer NM et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 (2): 109–18. DOI: 10.6004/jncn.2008.0012
- Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. Evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36 (1): 11–4. DOI: 10.1016/S0959-8049(99)00259-2
- American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994; 12 (11): 2471–508. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.11.2471
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (5): 111–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw325
- Снеговой А.В., Кагония Л.М., Кононенко И.Б. и др. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2015; 4: 342–9. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-394-401
- [Snegovoi A.V., Kagonia L.M., Kononenko I.B. et al. Prakticheskie rekomendatsii po naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov s tsel'iu profilaktiki razvitiia febril'noi neitropenii u onkologicheskikh bol'nykh. Zlokachestvennyye opukholi. 2015; 4: 342–9. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-394-401 (in Russian).]
- Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. Evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36 (1): 11–4. DOI: 10.1016/S0959-8049(99)00259-2
- Lyman GH, Morrison VA, Dale DC et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2003; 44 (12): 2069–76. DOI: 10.1080/1042819031000119262
- Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS et al. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005; 103 (9): 1916–24. DOI: 10.1002/cncr.20983
- Kuderer NM, Dale D, Crawford J, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106 (10): 2258–66. DOI: 10.1002/cncr.21847

17. Shayne M, Crawford J, Dale D et al. Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (3): 255–62. DOI: 10.1007/s10549-006-9254-4
18. Skipper HE. Kinetics of Mammary Tumor Cell Growth and Implications for Therapy. *Cancer* 1971; 28 (6): 1479–99. DOI: 10.1002/1097-0142(197112)28:6<1479::aid-cncr2820280622>3.0.co;2-m
19. Dale D. Colony-stimulating Factors for the Management of Neutropenia in Cancer Patients. *Drugs* 2002; 62 (1): 1–15. DOI: 10.2165/00003495-200262001-00001
20. Aapro MS, Cameron DA et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42 (15): 2433–53. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.002
21. Smith TJ, Khatcheressian J et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based, clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24 (19): 3187–205. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4451
22. Leonard RC, Mansi JL, Keerie C et al. AngloCeltic Collaborative Oncology G (2015) A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor ('SPROG' trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer by the Anglo-Celtic Cooperative Group and NCRN. *Ann Oncol* 2015; 26 (12): 2437–41. DOI: 10.1093/annonc/mdv389
23. Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N et al. The effect of systemic therapy on local/regional control in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (5): 949–60. DOI: 10.1016/0360-3016(92)90899-s
24. Low JA, Berman AW, Steinberg SM et al. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22 (20): 4067–74. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.068
25. Green MD, Koelbl H, Baselga J et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14 (1): 29–35. DOI: 10.1093/annonc/mdg019
26. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelj S et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (3): 727–31. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.727
27. Smith TJ, Bohile K, Lyman GH et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015; 33 (28): 3199–212. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3488
28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hematopoietic Growth Factors, version 2.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf
29. Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEGmHuG-CSF, Neulasta). *Curr Pharm Des* 2004; 10 (11): 1235–44. DOI: 10.2174/1381612043452613
30. Molineux G. Pegfilgrastim: using pegylation technology to improve neutropenia support in cancer patients. *Anticancer Drugs* 2003; 14 (4): 259–64. DOI: 10.1097/00001813-200304000-00002
31. Johnston E, Crawford J, Blackwell S et al. Randomized, dose escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18 (13): 2522–8. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.13.2522
32. Инструкция по применению лекарственного препарата Неуласта для медицинского применения. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6770>
[Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata Neulasta dlia meditsinskogo primeneniia. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6770> (in Russian).]
33. Инструкция по применению лекарственного препарата Лонгвекс для медицинского применения. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28948>
[Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata Lonkvaks dlia meditsinskogo primeneniia. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28948> (in Russian).]
34. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Нечаева М.Н. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эпизодический филграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. Современная онкология. 2015; 17 (2): 45–52. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24121465>
[Krivorotko P.V., Burdaeva O.N., Nechaeva M.N. et al. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Ekstimii® (empefilgrastim) u patsientov s diagnozom "rak molochnoi zhelezy", poluchaiushchikh mielosuppressivnuiu khimioterapiu: rezul'taty dvoynogo slepogo sravnitel'nogo klinicheskogo issledovaniia III fazy. *Journal of Modern Oncology*. 2015; 17 (2): 45–52. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24121465> (in Russian).]
35. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2015; 23 (6): 1178–84. DOI: 10.1200/jco.2005.09.102
36. Mey UJ, Maier A, Schmidt-Wolf IG et al. Pegfilgrastim as hematopoietic support for dose-dense chemoimmunotherapy with R-CHOP-14 as first-line therapy in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Support Care Cancer* 2007; 15 (7): 877–84. DOI: 10.1007/s00520-006-0201-z
37. Montella L, Addeo R, Guarasi R et al. Once-per-cycle pegfilgrastim in breast cancer patients treated with docetaxel/epidoxorubicin/cyclophosphamide. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; 19 (2): 200–4. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2008.01004.x
38. Ozer H, Mirtsching B, Rader M et al. Neutropenic events in community practices reduced by first and subsequent cycle pegfilgrastim use. *Oncologist* 2007; 12 (4): 484–94. DOI: 10.1634/theoncologist.12-4-484
39. Pro B, Fayad L, McLaughlin P et al. Pegfilgrastim administered in a single fixed dose is effective in inducing neutrophil count recovery after paclitaxel and topotecan chemotherapy in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006; 47 (3): 481–5. DOI: 10.1080/10428190500305802
40. Kelly S, Wheatley D. Prevention of febrile neutropenia: use of granulocyte colony-stimulating factors. *Br J Cancer* 2009; 101 (1): 6–10. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605269
41. Barnes G, Pathak A, Schwartzberg L. G-CSF utilization rate and prescribing patterns in United States: associations between physician and patient factors and G-CSF use. *Cancer Med* 2014; 3 (6): 1477–84. DOI: 10.1002/cam4.344
42. Krzemieniecki K, Sevela P, Erdkamp F et al. Neutropenia management and granulocyte colony-stimulating factor use in patients with solid tumours receiving myelotoxic chemotherapy – findings from clinical practice. *Support Care Cancer* 2014; 22 (3): 667–77. DOI: 10.1007/s00520-013-2021-2
43. Weycker D, Hackett J, Edelsberg JS et al. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? *Ann Pharmacother* 2006; 40 (3): 402–7. DOI: 10.1345/aph.1G516
44. Link H, Nietsch J, Kerkmann M, Ortner P. Supportive Care Group of the German Cancer Society. Adherence to granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) guidelines to reduce the incidence of febrile neutropenia after chemotherapy – a representative sample survey in Germany. *Support Care Cancer* 2016; 24 (1): 367–76. DOI: 10.1007/s00520-015-2779-5
45. Aapro M, Boccia R, Leonard R et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer* 2017; 25: 3295–304. DOI: 10.1007/s00520-017-3842-1
46. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2x2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385 (9980): 1863–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62048-1
47. Lambertini M, Bruzzi P, Poggio F et al. Pegfilgrastim administration after 24 or 72 or 96 h to allow dose-dense anthracycline and taxane-based chemotherapy in breast cancer patients: a single-center experience within the GIM2 randomized phase III trial. *Support Care Cancer* 2016; 24 (3): 1285–94. DOI: 10.1007/s00520-015-2907-2
48. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer, version 3.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
49. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25 (13): 1670–6. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0928
50. Hecht JR, Pillai M, Gollard R et al. A randomized, placebo-controlled phase II study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2010; 9 (2): 95–101. DOI: 10.3816/CCC.2010.n.013
51. Falcone A, Masi G, Allegrini G et al. Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional fluorouracil, and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (19): 4006–14. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.075
52. Инструкция по применению лекарственного препарата Авастин для медицинского применения. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125085s01691bl.pdf
[Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata Avastin dlia meditsinskogo primeneniia. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125085s01691bl.pdf (in Russian).]
53. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2335–42. DOI: 10.1056/NEJMoa032691
54. Yang B-B, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50 (5): 295–306. DOI: 10.2165/11586040-000000000-00000
55. Invernizzi R, Grasso D, Travaglio E et al. Biological effects of pegfilgrastim on circulating neutrophils in breast cancer patients undergoing dose-dense chemotherapy. *Oncology* 2008; 75 (3–4): 237–44. DOI: 10.1159/000164588
56. Pirker R, Ulsperger E, Messner J et al. Achieving full-dose, on-schedule administration of ACE chemotherapy every 14 days for the treatment of patients with extensive small-cell lung cancer. *Lung* 2006; 184 (5): 279–85. DOI: 10.1007/s00408-005-2594-8
57. J. Randolph Hecht, Madhavan Pillai, Russell Gollard et al. A randomized, placebo-controlled phase II study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2010; 9 (2): 95–101. DOI: 10.3816/CCC.2010.n.013
58. Pinter T, Klippel Z, Cesas A et al. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pegfilgrastim in Patients Receiving First-Line FOLFOX/Bevacizumab or FOLFIRI/Bevacizumab for Locally Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Final Results of the PAVES Study. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16 (2): 103–14. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.08.008
59. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multi-center randomised trial. *Lancet* 2000; 355 (9209): 1041–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02034-1
60. Presta LG et al. Humanization of an anti-VEGF monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57: 4593–9.

61. Hurwitz H et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–2342.
62. Sandler A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell-lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–50.
63. Miller K et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666–2676.
64. Shojaei F et al. Tumor refractoriness to anti-VEGF treatment is mediated by CD11b+Gr1+ myeloid cells. *Nat Biotechnol* 2007; 25: 911–920.
65. Ferrara N. Role of myeloid cells in tumor angiogenesis. In: Molineux G, Foote MA, Arvedson T. (eds). *Twenty Years of G-CSF: Clinical and Nonclinical Discoveries*, 1st ed. Basel: Springer, 2012; p. 423–33.
66. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (12): 2013–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9930
67. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25 (12): 1539–44. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6305
68. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (10): 1065–75. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4
69. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32 (21): 2240–7. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.2473
70. Crawford J, Ozer H, Stoller R et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 325 (3): 164–70. DOI: 10.1093/clinids/18.Supplement_2.S189

Информация об авторах / Information about the authors

Кононенко Инесса Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния онкологический дневной стационар (химиотерапевтического и хирургического лечения) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7142-2986

Снеговой Антон Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-ния онкологический дневной стационар (химиотерапевтического и хирургического лечения) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: anvs2012@gmail.com

Гребенникова Ольга Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: olgrebennikova@gmail.com

Сельчук Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Пальчинская Ольга Владимировна – клинический ординатор отд-ния онкологический дневной стационар (химиотерапевтического и хирургического лечения) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: kfoli@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9354-0388

Inessa B. Kononenko – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7142-2986

Anton V. Snegovoy – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: anvs2012@gmail.com

Olga P. Grebennikova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: olgrebennikova@gmail.com

Vladimir Yu. Sel'chuk – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Olga V. Palchinskaya – resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kfoli@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9354-0388

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020

Лекция

Ленватиниб как ключевой компонент эффективной 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком

Л.В. Болотина✉

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉lbolotina@yandex.ru

Аннотация

На протяжении последних 10 лет смертность от рака печени в Российской Федерации стабильно превышала заболеваемость, что связано со сложностями ранней диагностики, отсутствием эффективного скрининга и онкологической настороженности врачей смежных специальностей. В ситуации, когда позднее выявление заболевания зачастую не позволяет провести радикальное лечение, паллиативные методы остаются единственной возможностью повышения выживаемости и улучшения качества жизни пациентов. Ленватиниб зарегистрирован как препарат 1-й линии терапии нерезектабельного гепатоцеллюлярного рака на основании данных исследования REFLECT, в котором препарат продемонстрировал достижение общей выживаемости пациентов, схожее с действием сорафениба (13,6 мес для ленватиниба vs 12,3 мес для сорафениба; отношение рисков – HR 0,92; 95% доверительный интервал – ДИ 0,79–1,06). При этом наблюдалось значимое превосходство ленватиниба по вторичным конечным точкам – выживаемости без прогрессирования (7,4 мес для ленватиниба vs 3,7 мес для сорафениба; HR 0,66; 95% ДИ 0,57–0,77; $p < 0,0001$), времени до прогрессирования (8,9 мес для ленватиниба vs 3,7 мес для сорафениба; HR 0,63; 95% ДИ 0,53–0,73; $p < 0,0001$) и частоты объективного ответа – ЧОО (24,1% для ленватиниба vs 9,2% для сорафениба). Последующий анализ результатов исследования REFLECT выявил дополнительные факторы, влияющие на выживаемость пациентов, такие как уровень α -фетопротеина до начала лечения, ЧОО на терапию, проведение последующей медикаментозной и немедикаментозной терапии после завершения таргетной терапии 1-й линии. У пациентов, ответивших на ленватиниб в 1-й линии и получавших впоследствии любую 2-ю линию терапии, медиана общей выживаемости (МОВ) составила 25,7 мес в сравнении с МОВ 22,3 мес пациентов, ответивших на сорафениб и также получавших последующую 2-ю линию терапии. Более того, у ответивших при переходе с ленватиниба на сорафениб МОВ составила уже 26,2 мес. В недавно опубликованном сравнительном исследовании ленватиниба и трансартериальной химиоэмболизации на стадии BCLC В было показано преимущество ленватиниба по общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и ЧОО у отдельных категорий пациентов. С учетом данных, полученных в популяции REFLECT, где у пациентов, достигших объективного ответа на 1-й линии терапии ленватинибом и в последующем получивших локальное противоопухолевое лечение, МОВ увеличилась до 27,2 мес (95% ДИ 20,7–29,8), можно говорить о назначении в отдельных случаях таргетной и локорегионарной терапии именно в такой последовательности. Недавно опубликованные данные применения ленватиниба за пределами критериев включения в исследование REFLECT подтвердили эффективность и безопасность применения этого препарата и в реальной клинической практике, значительно расширив наше понимание ключевой роли ленватиниба в 1-й линии терапии нерезектабельного гепатоцеллюлярного рака.

Ключевые слова: ленватиниб, рак печени, таргетная терапия гепатоцеллюлярного рака, системная терапия гепатоцеллюлярного рака.

Для цитирования: Болотина Л.В. Ленватиниб как ключевой компонент эффективной 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 142–148. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200353

Lecture

Lenvatinib as the key component of first-line therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma

Larisa V. Bolotina✉

Gertsen Moscow Research and Scientific Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia

✉lbolotina@yandex.ru

Abstract

Throughout the last 10 years, liver cancer mortality rate in the Russian Federation consistently exceeded the morbidity rate, which is related to the complexity of early diagnostics, absence of effective screening and oncological alertness of allied-profession doctors. In the situation when late disease intelligence does not frequently allow radical treatment, palliative methods remain the only option of survivability enhancement and improving the patients' quality of life. Lenvatinib was approved as the first-line drug in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma based on the data of the REFLECT trial, in which the drug demonstrated achieving the patients' overall survival (OS) comparable to the activity of sorafenib (13.6 months for lenvatinib vs 12.3 months for sorafenib; hazard ratio – HR 0.92; 95% confi-

dence interval – CI 0.79–1.06). At the same time, significant inferiority of lenvatinib was observed for secondary endpoints: progression-free survival – PFS (7.4 months for lenvatinib vs 3.7 months for sorafenib; HR 0.66; 95% CI 0.57–0.77; $p < 0.0001$), time to progression (8.9 months for lenvatinib vs 3.7 months for sorafenib; HR 0.63; 95% CI 0.53–0.73; $p < 0.0001$) and objective response rate – ORR (24.1% for lenvatinib vs 9.2% for sorafenib). The further analysis of the results of the REFLECT study revealed the additional factors impacting patients' survival, such as the level of α -fetoprotein (AFP) before treatment, treatment ORR, performance of subsequent antitumor therapy and procedures after completion of the target first-line therapy. In patients responding to lenvatinib in the first line and further receiving any second-line therapy, the mOS was 25.7 months as compared with the median overall survival (mOS) of 22.3 months in patients responding to sorafenib and receiving further second-line therapy. Additionally, in "responders" switching from lenvatinib to sorafenib, the mOS was 26.2 months. In the recently published comparative study of lenvatinib and transarterial chemoembolization on the BCLC B stage, inferiority of lenvatinib was demonstrated in terms of OS, PFS and ORR in certain patient categories. Considering the data obtained in the REFLECT population, where in patients achieving the RR to the first-line treatment with lenvatinib and further receiving the local antitumor procedures the mOS increased to 27.2 months (95% CI 20.7–29.8), prescribing target and locoregional therapy in certain cases in this very sequence is possible. The recently published data about administration of lenvatinib outside of the inclusion criteria for the REFLECT trial, have proved the efficacy and safety of this drug administration in real clinical practice, thus significantly expanding our understanding of the key role of lenvatinib in the first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma.

Key words: lenvatinib, liver cancer, hepatocellular carcinoma target therapy, hepatocellular carcinoma systemic treatment.

For citation: Bolotina L.V. Lenvatinib as the key component of first-line therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 142–148. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200353

Несмотря на то, что рак печени в Российской Федерации не занимает лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости, его диагностика и лечение являются важной задачей для здравоохранения и врачей-клиницистов. На протяжении последних 10 лет смертность от данной патологии стабильно превышала заболеваемость [1], что связано со сложностями ранней диагностики, отсутствием эффективного скрининга и онкологической настороженности врачей смежных специальностей, в частности гастроэнтерологов-гепатологов, эндокринологов, инфекционистов. Эти факторы лежат в основе того, что рак печени в I стадии выявляется лишь у 3,1% пациентов, а во II стадии – у 11,2%. У каждого 5-го больного процесс выявляется на III стадии (22,2%), а более 1/2 имеют диссеминированную форму опухоли (IV стадия – 58,8%). Это приводит к высочайшему показателю годичной летальности, которая по данным канцер-регистра составила 65,6% в 2018 г. [1]. Морфологическая форма рака печени более чем в 80% представлена гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) [2]. Для нашей страны оценить структуру морфологических типов рака печени довольно сложно, так как статистические данные суммируют сведения о раке печени и желчных протоков в едином разделе.

Среди факторов, повышающих риск развития ГЦР, выделяют инфицированность вирусами гепатита В и С, токсическое воздействие ряда химических агентов, в частности афлатоксинов, оральных контрацептивов, анаболических стероидов, алкоголя, а также комплекс заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз). Как и для любой другой формы злокачественных новообразований, показатели отдаленной выживаемости имеют прямую зависимость с возможностями применения радикальных методов лечения. Так, при локализованных стадиях, когда выполняются резекции печени, радикальные аблативные процедуры или даже в ряде случаев трансплантация печени, можно рассчитывать на достижение 30% 5-летней выживаемости [2]. По данным некоторых авторов, показатель 5-летней выживаемости в этой группе больных может достигать даже 50–70% [3]. При местно-распространенных процессах этот показатель снижается до 10–11%, а при метастатической форме не превышает 3% [3].

Возможности терапии ГЦР в отличие от других злокачественных новообразований имеют дополнительное ограничение, связанное с функциональным состоянием печени, пораженной опухолью на фоне цирротических изменений. В регистрационном рандомизированном клиническом исследовании III фазы REFLECT была продемонстрирована не меньшая эффективность леватиниба в 1-й линии терапии пациентов с неоперабельным ГЦР (нГЦР) в сравнении с сорафенибом – единственным вариантом системного лечения, позволявшим увеличить общую выживаемость (ОВ) пациентов с данной патологией [4]. Полученные результаты уже в 2018 г. позволили леватинибу занять устойчивое место в немногочисленном ряду мультитargetных ин-

гибиторов, которые могли быть назначены этой группе больных. Исходя из дизайна исследования non inferiority, клиницисты первоначально получили информацию о том, что оба препарата обладают схожей эффективностью при использовании в 1-й линии терапии пациентов с нГЦР, не подлежащих локальным методам лечения. Однако в последующем был проведен ряд значимых поданализов регистрационного исследования [9–11, 14], которые позволили более детально оценить преимущество применения именно леватиниба в качестве стартовой терапии. Лenvатиниб, являясь мультитargetным ингибитором, блокирует более широкую панель рецепторов ростовых факторов, чем сорафениб. Активность лenvатиниба была продемонстрирована в отношении рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1–3, рецепторов фактора роста фибробластов 1–4, а также рецепторов тромбоцитарного фактора роста RET и KIT [5–8]. При подведении первичных результатов исследования REFLECT медиана ОВ оказалась схожей при использовании как сорафениба, так и лenvатиниба, хотя в численном выражении лучший показатель был зафиксирован при применении лenvатиниба (13,6 мес для лenvатиниба vs 12,3 мес для сорафениба; отношение рисков – HR 0,92; 95% доверительный интервал – ДИ 0,79–1,06) [4]. Анализ вторичных конечных точек – выживаемости без прогрессирования – ВБП (7,4 мес для лenvатиниба vs 3,7 мес для сорафениба; HR 0,66; 95% ДИ 0,57–0,77; $p < 0,0001$), времени до прогрессирования (8,9 мес для лenvатиниба vs 3,7 мес для сорафениба; HR 0,63; 95% ДИ 0,53–0,73; $p < 0,0001$) и частоты объективного ответа – ЧОО (24,1% для лenvатиниба vs 9,2% для сорафениба; OR 3,13; 95% ДИ 2,15–4,56; $p < 0,0001$ [4]) выявил преимущества лenvатиниба. Все приведенные результаты приведены согласно оценке исследователей по критериям mRECIST. В последующем авторами был проведен анализ с целью попытки определения подгруппы больных, которые могли получить максимальный выигрыш от использования нового препарата, а также для выявления факторов, которые могли влиять на возможность достижения наилучшего показателя медианы ОВ. Одним из таких факторов оказалось проведение последующей линии терапии. Другим значимым фактором, напрямую связанным с увеличением ОВ, стало достижение объективного ответа на терапию 1-й линии.

В 2019 г. A. Alsina и соавт. представили, а в последующем опубликовали результаты поданализа исследования REFLECT, посвященного этому вопросу [9]. Из 954 пациентов 2-ю линию лечения получили 340 (35,6%) человек. Из группы лenvатиниба таких оказалось 32,6%, и 38,7% составили больные, на первом этапе лечения получавшие сорафениб. В результате продленного лечения с использованием 2-й линии терапии удалось существенно увеличить медиану ОВ. Наибольшая длительность отмечена в когорте пациентов, которые начинали лечение с лenvатиниба. Медиана ОВ у них составила 20,8 мес, более чем на 7 мес превысив аналогичный показатель в общей популяции. Вторая линия лечения после использования сорафениба обеспечи-

Рис. 1. Оценка ОВ по методу Каплана–Мейера у пациентов из REFLECT, которые получали последующие линии терапии по группам лечения первой линии [9].
Fig. 1. Kaplan–Meier estimates of overall survival (OS) for patients from REFLECT who received subsequent anticancer medication by first-line treatment arm [9].

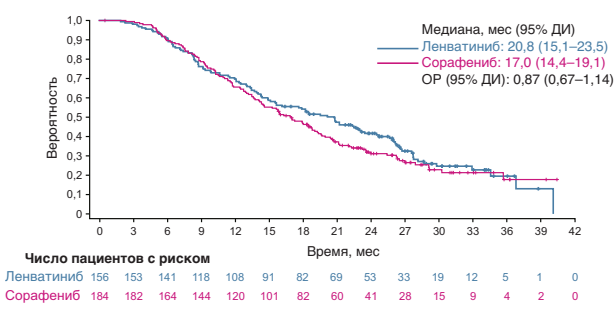
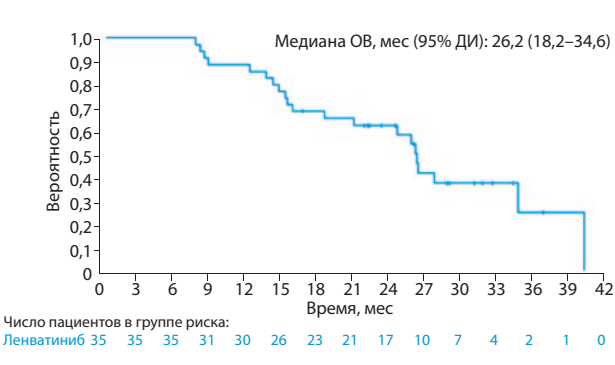


Рис. 2. Оценка ОВ по Каплану–Мейеру у пациентов, которые получали последующее лечение сорафенибом после исследования [9].
Fig. 2. Kaplan–Meier estimate of OS for lenvatinib responders who subsequently received poststudy sorafenib treatment [9].



ла несколько более скромную, но, тем не менее, очень впечатляющую медиану ОВ, равную 17 мес, что также оказалось на 4,7 мес больше в сравнении с общей популяцией (рис. 1). Но самые высокие результаты были получены в более узкой группе пациентов, у которых удалось добиться объективного ответа на проводимую терапию 1-й линии, а далее провести последующую линию лечения. Таких пациентов в группе ленватиниба оказалось 43 и лишь 16 – в группе сорафениба. У пациентов, ответивших на ленватиниб в 1-й линии и получавших впоследствии любую 2-ю линию терапии, медиана ОВ составила 25,7 мес, что было почти на 3,5 мес больше в сравнении с медианой ОВ (22,3 мес) пациентов, ответивших на сорафениб и также получавших последующую 2-ю линию терапии. Еще один интересный анализ касался 35 пациентов, которым в рамках исследования REFLECT была проведена эффективная 1-я линия терапии ленватинибом со сменой на сорафениб при прогрессировании. Медиана ОВ у них составила уже 26,2 мес (рис. 2) [9]. Полученные данные позволяют предположить, что проведение сравнения у отобранной популяции пациентов с включением дополнительных факторов, таких как ответ на 1-ю линию и проведение последующей терапии, позволило бы продемонстрировать не только non-inferiority, но и достоверное преимущество ленватиниба в отношении ОВ при назначении его как стартового варианта лечения. Также они могут быть дополнительным аргументом в пользу последовательного назначения ленватиниба и сорафениба у пациентов с нГЦР.

Еще один post hoc анализ протокола REFLECT, также проведенный A. Alsina и соавт., позволил сопоставить ОВ у больных, получивших один из таргетных препаратов и последующее локальное противоопухолевое лечение, которое в большей части было представлено внутриартериальной химиоэмболизацией или химиоинфузией. Доли пациентов из каждой группы, которым проводилось такого рода лечение, были сопоставимы – 27% из группы ленватиниба и 26% из группы сорафениба [10]. В обоих случаях последующая ло-

коррегионарная терапия увеличивала продолжительность жизни пациентов. В общей популяции этих больных выигрыш ленватиниба в 1-й линии не достиг статистической достоверности, хотя численное преимущество было зафиксировано (медиана ОВ 23,0 мес vs 19,6 мес, HR 0,71, 95% ДИ 0,51–1,01). А вот среди пациентов, достигших объективного ответа на 1-й линии терапии ленватинибом и в последующем получивших локальное противоопухолевое лечение, медиана ОВ увеличилась до рекордных 27,2 мес (95% ДИ 20,7–29,8). В группе сорафениба пациентов, ответивших на лечение и в последующем получивших локальное лекарственное лечение, было крайне мало (n=10), что не позволило исследователям рассчитать медиану ОВ. Результаты данного поданализа исследования REFLECT демонстрируют возможности повышения выживаемости пациентов при последовательном назначении таргетной и локальной регионарной терапии.

Углубленный взгляд на проблему роли функционального состояния печени был изложен в абстракте A. Vogel и соавт., представленном на конгрессе ASCO-GI в 2020 г. [11]. Основной для отдельного анализа именно этого аспекта терапии в рамках исследования REFLECT послужили предшествующие работы, в которых была прослежена взаимосвязь между степенью нарушения функции печени и эффективностью сорафениба [12]. Для оценки функционального состояния печени S. Ogasawara и соавт. использовали на тот момент новый, простой, но объективный метод расчета категории ALBI. Для этого применяется особая формула, учитывающая уровень сывороточного альбумина и билирубина. Дальнейшее наложение на шкалу позволяет отнести пациента к одной из 3 категорий (A1, A2 или A3), где A1 соответствует более сохранному состоянию печеночной паренхимы и позволяет проводить адекватное лечение, а также соотносится с более благоприятным прогнозом [13]. Дополнительно необходимо отметить, что ALBI, возможно, позволяет более объективно оценить состояние печени, чем уровень Чайлда–Пью, поскольку система Чайлда–Пью была исходно разработана для пациентов с циррозом печени и включает такие субъективные параметры, как асцит и энцефалопатию. В своей работе авторы (S. Ogasawara и соавт.) оценили корреляцию между категорией ALBI, Чайлда–Пью и ОВ у 89 больных распространенным ГЦР, которые получали терапию сорафенибом. Подавляющее число пациентов (93%) были отнесены к категории A1 и Чайлд–Пью 5. Больные с A2 имели значительно более широкий разброс по классификации Чайлда–Пью от 5 до ≥8, что заставило исследователей разделить их на 2 подгруппы A2A и A2B. Несмотря на отсутствие статистической разницы, нарушение функции печени на фоне приема сорафениба было зафиксировано у 7, 19 и 35% пациентов, отнесенных соответственно к A1, A2A и A2B. Показатель ОВ оказался достоверно ниже в подгруппе A2B. Авторы сделали вывод о том, что функциональное состояние печени, соответствующее категории A2B, является независимым фактором негативного прогноза в отношении ОВ и предложили рассматривать целесообразность применения сорафениба у всех больных категории A1 и лишь у некоторых с функциональным состоянием печени, отнесенным к A2 [12].

Как уже упоминалось выше, в этом году были представлены результаты схожего анализа в отношении терапии ленватинибом. Группа авторов [A. Vogel и соавт.] провела post hoc анализ REFLECT с целью определения эффективности и безопасности терапии ленватинибом в зависимости от функционального состояния печени. Таким образом, участники были стратифицированы на группы ALBI категории 1 или 2 и Чайлда–Пью уровня 5 или 6. Эффективность лечения оценивалась по показателям медиан ОВ, ВВП, ЧОО и времени до снижения функции печени до Чайлд–Пью В (7–9 баллов). Авторы проводили сравнение между этими показателями как внутри каждой группы в зависимости от варианта лекарственного препарата (ленватиниб vs сорафениб), так и внутри группы ленватиниба в зависимости от параметров функционального состояния печени. Между лечебными руками был выявлен дисбаланс: меньшее число больных до начала таргетной терапии имели категорию

Таблица 1. Эффективность ленватиниба и сорафениба в зависимости от исходной функции печени [11]
Table 1. The efficacy of lenvatinib and sorafenib in accordance with baseline liver function [11]

Параметр	ALBI A1		ALBI A2		Чайлд–Пью 5		Чайлд–Пью 6	
	ленватиниб (n=318)	сорафениб (n=340)	ленватиниб (n=158)	сорафениб (n=134)	ленватиниб (n=368)	сорафениб (n=357)	ленватиниб (n=107)	сорафениб (n=114)
Медиана ОБ, мес (95% ДИ)	17,4	14,6	8,6	7,7	15,3	14,2	9,4	7,9
HR (95% ДИ)	0,85 (0,70–1,02)		0,95 (0,73–1,25)		0,91 (0,77–1,09)		0,91 (0,67–1,24)	
Медиана ВБП, мес (95% ДИ)	7,4	3,6	5,5	3,5	7,3	3,7	7,4	3,5
HR (95% ДИ)	0,57 (0,47–0,70)		0,76 (0,56–1,03)		0,63 (0,53–0,76)		0,65 (0,45–0,94)	
ЧОО, % (95% ДИ)	45,0	13,8	32,3	9	42,9	14,0	33,6	7,9
HR (95% ДИ)	5,48 (3,70–8,10)		5,37 (2,61–11,06)		4,88 (3,37–7,08)		5,25 (2,32–11,85)	

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов в исследовании REFLECT [4]
Table 2. Baseline characteristics of the patients in the REFLECT study [4]

Характеристика	Категория	Ленватиниб (n=478)	Сорафениб (n=476)
Зоны поражения, n (%)	1	207 (43)	207 (44)
	2	167 (35)	183 (38)
	≥ 3	103 (22)	86 (18)
Этиология, n (%)	Гепатит В	251 (53)	228 (48)
	Гепатит С	91 (19)	126 (27)
	Алкоголь	36 (8)	21 (4)
	Другое	38 (8)	32 (7)
	Неизвестно	62 (13)	69 (15)
Уровень АФП до лечения, нг/мл, n (%)	<200	255 (53)	286 (60)
	≥200	222 (46)	187 (39)
Медиана уровня АФП до лечения, нг/мл		133,1	71,2
Сопутствующая системная противовирусная терапия для гепатитов В или С, n (%)		163 (34)	149 (31)

ALBI A1 (66,5%) и большее A2 (33,1%) среди получавших терапию ленватинибом в сравнении с сорафенибом (A1 – 71,4%; A2 – 28,2%). Авторами было зафиксировано численное увеличение медианы ОБ, а также достоверные различия в медиане ВБП и ЧОО при исходно лучшем состоянии печени независимо от того, какой из препаратов получали пациенты (A1 vs A2 и Чайлд–Пью 5 vs 6); табл. 1.

Анализ позволил заключить, что ленватиниб обеспечивал численное преимущество перед сорафенибом в отношении медианы ВБП и ЧОО независимо от исходного функционального состояния печени. Дополнительно было зафиксировано, что среди участников с A1 медиана времени до ухудшения функционального состояния печени до Чайлд–Пью В не была достигнута при использовании как сорафениба, так и ленватиниба, однако снижение функции наступало медленнее в группе пациентов, принимавших ленватиниб. Кроме того, оказалось, что частота нежелательных реакций была ниже среди пациентов с лучшими функциональными характеристиками печени на старте терапии. Вновь хочется сделать акцент на том, что, несмотря на большее число больных в группе ленватиниба, имевших на момент включения в исследование ALBI 2 в сравнении с теми, кто использовал сорафениб, именно терапия ленватинибом обеспечила более высокий уровень объективного ответа и большую медиану ВБП, а также не меньшую медиану ОБ. Важным выводом для практикующих онкологов является информация о том, что максимальной эффективности таргетной терапии можно достичь при назначении этого вида лекарственных препаратов у больных с сохранной функцией печени.

Исследование REFLECT послужило толчком для клиницистов, вовлеченных в лечение пациентов с ЦР, к углубленному анализу дополнительных аспектов, таких как детальные характеристики опухолевого процесса, оценка функционального состояния печени, а также сбалансированность этих параметров в группах с точки зрения возможного их влияния на полученные первичные результаты проведенного регистрационного протокола. Примером такой оценки стало исследование A. Briggs и соавт., опубликованное в 2020 г. [14]. Авторы последовательно изучили в рамках од-

новариантного и мультивариантного анализа влияние разных факторов, не являвшихся стратификационными в дизайне исследования REFLECT. Было отмечено, что группы не сбалансированы по некоторым параметрам, например, по стартовому уровню α -фетопротейна (АФП), который отражает прогноз течения болезни [1, 15]. Для иллюстрации отметим, что медиана уровня АФП на момент включения в исследование составляла 133,1 нг/мл в группе ленватиниба и 71 нг/мл у больных, получавших сорафениб. При этом группа сорафениба включала большее число больных с уровнем АФП <200 нг/мл, что предполагало для них лучший прогноз (табл. 2) [16, 17]. Если исключить указанный фактор дисбаланса и оценить сравнительную эффективность двух препаратов с точки зрения ОБ, то различия в пользу ленватиниба приобретут статистическую достоверность (0,856 при 95% ДИ 0,736–0,995), что и было продемонстрировано авторами статьи.

Сделав необходимые поправки, авторы пришли к заключению, что многофакторное скорректированное HR для ОБ при применении ленватиниба составляет 0,814 (95% ДИ 0,699–0,948). Как уже упоминалось, A. Alsina было убедительно продемонстрировано позитивное влияние последующей линии противоопухолевого лечения на ОБ. В анализе A. Briggs параметр 2-й линии терапии также был рассмотрен как фактор дисбаланса между лечебными группами. При коррекции переменной противоопухолевой терапии после лечения скорректированное HR для ОБ при применении ленватиниба вновь достигло статистической значимости, составив 0,765 (95% ДИ 0,656–0,892). Суммировав все недостатки критериев включения и терапии после завершения исследования, представленный авторами анализ вновь дает возможность сделать предположение о недооценке преимуществ ленватиниба в отношении ОБ.

Но, пожалуй, одним из важнейших вопросов для практикующих специалистов является возможность воспроизведения результатов, полученных в рандомизированных исследованиях, в повседневной практике. Известно, что дизайны исследований жестко ограничивают вовлеченную в них популяцию пациентов. Зачастую больные, которым предстоит

получать препараты в реальной жизни, имеют худшие прогностические факторы в сравнении с участниками исследований. С этих позиций очень полезным представляется анализ, проведенный T. Sho и соавт., который оценивал терапию ленаватинибом у пациентов с нГЦР, не соответствующих критериям включения в исследование REFLECT [18]. Из 105 человек таких оказался 61%. Среди критериев несоответствия были представлены следующие: предшествующая терапия тирозинкиназными ингибиторами (сорафениб/регорafenиб), Чайлд–Пью В, поражение более чем 50% печеночной паренхимы, уровень тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$, инвазия общего желчного протока и тромбоз главного ствола воротной вены. В результате анализа было продемонстрировано, что ЧОО, частота клинического эффекта, ВБП и безопасность лечения не различались среди больных, соответствующих и не соответствующих критериям протокола REFLECT. Таким образом, полученные данные подтвердили целесообразность применения ленаватиниба у широкой популяции пациентов, в том числе по характеристикам, не соответствующим отбору в рандомизированное исследование, но более точно отражающим существующую клиническую практику.

Еще один аспект, который представляется целесообразным обсудить, касается пациентов с промежуточной стадией ГЦР (BCLC B), для которых трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) формально является стандартом терапии. Однако стоит отметить, что это довольно гетерогенная группа, в которую попадают и пациенты, не получающие преимущества от проведения локального лечения. В 2019 г. были опубликованы результаты исследования группы авторов во главе с M. Kudo, для проверки концепции о том, что ленаватиниб превосходит ТАХЭ в качестве стартового варианта терапии у пациентов с промежуточной стадией ГЦР с обширными или многоузловыми опухолями, выходящими за критерии «до 7» при Чайлд–Пью А [19]. Ретроспективный анализ объединил 176 пациентов, часть которых начинали лечение с приема ленаватиниба, а другая часть – с ТАХЭ. Последующий подбор пар по соответствию характеристик позволил провести запланированный анализ. Оказалось, что терапия ленаватинибом обеспечила более высокий уровень объективного ответа (73,3% vs 33,3%; $p < 0,001$) и статистически достоверное преимущество в отношении медианы ВБП в сравнении с ТАХЭ (16,0 мес vs 3,0 мес; $p < 0,001$); рис. 3. Но самое главное то, что и ОВ была статистически больше на терапии ленаватинибом (37,9 мес vs 21,3 мес; HR 0,48; $p < 0,01$); рис. 4.

Следует также отметить, что при сравнении показателей функции печени, оцененной по ALBI до лечения и после завершения лечения, было выявлено, что в группе ленаватиниба функция печени сохранялась, в то время как в группе ТАХЭ у 85% пациентов функция печени снижалась в первый месяц терапии с продолжающимся ухудшением, наиболее выраженным к 3-му месяцу и после завершения терапии (рис. 5).

Эти результаты очень важны для клинической практики и позволяют более корректно очертить группу больных, которым необходимо в более ранние сроки начать системную, а не локальную терапию.

Резюмируя все рассмотренные работы, можно с уверенностью заключить, что ленаватиниб занимает лидирующие позиции как вариант 1-й линии терапии широкой популяции пациентов с неоперабельным ГЦР, а грамотный отбор больных с учетом дополнительных характеристик как опухолевого процесса, так и функционального статуса пораженного органа позволяет обеспечить отдаленные результаты, превосходящие полученные в клинических исследованиях.

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Автор несет полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

This work was supported by Eisai Co, Ltd. The author are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions. The author declares that there is not conflict of interests.

Рис. 3. ВБП в обеих группах пациентов с функцией печени А по Чайлд–Пью, подобранных по показателю предрасположенности. ВБП в группе пациентов с терапией ленаватиниба была значительно выше, чем у пациентов в группе ТАХЭ (16,0 мес в сравнении с 3,0 мес; HR 0,19; $p < 0,001$) [19].

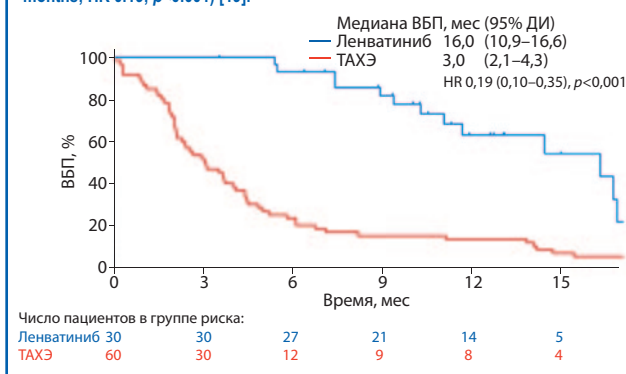


Рис. 4. ОВ в обеих группах пациентов после проведения исследования среди пациентов, подобранных по показателю предрасположенности. ОВ в группе пациентов с терапией ленаватиниба была значительно выше, чем у пациентов в группе ТАХЭ (37,9 мес в сравнении с 21,3 мес; HR 0,48; $p < 0,01$) [19].

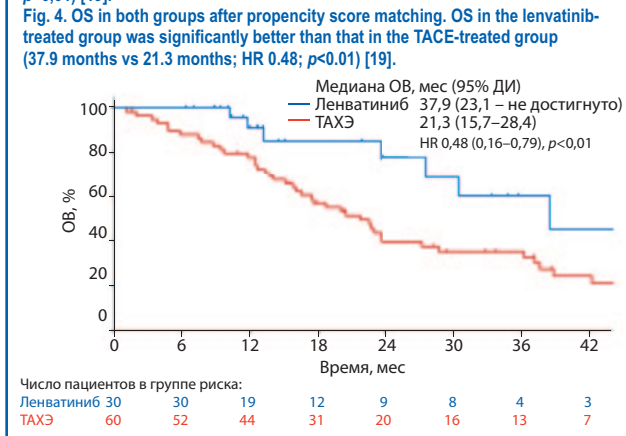
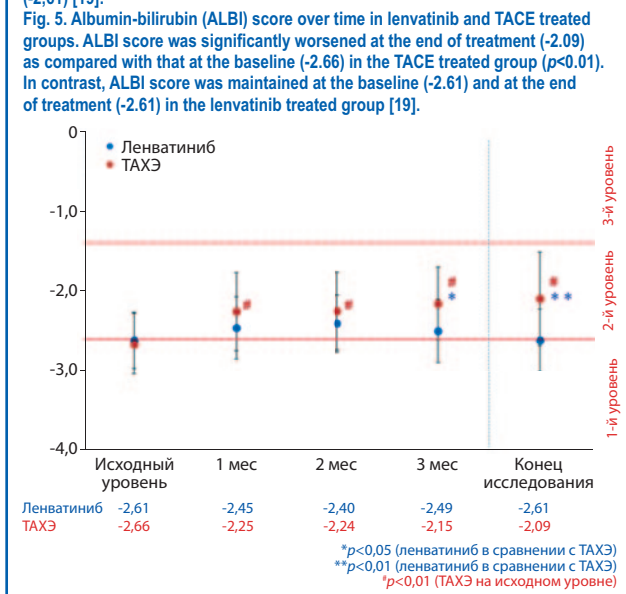


Рис. 5. Оценка показателя альбумина-билирубина (ALBI) на протяжении времени в группах с терапией ленаватиниба и ТАХЭ. Оценка ALBI ухудшилась в конце лечения (-2,09) по сравнению с таковой на исходном уровне (-2,66) в группе ТАХЭ ($p < 0,01$). В группе с терапией ленаватинибом, наоборот, показатель ALBI сохранялся на исходном уровне (-2,61) и в конце лечения (-2,61) [19].



Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. [The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2019 (in Russian).]
2. Bray F et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68 (6): 394–424.
3. Бредер В.В. и др. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации. Мед. совет. 2016; 10. [Breder V.V. et al. Gepatotselliuliarnyi rak v Rossiiskoi Federatsii. Med. sovet. 2016; 10 (in Russian).]
4. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391 (10126): 1163–73.
5. Tohyama O, Matsui J, Kodama K et al. Antitumor activity of lenvatinib (E7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014; 2014: 638747.
6. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014; 6 (1): 18.
7. Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008; 122 (3): 664–71.
8. Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDAMB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (17): 5459–65.
9. Alsina A, Masatoshi Kudo M, Vogel A. Effects of Subsequent Systemic Anticancer Medication Following First Line Lenvatinib: A Post Hoc Responder Analysis from the Phase 3 REFLECT Study in Unresectable Hepatocellular Carcinoma *Liver Cancer* 2020; 9: 93–104.
10. Alsina A, Kudo M, Vogel A et al. Subsequent anticancer procedures following first-line lenvatinib (LEN): a post hoc analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). ASCO-GI; January 23-25, 2020; San Francisco, CA. Original Research, Poster.
11. Vogel A, Frenette C, Sung M. Baseline liver function and outcomes in the phase III REFLECT study in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38 (4): 524.
12. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y et al. Liver function assessment according to the Albumin-Bilirubin (ALBI) grade in sorafenib-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Investigational New Drugs* 2015; 33: 1257–62.
13. Johnson PJ et al. An assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach – The ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015; 33 (6): 550–8.
14. Briggs A, Daniele B, Dick K et al. Covariate-adjusted analysis of the Phase 3 REFLECT study of lenvatinib versus sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2020; 122: 1754–9.
15. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 128–39.
16. Broadhurst P, Toyoda H, Kumada T et al. Prognostic impact of serum alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma: an international collaborative study. *J Hepatol* 2017; 66: S620–S621.
17. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G et al. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2017; 67: 999–1008.
18. Sho T, Suda G, Ogawa K et al. Lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma who do not meet the REFLECT trial eligibility criteria. *Hepatol Res* 2020.
19. Kudo M, Ueshima K, Chan S et al. Lenvatinib as an Initial Treatment in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child-Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study. *Cancers (Basel)*. 2019 Jul 31; 11 (8):1 084. DOI: 10.3390/cancers11081084. PMID: 31370183; PMCID: PMC6721438.

Информация об авторе / Information about the author

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: lbolotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4879-2687

Larisa V. Bolotina – D. Sci. (Med.), Gertsen Moscow Research and Scientific Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center for Radiology. E-mail: lbolotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4879-2687

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020

Клинический случай

Метастатический почечно-клеточный рак без выявленного первичного очага. Клиническое наблюдение

Н.А. Огнерубов^{1,2}, Т.С. Антипова³, Г.Е. Гумарева⁴¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.П. Державина», Тамбов, Россия;²ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;³ООО «ПЭТ-Технолоджи», Центр ядерной медицины, Тамбов, Россия;⁴ТОГБУЗ «Патологоанатомическое бюро», Тамбов, Россия✉ ognerubov_n.a@mail.ru**Аннотация**

Метастазы почечно-клеточного рака без выявленной первичной опухоли являются крайне редкими. Они носят характер спонтанного описания отдельных клинических случаев.

Цель. Публикация клинического наблюдения синхронных метастазов почечно-клеточного рака без выявленного первичного очага.

Результаты. Больной У., 52 года, на протяжении 5 лет стал отмечать повышение артериального давления до 170/100 мм рт. ст., по поводу чего многократно проходил инструментальные обследования, включая ультразвуковое исследование. В октябре 2017 г. при рентгеновской компьютерной томографии органов брюшной полости в правом надпочечнике выявлена опухоль размером 49×75 мм неоднородной структуры и плотности. По данным совмещенной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии в правом надпочечнике определяется объемное образование размером 79×54×41 мм с повышенной метаболической активностью фтордезоксиглюкозы SUVmax 7.25. В средостении, в бифуркационном пространстве, определяется узловое образование 17×11×24 мм с очаговой фиксацией радиофармпрепарата SUVmax 4.31. В верхне-суставном отростке L3 справа очаг деструкции 10×15 мм. Учитывая олигометастатический характер процесса, в ноябре 2017 г. пациенту выполнили оперативное вмешательство в объеме ретроперитонеоскопической адреналэктомии и торако-скопического удаления опухоли средостения. При гистологическом исследовании в правом надпочечнике светлоклеточная карцинома с участками папиллярного строения. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки интенсивно экспрессируют CD10, а часть клеток – RCC. Иммунный фенотип опухоли соответствует светлоклеточной почечной карциноме. В одном лимфоузле из 9 иммуногистологически и иммуногистохимически метастаз аналогичного варианта рака почки. Пациенту назначен пазопаниб. При динамическом наблюдении, включая ежегодную совмещенную позитронно-эмиссионную и рентгеновскую компьютерную томографию, первичную опухоль почки не выявили. Пациент жив на протяжении 32 мес без прогрессирования заболевания.

Заключение. Метастазы светлоклеточного рака почки, включая надпочечник, без выявленного первичного очага встречаются крайне редко. Основным методом лечения является хирургический в комбинации с таргетной терапией, которые обеспечивают длительный локальный контроль течения заболевания.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастазы без выявленного первичного очага, хирургическое лечение, таргетная терапия.

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С., Гумарева Г.Е. Метастатический почечно-клеточный рак без выявленного первичного очага. Клиническое наблюдение. Современная онкология. 2020; 22 (3): 149–153. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200301

Clinical Case

Metastatic renal cell carcinoma of unknown primary site. Clinical follow-up

Nikolai A. Ognerubov^{1,2}, Tatyana S. Antipova³, Galina E. Gumareva⁴¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;²Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;³PET-Technology, Tambov, Russia;⁴Pathological Bureau, Tambov, Russia✉ ognerubov_n.a@mail.ru**Abstract**

Renal cell cancer metastases without evidence of a primary tumor are extremely rare. These variants are usually showed as a spontaneous description of single clinical cases.

Aim. This contribution is a clinical follow-up of synchronous renal cell cancer metastases of unknown primary site.

Results. A 52-year-old patient U. with a history of increased blood pressure, up to 170/100 mmHg for the last 5 years, who had undergone many instrumental examinations, including ultrasound examination, because of this disease. The computed tomography of the abdomen showed a 49×75 mm heterogeneous tumor in the right adrenal gland in October 2017. The combined positron emission and X-ray computed tomography showed a 79×54×41 mm mass in the right adrenal gland, associated with elevated fluorodeoxyglucose metabolic activity SUVmax 7.25. Focal accumulation of the radiopharmaceutical SUVmax 4.31 in a 17×11×24 mm mass was detected in the space of bifurcation in the mediastinum. The lytic lesion (10×15 mm) was found in right superior L3 articular process. The patient un-

derwent retroperitoneoscopic adrenalectomy and thoracoscopic removal of mediastinal tumor in November 2017 because of the oligo-metastatic nature of the process. The histological study identified clear-cell carcinoma with areas of papillary structure in the right adrenal gland. The immunohistochemical study showed carcinoma cells intensively expressing CD10, and some other cells – RCC. The immune phenotype of the tumor was identified as clear-cell renal cell carcinoma. The immunohistological and immunohistochemical analysis revealed the metastases of the same variant of renal cell carcinoma in one of 9 lymph nodes. The patient was treated with pazopanib. The primary renal tumor was not detected during the dynamic observation, including the application of annual combined positron emission and X-ray computed tomography. The patient is alive without disease progression with a follow-up of 32 months.

Conclusion. Metastases of clear-cell renal cell carcinoma, including adrenal gland, without evidence of a primary site are extremely rare. The main method of treatment is a combination of surgery and targeted therapy, providing long-term local control of the course of the disease.

Key words: renal cell carcinoma, metastases without evidence of a primary site, surgical treatment, targeted therapy.

For citation: Ognerubov N.A., Antipova T.S., Gumareva G.E. Metastatic renal cell carcinoma of unknown primary site. Clinical follow-up. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 149–153. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200301

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) является наиболее распространенным новообразованием почек, составляя 75–90% разных злокачественных опухолей. Одним из его свойств является способность метастазировать в любой орган и ткани, наиболее распространенными являются: легкие (76%), лимфатические узлы (66%), кости (42%), печень (41%), мозг [1–3]. На момент постановки диагноза до 30% пациентов имеют отдаленные метастазы [4–7].

Метастазирование рака почки (РП) при отсутствии первичного очага является актуальной проблемой клинической онкологии.

В литературе этому вопросу посвящены ограниченные сообщения в виде описания единичных случаев [8–13]. Локализация метастазов при этом весьма разнообразна. Метастатическое поражение надпочечников является крайне редким [10, 14].

С учетом клинических особенностей течения процесса метастазы в надпочечник представляют для практических врачей определенную сложность и трудности как на этапах диагностики, так и в выборе рациональной тактики лечения.

Представляем клинический случай синхронного метастазирования ПКР почки без выявленного первичного очага в надпочечник, кости и лимфатические узлы средостения.

Клиническое наблюдение

Пациент У., мужчина 52 лет, обратился за медицинской помощью в октябре 2017 г. с жалобами на быструю утомляемость, слабость, боль в поясничной области справа и похудение.

Из анамнеза известно, что на протяжении последних 5 лет он стал отмечать повышение артериального давления до 170/100 мм рт. ст., по поводу чего получал консервативное лечение, а также проходил ежегодные обследования, включая ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза. При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с контрастированием в правом надпочечнике определяется патологическое объемное образование размером 48×49×75 мм неоднородной структуры и плотности. Для определения степени распространенности опухолевого процесса выполнена комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская КТ (ПЭТ/КТ).

На совмещенных ПЭТ/КТ- и КТ-проекциях с использованием 18-фтордезоксиглюкозы в правом надпочечнике определяется объемное образование размером 79×54×41 мм с ровным нечетким контуром, неоднородной структуры за счет наличия гиподенсных аметаболических участков некроза с повышенной метаболической активностью фтордезоксиглюкозы SUVmax 7.25. Верхнелатеральным контуром образование прилежит к нижней поверхности печени (граница четко не дифференцируется), нижним контуром – к верхнему полюсу почки (жировая прослойка прослеживается), а медиально – к ножке диафрагмы (рис. 1, 2).

Дополнительно в бифуркационном пространстве под нижней стенкой правого главного бронха определяется узловое образование размером 17×11×24 мм с очаговой фиксацией радиофармпрепарата SUVmax 4.31 (рис. 3).

В верхнесуставном отростке третьего поясничного позвонка справа (L3) имеется округлый очаг разрежения костной ткани размером 10×15 мм с разрушением кортикального слоя по внутренней поверхности со стороны позвоноч-

Рис. 1. Пациент У., 52 года. Корональная ПЭТ/КТ- (а) и КТ-проекция (б). В правом надпочечнике опухоль размером 79×54×41 мм (стрелка), с гиперфиксацией радиофармпрепарата SUVmax 7.25.
Fig. 1. A 52-year-old patient U. positron emission and computed tomography (PET/CT) (a) and CT images in coronal projection (b). A 79×54×41 mm mass (arrow) in the right adrenal gland, associated with elevated fluorodeoxyglucose metabolic activity SUVmax 7.25.

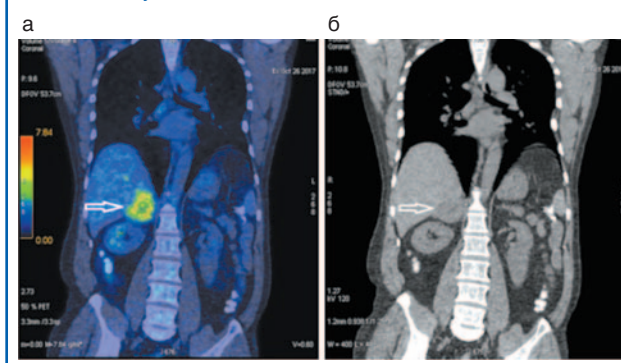
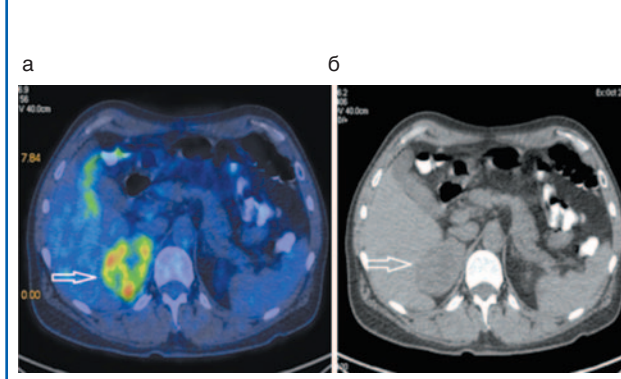


Рис. 2. Пациент У., 52 года. Аксиальная ПЭТ/КТ- (а) и КТ-проекция (б). В правом надпочечнике опухоль размером 79×54×41 мм (стрелка), SUVmax 7.25.
Fig. 2. A 52-year-old patient U. PET/CT (a) and CT images in axial projection (b). A 79×54×41 mm mass (arrow) in the right adrenal gland, SUVmax 7.25.



ного канала с повышенной фиксацией радиофармпрепарата с метаболической активностью SUVmax 3.83 (рис. 4).

Установлен диагноз опухоли правого надпочечника с метастазами в лимфатические узлы средостения и кости.

Учитывая олигометастатический характер опухолевого процесса, в ноябре 2017 г., пациенту выполнили оперативное вмешательство в объеме ретроперитонеоскопической адреналэктомии и видеоторакоскопического удаления опухоли средостения.

При гистологическом исследовании в правом надпочечнике светлоклеточная карцинома с участками папиллярного строения (рис. 5). При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки интенсивно экспрессируют CD10 (рис. 6). Часть клеток экспрессирует RCC и не экспрессирует CK7, TTF1, MelanA (рис. 7). Иммунофенотип опухоли соответствует светлоклеточной почечно-клеточной карциноме. Морфологически в одном из 9 лимфоузлов средосте-

Рис. 3. Пациент У., 52 года. Аксиальная ПЭТ/КТ- (а) и КТ-проекция (б).

У нижней стенки правого главного бронха образование размером 17×11×24 мм (стрелка), SUVmax 7.25.

Fig. 3. A 52-year-old patient U. PET/CT (a) and CT images in axial projection (b). A 17×11×24 mm mass (arrow) at the inferior wall of the right main bronchus, SUVmax 7.25.

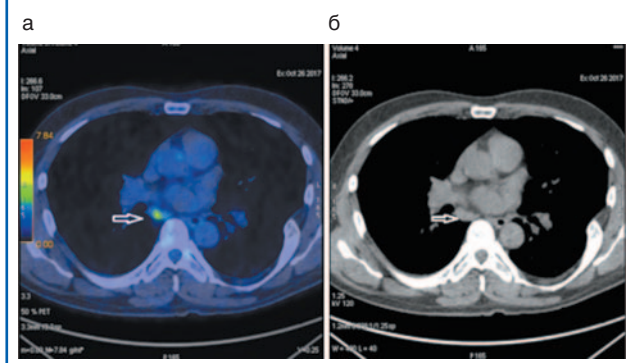


Рис. 4. Пациент У., 52 года. Аксиальная ПЭТ/КТ- (а) и КТ-проекция (б).

В верхнеставном отростке L3 очаг деструкции размером 10×15 мм (стрелка), SUVmax 3.83.

Fig. 4. A 52-year-old patient U. PET/CT (a) and CT images in axial projection (b). The lytic lesion (10×15 mm) (arrow) in right superior L3 articular process, SUVmax 3.83.

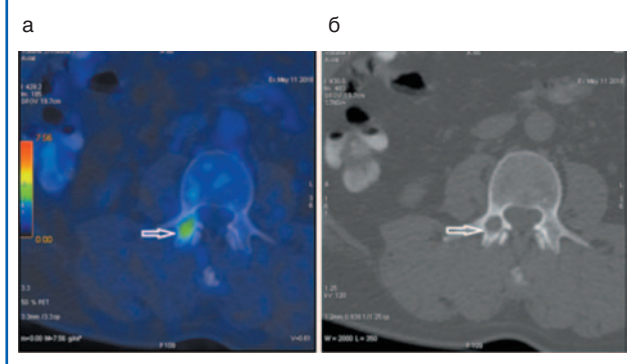


Рис. 5. Микрофото. Метастаз светлоклеточного РП. Опухолевые клетки с явлением выраженным ядерным полиморфизмом, хорошо различимыми ядрышками, цитоплазма оптически пустая. Окраска гематоксилин-эозином, ×200.

Fig. 5. Photomicrograph. Metastasis of clear-cell renal cell carcinoma. Tumor cells associated with significant nuclear polymorphism, prominent nucleoli, optically empty cytoplasm. Hematoxylin and eosin staining, ×200.

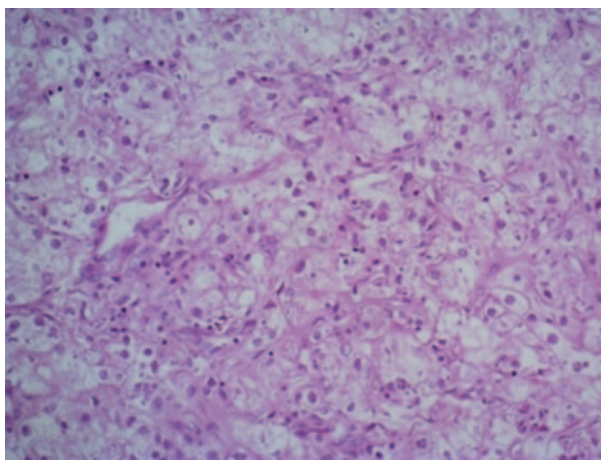
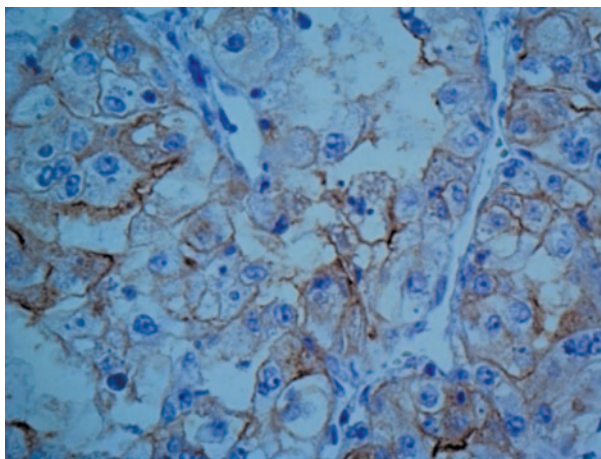


Рис. 6. Иммуногистохимия. В клетках опухоли отмечается положительная цитоплазматическая экспрессия с антителами к CD10, ×200.

Fig. 6. Immunohistochemistry. CD10-positive cytoplasmic expression in tumor cells, ×200.



ния определяется метастаз светлоклеточной карциномы, гистологически и иммуногистохимически фенотип опухоли соответствует метастазу аналогичного строения. При целенаправленном пересмотре результатов обследования первичный очаг в почках не обнаружен.

Установлен окончательный диагноз: метастазы ПКР в правый надпочечник, лимфоузлы средостения и кости без выявленного первичного очага. Пациенту назначена длительная таргетная терапия пазопанибom 800 мг/сут и бисфосфонаты.

Через 32 мес пациент жив без признаков прогрессирования заболевания. По данным ПЭТ/КТ от 27.05.2020 первичной опухоли почек не выявлено (рис. 8).

Представленный случай интересен синхронным метастатическим поражением надпочечника, лимфоузлов средостения и костей. Диагноз установлен с помощью ПЭТ/КТ и подтвержден гистологически и иммуногистохимически.

Приведенное наблюдение демонстрирует длительный контроль течения заболевания без признаков прогрессирования при отсутствии первичной опухоли почки на протяжении 32 мес. Такой успех обеспечен активной хирургической тактикой в сочетании с таргетной терапией.

Обсуждение

РП является одним из распространенных заболеваний. В 2018 г. в мире выявлены 403 262 больных РП и 175 096 случаев смерти от него [15]. На момент постановки диагноза РП является метастатическим уже в 16–30%. ПКР хорошо известна своей склонностью к метастазированию практически в любой орган, чаще всего его излюбленной локализацией являются легкие, лимфатические узлы, кости, печень [2].

Случаи отдаленного метастазирования РП без выявленного первичного очага носят казуистический характер, в виде описания отдельных наблюдений. R. Kumar и соавт. (2014 г.) ссылаются на наличие 5 случаев, описанных в мире [16]. Несколько позже М. Fayaz и соавт. (2017 г.) опубликовали всего 12 наблюдений [11].

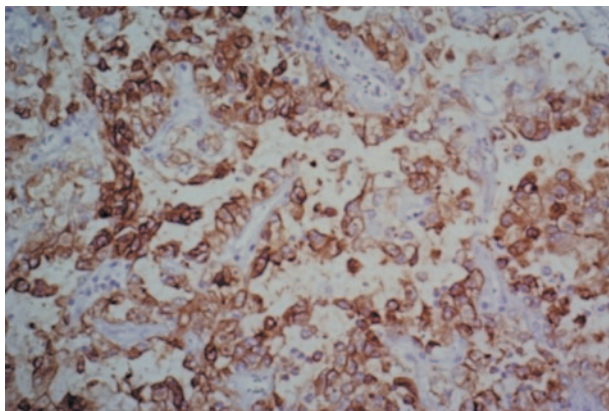
Локализация метастазов светлоклеточного РП без первичного очага весьма разнообразна. Чаще всего поражаются лимфатические узлы. Так, Y. Choi и соавт. (2012 г.) описали метастазы в надключичные лимфатические узлы у мужчины 69 лет. Диагноз подтвержден гистологически и иммуногистохимически. Пациенту проведена лучевая терапия на область метастатического поражения в суммарной очаговой дозе 40 Гр с последующей таргетной терапией [17].

J. Walton и соавт. (2019 г.) опубликовали случай метастатического поражения мягких тканей правого предплечья у мужчины 52 лет при отсутствии первичного РП, по поводу чего ему выполнялось хирургическое лечение в объеме иссечения. Наблюдался 27 мес без прогрессирования [18].

В доступной литературе, включая PubMed, нами найдено описание 13 случаев метастазирования оккультного РП, которые представлены в сводной таблице [8–12, 14, 16–21].

Как следует из таблицы, метастазирование в надпочечники при оккультной форме РП описано только у 3 больных.

Рис. 7. Иммуногистохимия. Положительная мембранная экспрессия кальцитонина в опухолевых клетках, $\times 200$.
Fig. 7. Immunohistochemistry. Tumor cells with positive membrane expression for calcitonin, $\times 200$.

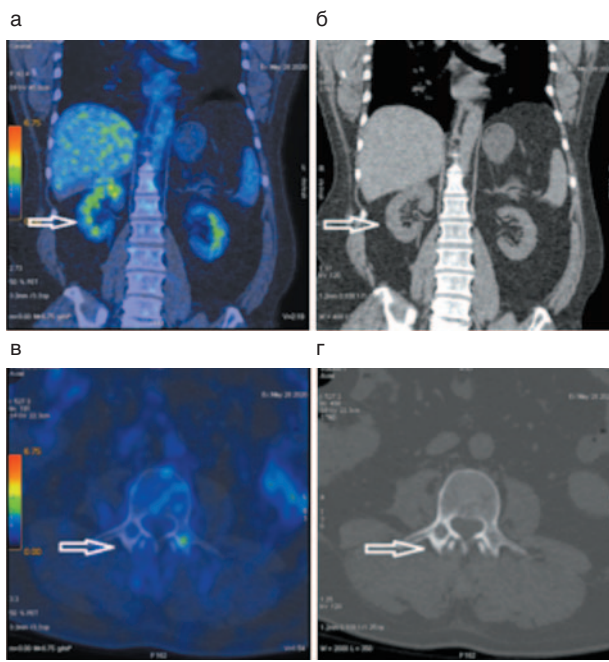


Механизм метастазирования РП при отсутствии первичного очага точно не известен. Существует несколько теорий. Одна из них заключается в том, что первичная опухоль имеет небольшие размеры, которые невозможно идентифицировать с помощью современных методов медицинской визуализации, так называемая окультирная форма [11, 13].

Согласно второй теории, существовавшая ранее первичная опухоль может подвергаться спонтанной регрессии. Этот факт подтверждают описанные ранее случаи регрессии как первичной опухоли, так и метастазов без лечения [5, 10, 11]. Весьма интересна третья точка зрения, согласно которой опухоль может развиваться в эктопированной почечной ткани с последующим отдаленным метастазированием [11, 23, 24].

Усилия практических врачей при наличии отдаленных метастазов без выявленного первичного очага должны быть направлены на поиски первичной опухоли. При этом морфологическое подтверждение органопринадлежности метастатической опухоли осуществляется гистологически и обязательно иммуногистохимически, а в последние годы и профилирование экспрессии генов, особенно в сомнительных случаях, позволяющих уточнить тканевую принадлежность опухоли [9, 10, 25–27]. Это позволит проводить целе-

Рис. 8. На коронарных ПЭТ/КТ- (а) и КТ-проекциях (б) очагов повышенного метаболизма и патологических образований не выявлено. На аксиальных ПЭТ/КТ- (в) и КТ-проекциях (г) литический очаг в ножке L3 прежних размеров без фиксации радиофармпрепарата.
Fig. 8. PET/CT (a) and CT images in coronal projection did not show increased metabolism or pathological formations (b). PET/CT (c) and CT images in axial projection (d) showed lytic lesion in L3 articular process of the same size without accumulation of the radiopharmaceutical.



направленное, персонализированное лечение вместо эмпирических схем химиотерапии, что, безусловно, улучшает прогноз течения заболевания [4, 26, 27].

С. Costantino и соавт. (2016 г.) описали случай метастатического поражения обоих надпочечников и печени при отсутствии первичной опухоли. Молекулярно-генетическое исследование позволило провести дифференциальную диагностику ПКР в пользу последнего, благодаря чему назначили таргетную терапию. Аналогичного мнения по профилирова-

Случаи отдаленного метастазирования РП без выявленного первичного очага, по данным литературы
The cases of RC distant metastasis without evidence of a primary site, according to the literature

Авторы, год	Пол, возраст	Локализация метастазов	Методы лечения, продолжительность жизни
M. Kawakita и соавт. (1985 г.) [19]	Ж, 43 года	Кость проксимальной фаланги указательного пальца	Хирургический, 24 мес
M. Wayne и соавт. (2010 г.) [20]	Ж, 61 год	Подкожная клетчатка верхней конечности, поджелудочная железа, околоушная железа	Хирургический, 6 мес +
S. Bhatia и соавт. (2010 г.) [8]	М, 63 года	Кожа кончика носа	Хирургический, 12 мес +
M. Johnson и соавт. (2012 г.) [14]	М, 71 год	Надпочечник	Хирургический, 36 мес +
Y. Choi и соавт. (2012 г.) [17]	М, 69 лет	Надключичные лимфоузлы	Хирургический, лучевая и таргетная терапия, 20 мес
R. Kumar и соавт. (2014 г.) [16]	М, 79 лет	Кости, легкие	Таргетная терапия, 18 мес +
	Ж, 69 лет	Коленный сустав, легкие	Таргетная и лучевая терапия, 8 мес
R. Heary и соавт. (2014 г.) [12]	М, 54 года	Оболочки спинного мозга	Хирургический, –
A. Abdou и соавт. (2014 г.) [21]	М, 70 лет	Мягкие ткани бедра, забрюшинное пространство	Хирургический, лучевая и химиотерапия, 2 мес
E. Wei и соавт. (2015 г.) [9]	М, 43 года	Легкие, кости	Хирургический, лучевая и таргетная терапия, 9 мес
	Ж, 55 лет	Легкие, шейные лимфоузлы, кости	Полихимиотерапия, таргетная терапия, 7 мес+
C. Costantino и соавт. (2016 г.) [10]	М, 68 лет	Надпочечники, печень	Хирургический, лучевая и таргетная терапия, 12 мес+
M. Fayaz и соавт. (2017 г.) [11]	М, 77 лет	Надключичные, шейные, подмышечные, парааортальные, подвздошные, паховые лимфоузлы	Таргетная терапия, 20 мес
L. Woodhouse и соавт. (2019 г.) [13]	М, 71 год	Кости, печень	Таргетная терапия, 9 мес +
J. Walton и соавт. (2019 г.) [18]	М, 52 года	Мягкие ткани предплечья	Хирургический, 27 мес

нию экспрессии генов для определения предполагаемой тканевой принадлежности придерживаются и другие авторы [10].

Для диагностики метастатического поражения используют разные методы медицинской визуализации – ультразвуковое исследование, КТ и магнитно-резонансную томографию. Особую роль в этом процессе играют гибридные технологии – ПЭТ, совмещенная с КТ, позволяющая оценить истинную распространенность опухолевого процесса и, что особенно важно, локализацию предполагаемой первичной опухоли [9, 13, 14, 17].

В представленном клиническом наблюдении диагноз метастатического поражения надпочечника, лимфатических узлов средостения и костей был подтвержден с помощью ПЭТ/КТ.

Наличие в литературе единичных спонтанных сообщений и неоднородность мест метастазирования ПКР без выявленного первичного очага препятствует разработке определенных стандартных методов лечения. Необходим персонализированный подход к лечению таких пациентов с учетом ряда клинических и функциональных возможностей.

Хирургическое лечение метастатического РП является одним из основных методов. Оно предусматривает такие опции, как хирургическое вмешательство с последующим назначением таргетной терапии либо только операция с полным удалением метастатического очага с последующим наблюдением [8].

Удаление единичных метастазов при ПКР обеспечивает хороший местный контроль [8, 22].

Учитывая высокую чувствительность ПКР к таргетной терапии, пациентам назначают ингибиторы тирозинкиназы и эндотелиального фактора роста с хорошим клиническим эффектом в виде длительного контроля течения заболевания [11, 26].

Заключение

Метастазы ПКР без выявленного первичного очага, особенно с поражением надпочечников, встречаются крайне редко. Применение в диагностике наряду с другими методами современных гибридных технологий, таких как ПЭТ, совмещенная с КТ, позволяет оценить истинную распространенность опухолевого процесса, включая диагностику первичной опухоли. Лечение данного заболевания должно включать активную хирургическую тактику с последующим назначением таргетной терапии. Оперативное вмешательство обеспечивает длительный локальный контроль течения заболевания. Наличие высокой чувствительности ПКР к ингибиторам тирозинкиназы является основанием для проведения таргетной терапии. В последние годы для лечения ПКР предложены ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, позволяющие значительно увеличить общую выживаемость и качество жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Maldazys JD, deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol* 1986; 136: 376–9. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)44873-7
- Bianchi M, Sun M, Jeldres C et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population based analysis. *Ann Oncol* 2012; 23 (4): 973–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr362
- Kane CJ, Mallin K, Ritchey J et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008; 113 (1): 78–83. DOI: 10.1002/cncr.23518
- Handorf CR, Kulkarni A, Grenert JP et al. A multicenter study directly comparing the diagnostic accuracy of gene expression profiling and immunohistochemistry for primary site identification in metastatic tumors. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1067–75. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31828309c4
- Öztürk H. Bilateral synchronous adrenal metastases of renal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2015; 9: 1897–901. DOI: 10.3892/ol.2015.2915
- Pantuck AJ, Zisman A, Belldregrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 1611–23. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)65640-6
- Golimbu M, Joshi P, Sperber A et al. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 1986; 27: 291–301. DOI: 10.1016/0090-4295(86)90300-6
- Bhatia S, Ng S, Hodder SC. Metastatic cutaneous head and neck renal cell carcinoma with no known primary: case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010; 48: 214–5. DOI: 10.1016/j.bjoms.2009.11.012
- Wei EY, Chen YB, Hsieh JJ. Genomic characterisation of two cancers of unknown primary cases supports a kidney cancer origin. *BMJ Case Rep* 2015. DOI: 10.1136/bcr-2015-212685
- Costantino C, Thomas GV, Ryan C et al. Metastatic renal cell carcinoma without evidence of a renal primary. *Int Urol Nephrol* 2016; 48 (1): 73–7. DOI: 10.1007/s11255-015-1145-3
- Fayaz MS, Al-Qaderi AE, El-Sherif MS. Metastatic renal cell carcinoma with undetectable renal mass presenting as lymphadenopathy. *CEN Case Rep* 2017; 6 (1): 36–8. DOI: 10.1007/s13730-016-0239-9
- Heary RF, Agarwal N, Barrese JC et al. Metastatic renal cell carcinoma, with a radiographically occult primary tumor, presenting in the operative site of a thoracic meningioma: long-term follow-up. *Case report. J Neurosurg Spine* 2014; 21 (4): 628–33. DOI: 10.3171/2014.6.SPINE13448
- Woodhouse L, Watkins J, Navalkissoor S, Gillmore R. Metastatic bone disease from an occult renal primary. *BMJ Case Rep* 2019; 12 (4): e227657. DOI: 10.1136/bcr-2018-227657
- Johnson MT, Bahnson RR, Zynger DL. Metastatic clear cell renal cell carcinoma to the adrenal gland without an identifiable primary tumor. *Int J Urol* 2012; 19: 92–3. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2011.02904.x
- Cancer today. In: GLOBOCAN 2018. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/34-Non-hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf>.
- Kumar RM, Aziz T, Jamshaid H et al. Metastatic renal cell carcinoma without evidence of a primary renal tumour. *Curr Oncol* 2014; 21 (3): e521–e54. DOI: 10.3747/co.21.1914
- Choi YR, Han HS, Lee OJ et al. Metastatic Renal Cell Carcinoma in a Supraclavicular Lymph Node with No Known Primary: A Case Report. *Cancer Res Treat* 2012; 44 (3): 215–8. DOI: 10.4143/crt.2012.44.3.215
- Walton J, Li J, Clifton MM et al. Metastatic clear cell renal cell carcinoma to the forearm without identifiable primary renal mass. *Urol Case Rep* 2019; 27: 100989. DOI: 10.1016/j.eucr.2019.100989
- Kawakita M, Kawamura J, Hida S et al. Renal cell carcinoma, primary lesion which was not easily identified: report of two cases. *Hinyokika Kiyo* 1985; 31 (3): 463–73. PMID: 4025083
- Wayne M, Wang W, Bratcher J et al. Renal cell cancer without a renal primary. *World J Surg Oncol* 2010; 8: 18. DOI: 10.1186/1477-7819-8-18
- Abdou AG, Kandil M, Elshakhs S et al. Renal Cell Carcinoma With Rhabdoid and Sarcomatoid Features Presented as a Metastatic Thigh Mass With an Unusual Immunohistochemical Profile. *Rare Tumors* 2014; 6 (1): 5037. DOI: 10.4081/rt.2014.5037
- Higuchi T, Yamamoto N, Hayashi K. Long-term patient survival after the surgical treatment of bone and soft-tissue metastases from renal cell carcinoma. *Bone Joint Lett J* 2018; 100-B: 1241–8. DOI: 10.1302/0301-620X.100B9.BJJ-2017-1163.R3
- Marcus PB, Kemp CB. Ectopic renal cell carcinoma: pathologist's problem. *Urology* 1978; 1978 (12): 453–7. DOI: 10.1016/0090-4295(78)90303-5
- Terada T. Extra-renal clear cell renal cell carcinoma probably arising from mesodermal embryonic remnants. *Pathol Int* 2012; 62: 291–3. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02780.x
- Sorscher SM, Greco FA. Papillary Renal Carcinoma Presenting as a Cancer of Unknown Primary (CUP) and Diagnosed through Gene Expression Profiling. *Case Rep Oncol* 2012; 5 (2): 229–32. DOI: 10.1159/000339130
- Overby A, Duval L, Ladekarl M et al. Carcinoma of Unknown Primary Site (CUP) With Metastatic Renal-Cell Carcinoma (mRCC) Histologic and Immunohistochemical Characteristics (CUP-mRCC): Results From Consecutive Patients Treated With Targeted Therapy and Review of Literature. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17 (1): e32–e37. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.08.005
- Lombardo R, Tosi F, Nocerino A et al. The Quest for Improving Treatment of Cancer of Unknown Primary (CUP) Through Molecularly-Driven Treatments: A Systematic Review. *Front Oncol* 2020; 10: 533. DOI: 10.3389/fonc.2020.00533

Информация об авторах / Information about the authors

Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии с лучевой диагностикой и терапией медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», зам. глав. врача ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Антипова Татьяна Сергеевна – врач ООО «ПЭТ-Технолоджи», Центр ядерной медицины. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

Гумарева Галина Евгеньевна – врач ТОГБУЗ «Патологоанатомическое бюро»

Nikolai A. Ognerubov – D. Sci (Med.), Prof., Derzhavin Tambov State University, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Tatyana S. Antipova – doctor, PET-Technology. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

Galina E. Gumareva – doctor, Pathological Bureau

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020

Коррекция менопаузальных симптомов у пациенток с гормон-позитивными опухолями органов репродуктивной системы

О.В. Шабалова^{✉1}, С.В. Юренева¹, С.В. Хохлова¹, Ж.Р. Гарданова^{1,2}, Е.И. Ермакова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]olga.shabalova93@gmail.com

Аннотация

Молодые пациентки с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы, которые получают лечение, приводящее к выключению функции яичников, часто страдают менопаузальными симптомами, способствующими резкому снижению качества жизни. Климактерические симптомы при ятрогенной менопаузе значительно более выражены по сравнению с симптомами, возникающими после естественной менопаузы, особенно у пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы. Они приводят к резкому снижению качества жизни и являются одной из основных причин прекращения эндокринной терапии у пациенток с гормон-позитивными опухолями, что приводит к снижению безрецидивной выживаемости и ухудшению прогноза. Наиболее эффективным методом лечения климактерических симптомов средней и тяжелой степени является менопаузальная гормональная терапия, однако она противопоказана пациенткам с эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями в анамнезе ввиду вероятности прогрессирования онкологического заболевания, а также риска венозных тромбозов, частота которых у онкологических больных повышается. В качестве 1-й линии терапии менопаузальных расстройств у женщин с эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы используются негормональные фармакологические и нефармакологические методы коррекции. Среди негормональных нефармакологических методов коррекции активно изучаются иглоукалывание, йога, физические упражнения для контроля массы тела, а также диета, богатая фитоэстрогенами. Наиболее эффективными негормональными методами коррекции вазомоторных симптомов являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Однако в настоящее время на территории России данные препараты могут быть назначены только врачом-психиатром. Поиск эффективных и безопасных негормональных методов коррекции менопаузальных симптомов у пациенток с гормон-позитивными опухолями органов репродуктивной системы является важной задачей в практике врачей разных специальностей.

Ключевые слова: опухоли органов репродуктивной системы, менопауза, менопаузальные симптомы, климактерический синдром, реабилитация, негормональное лечение.

Для цитирования: Шабалова О.В., Юренева С.В., Хохлова С.В. и др. Коррекция менопаузальных симптомов у пациенток с гормон-позитивными опухолями органов репродуктивной системы. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 154–159. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200104

Review

Managing menopausal symptoms in patients with hormone receptor-positive gynecologic cancers

Olga V. Shabalova^{✉1}, Svetlana V. Yureneva¹, Svetlana V. Khokhlova¹, Zhanna R. Gardanova^{1,2}, Elena I. Ermakova¹

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[✉]olga.shabalova93@gmail.com

Abstract

Young women with reproductive tract neoplasms who receive treatment leading to termination of ovarian function often suffer from menopause symptoms that contribute to dramatic drop in quality of life. Climacteric symptoms in women with iatrogenic menopause are more severe than in case of natural menopause, especially in women with reproductive tract neoplasms. They lead to dramatic drop in quality of life and are one of the main reasons to stop applying endocrine therapy in women with hormone-positive tumors, which leads to decrease in disease free survival and to decline the prognosis. The most effective treatment option for climacteric symptoms of mod-

erate to severe degrees is menopause hormone therapy; however, such therapy is not suitable for patients with estrogen-dependent tumors in past medical history due to the likelihood risk of progression of cancer, as well as the risk of venous thrombosis, the frequency of which in cancer patients increases. Non-hormonal pharmacological and non-pharmacological correction methods are used as first-line therapy for menopause disorders in women with estrogen-dependent tumors of the reproductive system. Among non-hormonal non-pharmacological correction methods actively study such methods as acupuncture, yoga, exercise to control weight, and a diet rich in phytoestrogens. The most effective non-hormonal methods of correcting vasomotor symptoms are serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. However, currently in Russia these drugs can be prescribed only by a psychiatrist. The finding of effective and safe non-hormonal methods to correct menopause symptoms in women with hormone-positive reproductive tract tumors is the important task in practice among doctors in different specialties.

Key words: tumors of reproductive system, menopause, menopause symptoms, climacteric syndrome, rehabilitation, non-hormonal treatment.

For citation: Shabalova O.V., Yureneva S.V., Khokhlova S.V. et al. Managing menopausal symptoms in patients with hormone receptor-positive gynecologic cancers. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 154–159. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200104

Одна из самых острых социальных проблем в современном мире – онкологические заболевания, смертность от которых в 2018 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, составила 9,6 млн случаев [1].

Прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации с 2008 по 2018 г. составил 23,7%. Согласно статистическим данным на 2018 г. удельный вес онкологических заболеваний органов репродуктивной системы у женщин всех возрастов в РФ составляет 39,1%, из них в репродуктивном возрасте наиболее часто выявляют опухоли молочной железы (27,2%), шейки матки (10,6%), тела матки (9,2%) и яичника (6,1%) [2].

Учитывая современные возможности диагностики онкологических заболеваний на ранних стадиях и повышение качества оказываемого лечения, особенно в странах с высоким уровнем жизни, выживаемость и продолжительность жизни у женщин с онкологическими заболеваниями в анамнезе увеличилась примерно на 38% за последние 25 лет [3–8].

Лечение пациенток со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы включает в себя использование хирургических методов, а также проведение химиотерапии, лучевой и гормонотерапии [9–11]. Стандартом адъювантного лечения молодых женщин с гормон-позитивным раком органов репродуктивной системы являются проведение химиотерапии и далее, в случае позитивного гормонального статуса, длительное применение гормональной антиэстрогенной терапии вместе с подавлением функции яичников (овариоэктомия или использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона) [12–15].

Влияние противоопухолевой терапии на репродуктивную функцию

Противоопухолевое лечение имеет ряд побочных эффектов, одним из которых является гонадотоксичность [16]. Фолликулы яичника наиболее чувствительны к гонадотоксическому воздействию химиотерапевтических агентов и лучевой терапии, при воздействии которых происходит повреждение ДНК и, как следствие, апоптоз фолликулярного аппарата яичников [17, 18].

По литературным данным, у женщин репродуктивного возраста, получающих химио- и антиэстрогенную терапию, развивается вторичная аменорея в 53–89% случаев [19]. Аменорея может носить как обратимый, так и необратимый характер. В случае почти полного истощения фолликулярного аппарата яичников или снижения количества фолликулов менее 1000 наступает менопауза ятрогенного генеза [20, 21].

Наиболее существенными факторами, приводящими к развитию аменореи/менопаузы, вызванной химиотерапией, являются возраст пациентки на момент начала проведения химиотерапии, ее тип и дозы [22]. При этом возраст является самым важным фактором риска. По данным V. Tjong и соавт., аменорея носит обратимый характер у 50% пациенток в возрасте до 35 лет, 31,6% в возрасте 35–45 лет и 14,9% у пациенток старше 45 лет [23]. Через 12 мес после окончания химиотерапии аменорея была выявлена в 61,6% (из них в возрасте 25–34 года – 28,0%, у женщин 40–44 лет – 75,9%), а частота менопаузы, индуцированной химиотерапией, со-

ставляла 13,1% (4,0 и 15,8% соответственно) [24]. У женщин старше 40 лет через 2 года после начала химиотерапии менопауза наступала в 5,6%, у женщин моложе 40 лет – в 8,7% случаев [25].

Помимо возраста, риск развития менопаузы вследствие проведения химиотерапии зависит от типа и дозы химиотерапии, так как ткани яичника обладают разной чувствительностью к цитотоксическим препаратам [17]. Наиболее высокий риск развития аменореи отмечен на фоне использования циклофосфида, хлорамбуцила и прокарбазина. Средний риск ассоциирован с использованием цисплатина, карбоплатина, таксанов и антрациклинов. Низкий риск преждевременной недостаточности яичников зарегистрирован при лечении метотрексатом, 5-фторурацилом, блеомицином и винкристином [26]. Безусловно, проведение полихимиотерапии повышает риск развития менопаузы [24]. Кроме того, имеет значение фаза менструального цикла на момент проведения химиотерапии. Риск развития менопаузы возрастает при проведении химиотерапии в фолликулярную фазу менструального цикла [27]. Следует учитывать и тот факт, что у женщин в постменопаузе с гормон-позитивным раком, получающих тамоксифен или ингибиторы ароматазы, частота и тяжесть ранее существовавших приливов может существенно увеличиваться [28].

Симптомы ятрогенной менопаузы

В многочисленных исследованиях установлено, что климатерические симптомы при ятрогенной менопаузе значительно более выражены по сравнению с симптомами, возникающими после естественной менопаузы, особенно у пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы [29, 30]. Они приводят к резкому снижению качества жизни и являются одной из основных причин прекращения эндокринной терапии у пациенток с гормон-позитивными опухолями репродуктивной системы, что приводит к снижению безрецидивной выживаемости [31, 32].

Симптомы менопаузы включают: вазомоторные (приливы, ночная потливость), психоэмоциональные (беспокойство, раздражительность, депрессия, нарушения сна, снижение памяти и концентрации внимания), урогенитальные (зуд, жжение, сухость, диспареуния, дизурия), а также общие соматические симптомы (усталость, головные боли, артралгии) [33].

Наиболее частыми клиническими проявлениями являются вазомоторные симптомы, возникающие у 85% женщин. Ранее считалось, что приливы начинаются во время менопаузы и длятся в течение 3–5 лет, однако было установлено, что около 1/3 женщин испытывают приливы в среднем 7,4 года, из них приливы средней и тяжелой степени могут длиться в течение 4,5 года. У некоторых женщин вазомоторные симптомы персистируют более 20 лет [34].

Наиболее драматические изменения наблюдаются в эпителии урогенитального тракта, где на фоне гипоестрогении происходит снижение уровня гликогена и уменьшение общего количества и доли лактобацилл в составе микробиоты влагалища. Это приводит к повышению pH влагалищного секрета, способствуя развитию атрофических изменений. Вследствие этого у женщин могут развиваться такие симптомы со-

стороны влагалища и вульвы, как ощущение жжения и зуда, сухости, диспареунии, что ведет к снижению либидо и качества сексуальной жизни. Атрофические изменения слизистой оболочки уретры и мочевого пузыря могут быть причиной поллакиурии, ноктурии, никтурии, цисталгий и недержания мочи. Было показано, что тяжелая степень вульвагинальной атрофии способствует резкому снижению качества жизни [35]. Около 60% больных раком эндометрия, получающих адъювантную лучевую терапию, испытывали диспареунию [36]. Наиболее частыми осложнениями лучевой терапии были стеноз, рубцовые изменения влагалища и атрофия слизистой оболочки влагалища [37].

Симптомы ятрогенной менопаузы у пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы негативно влияют на психологическое и сексуальное здоровье женщин [38, 39]. Нарушение сексуальной функции у пациенток с онкологическими заболеваниями в среднем составляет 50–60% и зависит от локализации онкологического процесса и метода лечения. По данным Y. Zeng и соавт., сексуальная дисфункция была выявлена у 62,2% пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы [37]. Наиболее частым нарушением сексуальной функции у больных раком эндометрия, тела матки и яичников является снижение либидо. Пациентки с раком вульвы, которые получали лучевую терапию, имели более выраженную сухость во влагалище и были менее сексуально активны [40]. Кроме того, выявлена статистически значимая положительная корреляция между паховой лимфаденэктомией и сексуальной дисфункцией у больных раком вульвы [41]. В исследовании N. Opijogu и соавт. показали, что частота сексуальной дисфункции у больных раком эндометрия I–IIIa стадий через 1–5 лет после проведенного хирургического лечения составляет 89% [42].

Лечение менопаузальных симптомов

Наиболее эффективным методом лечения менопаузальных симптомов средней и тяжелой степени является менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Но, как известно, препараты МГТ противопоказаны пациенткам с эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями в анамнезе, у которых проблема безопасности МГТ связана с увеличением вероятности прогрессирования или рецидива онкологического заболевания, а также риска венозных тромбозов, частота которых у онкологических больных повышается.

В качестве 1-й линии терапии менопаузальных расстройств у женщин с эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы используются негормональные фармакологические и нефармакологические методы коррекции [43].

Негормональные нефармакологические методы коррекции

В исследованиях Q. Zhang и соавт. было выявлено, что у больных раком яичников когнитивно-поведенческая терапия является безопасным и эффективным способом негормонального лечения с целью коррекции симптомов депрессии и усталости, улучшения настроения и сна [44].

Исследования показали статистически значимое снижение частоты приливов, улучшение сна и настроения на фоне проведения терапии гипнозом [45].

Систематический обзор и метаанализ 2018 г. позволили выявить, что иглоукалывание снижает частоту и тяжесть приливов, уменьшает уровень тревожности пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы, а также способствует у них улучшению когнитивных функций [39, 46, 47].

Исследования показывают, что более высокий индекс массы тела является фактором риска развития вазомоторных симптомов. По данным В. Саап и соавт., уменьшение массы тела на 10% и более от исходной достоверно снижает тяжесть и частоту приливов [48].

В качестве монотерапии йога и физические упражнения не могут быть рекомендованы для эффективного лечения вазомоторных симптомов [49]. Но, по данным ряда исследо-

вателей, физические упражнения и йога способствуют улучшению качества сна, настроения и повышению качества жизни [50, 51].

Из средств на растительной основе наиболее распространенными являются фитоэстрогены, к которым относятся лигнаны, пренилфлавоноиды, куместаны и изофлавоны. Основными изофлавонами являются генистеин, даидзеин, глицитеин, формонетин и биоханин А, которые содержатся в соевых и бобовых продуктах. В странах Азии продукты, содержащие сою, употребляются в больших количествах. По статистическим данным, частота приливов у женщин в Китае и Японии составляет в среднем 15%, в отличие от западных стран, где частота приливов достигает 87%. Лигнаны содержатся в семенах льна, кунжута и бобовых. Основными пренилфлавоноидами являются 6-пренилнارينгенин, 6-геранилнارينгенин, 8-пренилнارينгенин и изоксантогумол [52]. Источником пренилфлавоноидов является хмель, а источниками куместана – горох, фасоль пинто и лиму, ростки люцерны и клевера. По данным 43 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включающих 4364 женщины, не было получено убедительных доказательств, что добавки с фитоэстрогенами эффективно снижают частоту и тяжесть приливов и ночной потливости [53]. Кроме того, они могут взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами, в связи с чем вопросы безопасности применения фитоэстрогенов у пациенток с гормон-положительными онкологическими заболеваниями требуют дальнейшего изучения.

Очищенный экстракт цитоплазмы пыльцы растений (ОЭЦПР) показал свою клиническую эффективность при лечении вазомоторных симптомов и бессонницы. Возможный механизм действия ОЭЦПР основан на ингибировании обратного захвата серотонина [54]. В исследовании S. Goldstein и соавт. было продемонстрировано, что ОЭЦПР не ингибирует фермент CYP2D6 и, следовательно, не оказывают влияния на метаболизм тамоксифена [55].

Мнения ученых насчет эффективности и безопасности *Cimicifuga racemosa* с целью коррекции вазомоторных симптомов у онкологических пациентов расходятся. С одной стороны, были получены данные, свидетельствующие о снижении частоты приливов, но в то же время Кокрановский систематический обзор 16 рандомизированных клинических исследований с участием 2027 женщин с симптомами менопаузы не выявил существенных различий по частоте приливов между *Cimicifuga racemosa* и плацебо [56, 57]. Следует отметить, что исследования, включенные в данный обзор, были немногочисленными и включали различные субстанции цимицифуги.

Фармакологическая терапия вазомоторных симптомов

Наиболее эффективными негормональными методами коррекции вазомоторных симптомов являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), относящиеся к группе антидепрессантов. По данным зарубежных исследований у 25% пациентов с онкологическими заболеваниями имеются проявления аффективного спектра в форме депрессивной реакции, легкого и среднего депрессивного эпизода. Исследование тревоги и депрессии у больных раком органов репродуктивной системы выявило, что 39% женщин имели выраженную тревожную симптоматику, из них 24,4% – субклинически выраженную тревогу, а 14,6% – клинически выраженную тревогу [58].

По данным метаанализа, включающего 11 РКИ с участием 2069 женщин в постменопаузе, использование СИОЗС приводит к статистически значимому снижению частоты и тяжести приливов по сравнению с плацебо, обладая при этом благоприятным профилем безопасности [59]. На фоне терапии СИОЗС и СИОЗСН происходит снижение частоты и тяжести вазомоторных симптомов до 69% [60]. Прием антидепрессантов должен быть начат с самой низкой дозировки, после чего в течение 2 нед дозировка препарата увеличивается до стандартной. Прекращение использования антидепрессантов должно происходить аналогичным способом в

течение 2 нед [61]. Противопоказаниями к назначению данных препаратов являются нейролептический и серотониновый синдромы в анамнезе и одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы.

В настоящее время на территории РФ не зарегистрированы СИОЗС/СИОЗСН, имеющие показание к лечению климактерических симптомов, в связи с чем в клинической практике данные препараты могут быть назначены только врачом-психиатром.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Соль пароксетина 7,5 мг в день – единственный препарат, одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов. В двух РКИ, включающих 1184 женщины с менопаузальными симптомами, было обнаружено, что пароксетин в дозировке 7,5 мг значительно снижает частоту и тяжесть вазомоторных симптомов до 67% [62]. У онкологических пациентов пароксетин является безопасным и эффективным методом терапии приливов и ночной потливости и способствует улучшению качества сна [63]. Наиболее частыми побочными эффектами являются сухость во рту, тошнота и рвота [64].

Циталопрам уменьшает частоту вазомоторных симптомов до 55% и обладает хорошей переносимостью, не влияя на либидо [65]. Эсциталопрам способствует снижению частоты и тяжести приливов на 60%, улучшает настроение и сон, не влияя на либидо и является препаратом выбора у пациенток с гормонально-зависимыми онкологическими заболеваниями [61, 66]. Сертралин не имеет достаточного количества исследований у женщин с онкологическими заболеваниями, в связи с чем не может быть рекомендован для данной группы пациенток [28]. Флуоксетин способствовал снижению частоты приливов на 50%. Наиболее частыми побочными эффектами являются сухость во рту, тошнота и рвота [67].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Венлафаксин уменьшает частоту приливов до 61%, способствует улучшению сна и настроения. Наиболее частые побочные эффекты – тошнота, сухость во рту, головная боль, снижение либидо [68]. Использование венлафаксина в течение 8 нед для коррекции вазомоторных симптомов оказалось столь же эффективным, как и низкие дозы эстрадиола [69].

Десвенлафаксин снижает частоту и тяжесть приливов на 66,6 и 29% соответственно, не влияя на либидо. Побочные эффекты, такие как тошнота, головокружение и головная боль, обычно купируются через 1 нед после начала приема препарата [70].

Эффект СИОЗС и СИОЗСН наступает быстро, снижение вазомоторных симптомов наблюдается уже через 2 нед терапии. Среди СИОЗС и СИОЗСН наилучшие профили безопасности имеют пароксетин, циталопрам и эсциталопрам. Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота, астения, головокружение, ксеростомия, запоры и сексуальная дисфункция, кроме того, СИОЗСН могут способствовать увеличению артериального давления.

Стоит отметить, что некоторые СИОЗС и СИОЗСН ингибируют активность CYP2D6, фермента, преобразующего тамоксифен в его активный метаболит, эндоксифен. Пароксетин и флуоксетин являются самыми сильными ингибиторами CYP2D6, в то время как венлафаксин, десвенлафаксин, циталопрам и эсциталопрам оказывают меньшее воздействие. Влияет ли каким-либо образом взаимодействие СИОЗС или СИОЗСН с CYP2D6 на рецидивы или выживаемость при гормон-позитивных опухолях репродуктивной системы, является спорным вопросом, тем не менее это следует учитывать при выборе терапии для лечения приливов у таких пациенток. Если есть необходимость в применении СИОЗС или СИОЗСН, следует отдавать предпочтение средствам, которые меньше влияют на метаболизм тамоксифена, например эсциталопраму. СИОЗС не влияют на действие ингибиторов ароматазы и могут безопасно использоваться у женщин, получающих данные препараты [71].

Антиконвульсанты

Габапентин является противосудорожным препаратом, а также используется для лечения нейропатической боли. Механизм действия габапентина основан на блокировании высвобождения возбуждающих нейромедиаторов в головном мозге. Чаще всего приливы по ночам появляются в первые 4 ч после засыпания, в связи с чем габапентин рекомендуют принимать за 1 ч до сна. По данным S. Reddy и соавт., эффективность габапентина в дозировке 2400 мг/сут оказалась столь же эффективной, как и 0,625 мг конъюгированного эстрогена. Однако в этой дозе габапентин вызывал значительные побочные эффекты, включая головную боль, сонливость, головокружение и дезориентацию [72, 73]. На территории РФ данное лекарственное средство не имеет показаний для лечения климактерических симптомов, кроме того он является учетным, что делает невозможным назначение акушером-гинекологом или онкологом в повседневной клинической практике.

Негормональная терапия вульвовагинальной атрофии

Существует несколько вариантов негормональной терапии вульвовагинальной атрофии (ВВА). К ним относятся вагинальные увлажнители и смазки. Вагинальные увлажняющие средства выступают в качестве аналогов нормальных влагалищных выделений. Их эффект длится 2–3 дня, поэтому они должны использоваться регулярно.

По данным РКИ, проведенного в 2011 г., при использовании в течение 12 нед влагалищного геля на основе молочной кислоты, способствующего нормализации pH, были получены статистически и клинически значимое улучшение эпителия влагалища, увеличение индекса созревания влагалищного эпителия, снижение pH влагалища и диспареунии [74]. Гели, содержащие гиалуроновую кислоту, также показали свою эффективность для облегчения симптомов ВВА [75].

Смазочные материалы (лубриканты) могут быть на водной и силиконовой основе, содержать растительные и минеральные масла [76]. Лубриканты на масляной и силиконовой основе высыхают медленнее, чем на водной. В связи с этим к лубрикантам на водной основе зачастую добавляют гликоли (глицерин и пропиленгликоль), которые способствуют задержке жидкости, но в то же время повышают осмолярность, что может привести к возникновению микротрещин и боли. С целью минимизации повреждения эпителия рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения осмолярность лубрикантов должна быть не более 380 мОсм/кг, так как большая осмолярность приводит к раздражению слизистой оболочки влагалища [77, 78]. В качестве консервантов используются также парабены, которые, проявляя слабострогеновую активность, могут потенциально повышать риск рецидива онкологического заболевания [79]. В связи этим пациенткам, имеющим в анамнезе гормонально-зависимое онкологическое заболевание, рекомендуется в качестве вагинальных увлажнителей и смазок использовать средства с осмолярностью менее 380 мОсм/кг, без парабенов на силиконовой основе [80]. При легкой степени ВВА лечение следует начинать с вагинальных увлажнителей и смазок. В случаях тяжелой ВВА и при неэффективности негормональной терапии, а также с учетом всех рисков может быть рассмотрен вопрос о назначении низкодозированных локальных эстрогенов на короткий срок с последующим переходом на негормональную терапию.

Таким образом, выживаемость и продолжительность жизни у женщин с онкологическими заболеваниями, приводящими к выключению функции яичников, благодаря повышению качества оказываемого лечения неуклонно растут. В связи с этим таким пациенткам должен быть предложен целостный междисциплинарный и индивидуализированный подход к коррекции менопаузальных симптомов, направленный на улучшение качества жизни и, как результат, на повышение приверженности терапии онкологического заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения. Пак. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [Vsemirnaya organizatsiya zdoravookhraneniya. Pak. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (in Russian).]
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian).]
3. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2017; 67 (1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
4. Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В. Скрининг рака молочной железы: мировой опыт и перспективы. Рос. онкол. журн. 2015; 20 (1): 42–6. [Koliadina I.V., Poddubnaya I.V., Komov D.V. Skrinirng raka molochnoi zhelezy: mirovoi opyt i perspektivy. Ros. onkol. zhurn. 2015; 20 (1): 42–6 (in Russian).]
5. Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). Современная онкология. 2014; 16 (4): 10–20. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. Current treatment options for HER2-positive breast cancer (based on clinical studies). Journal of Modern Oncology. 2014; 16 (4): 10–20 (in Russian).]
6. Колядина И.В., Поддубная И.В., Van D.V.C.J.H. и др. Хирургическое лечение «раннего» рака молочной железы: что изменилось? Опыт международного сотрудничества. Сиб. онкол. журн. 2013; 2: 67–71. [Koliadina I.V., Poddubnaya I.V., Van D.V.C.J.H. et al. Khirurgicheskoe lechenie "rannego" raka molochnoi zhelezy: chto izmenilos? Opyt mezhdunarodnogo sotrudnichestva. Sib. onkol. zhurn. 2013; 2: 67–71 (in Russian).]
7. Хохлова С.В., Базаева И.Я. Оптимальная тактика адъювантного лечения больных раком тела матки. Фарматека. 2017; 8 (341): 29–35. [Khokhlova S.V., Bazaeva I.Ya. Optimal'naya taktika ad'ivantnogo lecheniya bol'nykh rakom tela matki. Farmateka. 2017; 8 (341): 29–35 (in Russian).]
8. Хохлова С.В. Новые возможности повышения результатов терапии рака шейки матки. Мед. оппонент. 2019; 1 (5): 18–25. [Khokhlova S.V. Novye vozmozhnosti povysheniya rezul'tatov terapii raka sheiki matki. Med. opponent. 2019; 1 (5): 18–25 (in Russian).]
9. Колядина И.В., Поддубная И.В., Трофимова О.П. и др. Прогностическое значение локального и системного лечения при раке молочной железы I стадии. Современная онкология. 2013; 15 (3): 33–40. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Trofimova O.P. et al. Prognostic value of local and systemic treatment for stage I breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2013; 15 (3): 33–40 (in Russian).]
10. Хохлова С.В. Место бевацизумаба в лечении больных раком яичников и раком шейки матки. Современная онкология. 2017; 19 (1): 34–41. [Khokhlova S.V. The place of bevacizumab in the treatment of patients with ovarian cancer and cervical cancer. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (1): 34–41 (in Russian).]
11. Хохлова С.В. Олапариб в поддерживающем режиме лечения больных раком яичников с платиночувствительным рецидивом. Современная онкология. 2017; 19 (3): 13–8. [Khokhlova S.V. Olaparib in a supportive treatment regimen for patients with ovarian cancer with platinum-sensitive relapse. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (3): 13–8 (in Russian).]
12. Колядина И.В., Поддубная И.В., Трофимова О.П. и др. Биология опухоли или адъювантная системная терапия что определяет риск развития рецидива при раке молочной железы I стадии. Современная онкология. 2014; 16 (4): 24–30. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Trofimova O.P. et al. Tumor biology or adjuvant systemic therapy that determines the risk of relapse in stage I breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2014; 16 (4): 24–30 (in Russian).]
13. Хохлова С.В. Выбор адъювантного лечения при раке эндометрия. Мед. оппонент. 2019; 1 (5): 44–51. [Khokhlova S.V. Vybor ad'ivantnogo lecheniya pri rake endometrii. Med. opponent. 2019; 1 (5): 44–51 (in Russian).]
14. Bernhard J, Luo W, Ribi K et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. Lancet Oncol 2015; 16 (7): 848–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00049-2
15. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview Group, Cuzick J, Ambrosio L, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 2007; 369: 1711–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60778-8
16. Sonigo C, Beau I, Binart N et al. The Impact of Chemotherapy on the Ovaries: Molecular Aspects and the Prevention of Ovarian Damage. Int J Mol Sci 2019; 20 (21): 5342. DOI: 10.3390/ijms20215342
17. Bedoschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. Future Oncol 2016; 12 (20): 2333–44. DOI: 10.2217/fon-2016-0176
18. So-Youn Kim, Geum Joon Cho, Davis JS. Consequences of chemotherapeutic agents on primordial follicles and future clinical applications. Obstet Gynecol Sci 2019; 62 (6): 382–90. DOI: 10.5468/ogs.2019.62.6.382
19. Han H-S, Ro J, Lee KS et al. Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimen for early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2009; 115 (2): 335–42. DOI: 10.1007/s10549-008-0071-9
20. Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. Breast 2007; 16 (Suppl. 2): S175–81. DOI: 10.1016/j.breast.2007.07.029
21. Schover LR. Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. J Clin Oncol 2008; 26 (5): 753–8. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1655
22. Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. N Engl J Med 2009; 360 (9): 902–11. DOI: 10.1056/NEJMr0801454
23. Tiong V, Rozita AM, Taib NA et al. Incidence of chemotherapy-induced ovarian failure in premenopausal women undergoing chemotherapy for breast cancer. World J Surg 2014; 38 (9): 2288–96. DOI: 10.1007/s00268-014-2542-y
24. Jae Jun Shin, Young Min Choi, Jong Kwan Jun et al. Amenorrhea and Menopause in Patients with Breast Cancer after Chemotherapy. J Breast Cancer 2019; 22 (4): 624–34. DOI: 10.4048/jbc.2019.22.e53
25. Vriens IJ, De Bie AJ, Aarts MJ et al. The correlation of age with chemotherapy-induced ovarian function failure in breast cancer patients. Oncotarget 2017; 8 (7): 11372–9. DOI: 10.18632/oncotarget.14532
26. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2014; 89 (1): 27–42. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.007
27. Di Cosimo S, Alimonti A, Ferretti G et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea depending on the timing of treatment by menstrual cycle phase in women with early breast cancer. Ann Oncol 2004; 15: 1065–71. DOI: 10.1093/annonc/mdh266
28. Pinkerton JV, Santen RJ. Managing vasomotor symptoms in women after cancer. Climacteric 2019. DOI: 10.1080/13697137.2019.1600501
29. Marino JL, Saunders CM, Emery LI et al. Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. Menopause 2014; 21: 267–74. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182976f46
30. Carter J, Stabile C, Gunn A, Sonoda Y. The physical consequences of gynecologic cancer surgery and their impact on sexual, emotional, and quality of life issues. J Sex Med 2013; 10 (Suppl. 1): 21–34. DOI: 10.1111/jsm.12002
31. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2012; 134 (2): 459–78. DOI: 10.1007/s10549-012-2114-5
32. Hershman DL, Shao T, Kushi LH et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011; 126 (2): 529–37. DOI: 10.1007/s10549-010-1132-4
33. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Climacteric 2012; 15: 105–14. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
34. Avis NE, Crawford SL, Greendale G et al. Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. JAMA Intern Med 2015; 175: 531–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8063
35. Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N et al. EVES Study investigators. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. Menopause 2019; 26: 485–91. DOI: 10.1097/GME.0000000000001260
36. Nunn D et al. The morbidity of surgery and adjuvant radiotherapy in the management of endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 2000; 10 (3): 233–8. DOI: 10.1046/j.1525-1438.2000.010003233.x
37. Zeng YC, Li Q, Li X, Loke AY. Chinese women's sexuality concerns after gynecologic cancer. Cancer Nurs 2012; 35 (4): 257–64. DOI: 10.1097/NCC.0b013e31822165e9
38. Sears CS, Robinson JW, Walker LM. A comprehensive review of sexual health concerns after cancer treatment and the biopsychosocial treatment options available to female patients. Eur J Cancer Care (Engl) 2018; 27 (2): e12738. DOI: 10.1111/ecc.12738
39. Yingchun Zeng, Cheng ASK, Ting Song et al. Effects of Acupuncture on Cancer-Related Cognitive Impairment in Chinese Gynecological Cancer Patients: A Pilot Cohort Study. Integr Cancer Ther 2018; 17 (3): 737–46. DOI: 10.1177/1534735418777109
40. Roberts K, Chong T, Hollands E et al. Screening for sexual health concerns in survivors of gynecological cancer. Support Care Cancer 2020; 28 (2): 599–605. DOI: 10.1007/s00520-019-04872-4
41. Forner DM, Dakhil R, Lampe B. Quality of life and sexual function after surgery in early stage vulvar cancer. Eur J Surg Oncol 2015; 41 (1): 40–5. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.10.050
42. Onujiogu N et al. Survivors of endometrial cancer: who is at risk for sexual dysfunction? Gynecol Oncol 2011; 123 (2): 356–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.07.035
43. Marsden J, Marsh M, Rigg A, British Menopause Society. British Menopause Society consensus statement on the management of estrogen deficiency symptoms, arthralgia and menopause diagnosis in women treated for early breast cancer. Post Reprod Health 2019; 25: 21–32. DOI: 10.1177/2053369118824920

44. Zhang Q, Li F, Zhang H et al. Effects of nurse-led home-based exercise & cognitive behavioral therapy on reducing cancer-related fatigue in patients with ovarian cancer during and after chemotherapy: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2018; 78: 52–60. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2017.08.010
45. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK et al. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2013; 20: 291–8. DOI: 10.1097/GME.0b013e31826ce3ed
46. Wang XP, Zhang DJ, Wei XD et al. Acupuncture for the relief of hot flashes in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *J Can Res Ther* 2018; 14: 600–8. DOI: 10.4103/0973-1482.183174
47. Liu W, Qdaisat A, Lopez G et al. Acupuncture for Hot Flashes in Cancer Patients: Clinical Characteristics and Traditional Chinese Medicine Diagnosis as Predictors of Treatment Response. *Integr Cancer Ther* 2019; 18: 1534735419848494. DOI: 10.1177/1534735419848494
48. Caan BJ, Emond JA, Su H et al. Effect of postdiagnosis weight change on hot flash status among early-stage breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1492–7. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.8597
49. Lee MS, Kim JI, Ha JY et al. Yoga for menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause* 2009; 16: 602–8. DOI: 10.1097/gme.0b013e31818ffe39
50. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A et al. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): CD006108. DOI: 10.1002/14651858.CD006108.pub4
51. Newton KM, Reed SD, Guthrie KA et al. Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 2014; 21: 339–46. DOI: 10.1097/GME.0b013e31829e4baa
52. Lampe JW. Isoflavonoid and lignan phytoestrogens as dietary biomarkers. *J Nutr* 2003; 133 (Suppl. 3): 956S–964S. DOI: 10.1093/jn/133.3.956S
53. Lethavy A, Marjoribanks J, Kronenberg F et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12. DOI: 10.1002/14651858.CD001395.pub4
54. Winther K, Rein E, Hedman C. Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. *Climacteric* 2005; 8 (2): 162–70. DOI: 10.1080/13697130500117987
55. Goldstein SR, Espiè M, Druckmann R. Does purified Swedish pollen extract, a nonhormonal treatment for vasomotor symptoms, inhibit the CYP2D6 enzyme system? *Menopause* 2015; 22: 1212–4. DOI: 10.1097/GME.0000000000000535
56. Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springer Plus* 2015; 4: 65. DOI: 10.1186/s40064-015-0808-y
57. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007244. DOI: 10.1002/14651858.CD007244.pub2
58. Беляев А.М. и др. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство. Издание 2-е, доп. Под ред. А.М. Беляева, В.А. Чулковой, Т.Ю. Семглазовой, М.В. Рогачева. СПб.: АНО «Вопросы онкологии», 2018. [Belyaev A.M. et al. *Oncopsychology for oncologists and medical psychologists. Leadership*. 2nd edition, add. Ed. A.M. Belyaev, V.A. Chulkova, T.Yu. Semiglavova, M.V. Rogachev. Saint Petersburg: ANO "Voprosy onkologii", 2018 (in Russian).]
59. Shams T, Firwana B, Habib F et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med* 2013; 29 (1): 204–13. DOI: 10.1007/s11606-013-2535-9
60. The North American Menopause Society. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015; 22: 1155–74. DOI: 10.1097/GME.0000000000000546
61. Handley AP, Williams M. The efficacy and tolerability of SSRI/SNRIs in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract* 2015; 27 (1): 54–61. DOI: 10.1002/2327-6924.12137
62. Capriglione S, Plotti F, Montera R et al. Role of paroxetine in the management of hot flashes in gynecological cancer survivors: Results of the first randomized single-center controlled trial. *Gynecol Oncol* 2016; 143: 584–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.10.006
63. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM et al. Low-dose paroxetine 7.5mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. *Menopause* 2013; 20: 1027–35. DOI: 10.1097/GME.0000000000000210
64. Stearns V, Slack R, Greep N et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *JCO* 2005; 23: 6919–30. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.081
65. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA et al. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3278–83. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.6379
66. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 267–74. DOI: 10.1001/jama.2010.2016
67. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20 (6): 1578–83. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.6.1578>
68. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03403-6
69. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1058–66. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.1891
70. Leon-Ferre RA et al. Management of hot flashes in women with breast cancer receiving ovarian function suppression. *Cancer Treat Rev* 2017; 52: 82–90. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.11.012
71. Johnson MD, Zuo H, Lee K-H et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 151–9. DOI: 10.1023/B:BREA.0000025406.31193.e8
72. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 41–8. DOI: 10.1097/01.AOG.0000222383.43913.ed
73. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 941–50. DOI: 10.1177/0091270009352087
74. Lee YK, Chung HH, Kim JW et al. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 922–7. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318218790
75. Jokar A, Davari T, Asadi N et al. Comparison of the hyaluronic acid vaginal cream and conjugated estrogen used in treatment of vaginal atrophy of menopause women: A randomized controlled clinical trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery* 2016; 4 (1): 69–78.
76. Lester J, Pahouja G, Andersen B et al. Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: A difficult survivorship issue. *J Pers Med* 2015; 5: 50–66. DOI: 10.3390/jpm5020050
77. WHO. Use and procurement of additional lubricants for male and female condoms: WHO/UNFPA/FHI360 – advisory note. 2012.
78. Hickey M, Marino J, Braat S, Wong S. A randomized, double-blind, crossover trial comparing a silicone- versus water-based lubricant for sexual discomfort after breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158: 79–90. DOI: 10.1007/s10549-016-3865-1
79. Marino J, McNamara H, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer: an evidence-based approach for primary care. *Med J Aust* 2018; 208: 127–32. DOI: 10.5694/mja17.00693
80. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturiser composition? *Climacteric* 2016; 19: 151–61. DOI: 10.3109/13697137.2015.1124259

Информация об авторах / Information about the authors

Шабалова Ольга Валерьевна – аспирант отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: olga.shabalova93@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5957-4584

Юренина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2864-066X

Хохлова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, зав. онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s_hohlova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-4121-7228

Гарданова Жанна Робертовна – д-р мед. наук, проф., ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», зав. каф. психотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: zanna7777@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9796-0846

Ермакова Елена Ивановна – канд. мед. наук, отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ermakova.health@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6629-051X

Olga V. Shabalova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: olga.shabalova93@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5957-4584

Svetlana V. Yureneva – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2864-066X

Svetlana V. Khokhlova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s_hohlova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-4121-7228

Zhanna R. Gardanova – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: zanna7777@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9796-0846

Elena I. Ermakova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ermakova.health@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6629-051X

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020

Ленватиниб в I линии терапии пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой промежуточной стадии, за рамками критериев «до 7», и функцией печени класса A по шкале Чайлда–Пью: исследование проверки концепции

Масатоши Кудо^{✉1*}, Кадзуоми Уэсима^{1*}, Стефан Чан², Томохиро Минами¹, Хирокадзу Чишина¹, Томоко Аоки¹, Масахиро Такита¹, Сатору Хагивара¹, Ясунори Минами¹, Хироши Ида¹, Мамору Такенака¹, Тошихару Сакураи¹, Томохиро Ватанабе¹, Масахиро Морита³, Чикара Огава³, Йошиюки Вада⁴, Масафуми Икеда⁵, Хироши Исии^{6,7}, Намики Идзуми⁸, Наоши Нисида¹

¹Университет Киндай, Осака-Саяма 589-8511, Япония;

²Онкологический центр им. сэра Ю.К. Пао, Китайский университет Гонконга, Гонконг 111-1111, Китай;

³Больница Красного Креста в Такамацу, Такамацу 760-0017, Япония;

⁴Национальная больничная организация медицинского центра на Кюсю, Фукуока 810-8563, Япония;

⁵Национальный онкологический центр больницы Восток, Касива-ши 277-8577, Япония;

⁶Больница Института рака Японского фонда исследований рака, Ариаке 135-8550, Япония;

⁷Центр клинических исследований, Онкологический центр в Тиба, Тиба 260-8717, Япония;

⁸Больница Красного Креста в Мусасино, Мусасино 180-8610, Япония

✉ m-kudo@med.kindai.ac.jp

Аннотация

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) хоть и является стандартом лечения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) промежуточной стадии, но это в значительной степени гетерогенное заболевание и включает подгруппу пациентов, у которых ТАХЭ неэффективна. Стратегия лечения данной подгруппы пациентов в настоящее время остается нерешенной проблемой клинической практики. Нами проведено исследование для проверки концепции (proof-of-concept) о том, что ленватиниб может быть более предпочтительным вариантом лечения по сравнению с ТАХЭ в качестве терапии 1-й линии у пациентов с ГЦК промежуточной стадии с крупными или многоузловыми опухолями, превышающими критерии «до 7». В данное исследование для проверки концепции ретроспективно были включены 642 пациента с ГЦК, получавших в качестве терапии 1-й линии ленватиниб или классическую ТАХЭ (кТАХЭ) в период с января 2006 по декабрь 2018 г. Из них для исследования отобраны 176 пациентов, которые получали начальную терапию ленватинибом или кТАХЭ и соответствовали критериям отбора (неоперабельность, несоответствие критериям «до 7», отсутствие предшествующей ТАХЭ/системной терапии, отсутствие сосудистой инвазии, отсутствие внепеченочного распространения опухоли и функция печени по шкале Чайлда–Пью А). Для корректировки демографических характеристик пациентов проведена псевдорандомизация (propensity score matching). После сопоставления характеристик изучаемых групп сравнивали исходы у 30 пациентов, получавших лечение ленватинибом проспективно (14 – в клинических исследованиях, 1 – в программе раннего доступа и 15 – в реальных условиях), и 60 пациентов, получавших кТАХЭ в качестве терапии 1-й линии. К концу лечения показатель альбумин-билирубин (ALBI) изменился по сравнению с исходным уровнем с -2,61 до -2,61 у 30 пациентов в группе ленватиниба ($p=0,254$) и с -2,66 до -2,09 в группе кТАХЭ ($p<0,01$) соответственно. Группа ленватиниба показала значительно более высокую частоту объективного ответа (73,3% vs 33,3%; $p<0,001$) и значительно более продолжительную медиану выживаемости без прогрессирования, чем группа кТАХЭ (16,0 мес vs 3,0 мес; $p<0,001$). Общая выживаемость была значительно выше в группе ленватиниба в сравнении с группой кТАХЭ (37,9 мес vs 21,3 мес, отношение рисков 0,48; $p<0,01$). У пациентов с крупными очагами или многоузловой формой ГЦК промежуточной стадии, несоответствие критериям «до 7» и функцией печени по шкале Чайлда–Пью А, которые обычно не получают эффекта от ТАХЭ, лечение ленватинибом приводило к более благоприятным исходам, чем ТАХЭ.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, ленватиниб, трансартериальная химиоэмболизация, промежуточная стадия, критерии «до 7».

*Эти авторы внесли равноценный вклад в написание данной статьи.

*These authors equally contributed to this manuscript.

© Russian translation, 2020. MDPI

Reprinted from Cancers 2019, 11, 1084; doi:10.3390/cancers11081084. Kudo et al.: Lenvatinib as an Initial Treatment in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child–Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study. Copyright (2020).

© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Перевод статьи выполнен ООО «Объединенная редакция» при финансовой поддержке компании «Эйсай».

Первоначально статья опубликована: Cancers 2019; 11: 1084.

Original Article

Lenvatinib as an initial treatment in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria and Child–Pugh a liver function: a proof-of-concept study

Masatoshi Kudo^{✉1*}, Kazuomi Ueshima^{1*}, Stephan Chan², Tomohiro Minami¹, Hirokazu Chishina¹, Tomoko Aoki¹, Masahiro Takita¹, Satoru Hagiwara¹, Yasunori Minami¹, Hiroshi Ida¹, Mamoru Takenaka¹, Toshiharu Sakurai¹, Tomohiro Watanabe¹, Masahiro Morita³, Chikara Ogawa³, Yoshiyuki Wada⁴, Masafumi Ikeda⁵, Hiroshi Ishii^{6,7}, Namiki Izumi⁸, Naoshi Nishida¹

¹Kindai University Faculty of Medicine, Osaka-Sayama 589-8511, Japan;

²Sir YK Pao Centre for Cancer, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong 111-1111, China;

³Takamatsu Red Cross Hospital, Takamatsu 760-0017, Japan;

⁴National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka 810-8563, Japan;

⁵National Cancer Center Hospital East, Kashiwa-shi 277-8577, Japan;

⁶Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research, Ariake 135-8550, Japan;

⁷Clinical Research Center, Chiba Cancer Center, Chiba 260-8717, Japan;

⁸Musashino Red Cross Hospital, Musashino 180-8610, Japan

✉m-kudo@med.kindai.ac.jp

Abstract

Although transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is the standard of care for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC), this is a largely heterogeneous disease that includes a subgroup of patients who do not benefit from TACE. The treatment strategy for this subgroup of patients currently remains an unmet need in clinical practice. Here, we performed a proof-of-concept study that lenvatinib may be a more favorable treatment option over TACE as an initial treatment in intermediate-stage HCC patients with large or multinodular tumors exceeding the up-to-seven criteria. This proof-of-concept study included 642 consecutive patients with HCC initially treated with lenvatinib or conventional TACE (cTACE) between January 2006 and December 2018. Of these patients, 176 who received lenvatinib or cTACE as an initial treatment and met the eligibility criteria (unresectable, beyond the up-to-seven criteria, no prior TACE/systemic therapy, no vascular invasion, no extrahepatic spread and Child–Pugh A liver function) were selected for the study. Propensity score matching was used to adjust for patient demographics. After propensity-score matching, the outcome of 30 patients prospectively treated with lenvatinib (14 in clinical trials, one in an early access program and 15 in real world settings) and 60 patients treated with cTACE as the initial treatment was compared. The change of albumin-bilirubin (ALBI) score from baseline to the end of treatment were -2.61 to -2.61 for 30 patients in the lenvatinib group ($p=0.254$) and -2.66 to -2.09 in the cTACE group ($p<0.01$), respectively. The lenvatinib group showed a significantly higher objective response rate (73.3% vs. 33.3%; $p<0.001$) and significantly longer median progression-free survival than the cTACE group (16.0 vs. 3.0 months; $p<0.001$). Overall survival was significantly longer in the lenvatinib group than in the cTACE group (37.9 vs. 21.3 months, hazard ratio 0.48; $p<0.01$). In patients with large or multinodular intermediate-stage HCC exceeding the up-to-seven criteria with Child–Pugh A liver function, who usually do not benefit from TACE, lenvatinib provides a more favorable outcome than TACE.

Key words: hepatocellular carcinoma, lenvatinib, transcatheter arterial chemoembolization, intermediate stage, up-to-seven criteria.

For citation: Kudo M, Ueshima K, Chan S et al. Lenvatinib as an Initial Treatment in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child–Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study. *Cancers* 2019; 11: 1084. DOI: 10.3390/cancers11081084

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является третьей по частоте глобальной причиной смерти от рака и актуальной проблемой здравоохранения [1–3]. Согласно последним статистическим данным, в 2018 г. от ГЦК в мире умерли 781 631 человек [4]. Наиболее широко во всем мире используется алгоритм лечения ГЦК, базирующийся на Барселонской (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer) системе стадирования [5]. Пациентам с ГЦК промежуточной стадии (стадия В по BCLC) в качестве стандарта лечения рекомендуется проводить трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ). Однако ГЦК стадии В по BCLC является гетерогенным заболеванием с точки зрения уровня опухолевой нагрузки и состояния функции печени, в связи с чем не у всех пациентов с ГЦК промежуточной стадии ТАХЭ приводит к улучшению [6, 7]. С целью преодоления гетерогенности предпринято несколько попыток разделить промежуточную стадию ГЦК на подстадии для того, чтобы выработать стратегию лечения для каждой подстадии. Критерии Кинки – одна из

таких подклассификаций – разделяет ГЦК стадии В по BCLC на подстадии В1, В2 и В3 в соответствии с классификацией Чайлда–Пью (5–7 или 8–9 баллов) в сочетании с «превышающими Миланские» критериями и «в пределах» и «превышающими» критериями «до 7» [8, 9]. ТАХЭ неэффективна при ГЦК подстадии В2 (превышающими критерии «до 7»), а также нарушает функциональные резервы печени [10], что приводит к плохому прогнозу. Таким образом, установлено, что ТАХЭ не подходит для лечения пациентов с ГЦК подстадии В2 [9]. Стратегия лечения этой подгруппы пациентов по-прежнему остается наиболее сложной проблемой клинической практики во всем мире.

Ленватиниб – новый таргетный препарат для молекулярной терапии, который с недавнего времени стали использовать в 1-й линии терапии при неоперабельной ГЦК в Японии, США, Евросоюзе и Азии. Ленватиниб является мультикиназным ингибитором, направленным на рецепторы факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) 1–3, рецепторы факторов роста фибробластов (FGF) 1–4, α -рецепторы

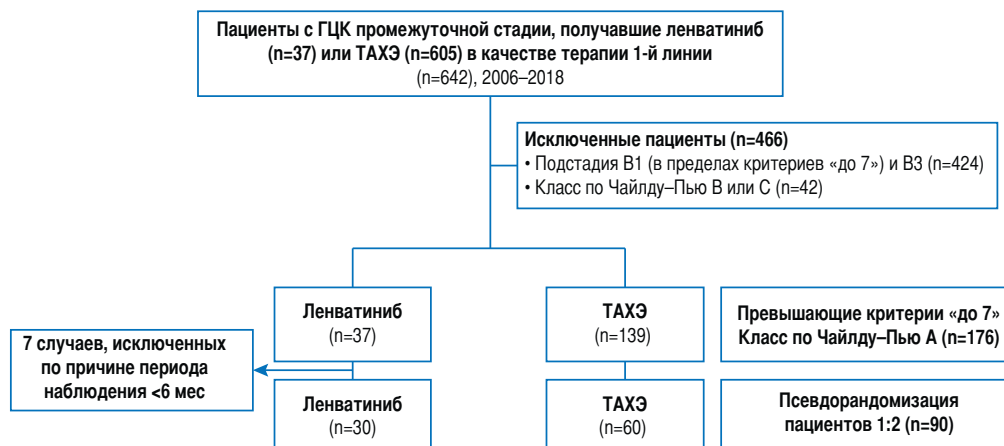
Таблица 1. Характеристики заболевания пациентов на момент включения в исследование до и после псевдорандомизации
Table 1. Patient disease characteristics at the time of study entry before and after propensity score matching

Характеристики	До псевдорандомизации			После псевдорандомизации		
	ленватиниб (n=37)	TAXЭ (n=139)	p	ленватиниб (n=30)	TAXЭ (n=60)	p
Возраст, средний	68,6	71,9	0,173	68,2	72,4	0,272
Пол мужской	30 (81,1%)	106 (76,3%)	0,661	24 (80,0%)	42 (70,0%)	0,449
HCV-позитивность	15 (40,5%)	84 (60,4%)	0,040	12 (40,0%)	29 (48,3%)	0,506
HBV-позитивность	8 (21,6%)	12 (8,6%)	0,039	7 (23,3%)	10 (16,7%)	0,430
Злоупотребление алкоголем	6 (16,2%)	27 (19,4%)	0,814	3 (10,0%)	10 (16,7%)	0,532
Размер внутривенного очага, >30 мм	26 (70,3%)	81 (58,3%)	0,255	20 (66,7%)	39 (65,0%)	1,000
Количество внутривенных очагов, >5	17 (45,9%)	70 (50,4%)	0,713	14 (46,7%)	35 (45,0%)	0,371
ВГР-позитивный	0 (0%)	0 (0%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	1,000
МИВВ-позитивный	0 (0%)	0 (0%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Класс по Чайлду–Пью 5А	25 (67,6%)	91 (65,5%)	0,848	20 (66,7%)	37 (61,7%)	0,817
Класс по Чайлду–Пью 6А	12 (32,4%)	48 (34,5%)	0,848	10 (33,3%)	23 (38,3%)	0,817
Класс по Чайлду–Пью ≥7	0 (0%)	0 (0%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	1,000
ALBI 1	22 (59,5%)	66 (47,5%)	0,267	19 (63,3%)	37 (61,7%)	0,880
Альбумин, медиана, г/дл	4,0	3,8	0,092	4,0	3,9	0,881
Общий билирубин, медиана, мг/дл	0,7	0,7	0,098	0,7	0,7	0,293
Исходный АФП ≥200 нг/мл	18 (48,6%)	97 (69,8%)	0,020	15 (50,0%)	28 (46,7%)	0,825
Исходный АФП, медиана, нг/мл	101	28	0,049	103	107	0,355

Примечание. HCV – вирус гепатита С, HBV – вирус гепатита В, ВГР – внепеченочное распространение, МИВВ – макроскопическая инвазия воротной вены.

Рис. 1. Пациенты, включенные в исследование. Всего 642 пациента получали ленватиниб или TAXЭ в качестве терапии 1-й линии при ГЦК промежуточной стадии в период с 2006 по 2018 г. Из них 37 пациентов, получавших ленватиниб, и 139 пациентов, получавших TAXЭ, соответствовали критериям включения в данное исследование, а именно пациенты с функцией печени класса А по шкале Чайлда–Пью и опухолевой нагрузкой, превышающей критерии «до 7». После проведения псевдорандомизации эффективность сравнивалась между 30 пациентами, получавшими ленватиниб, и 60 пациентами, получавшими TAXЭ. TAXЭ-трансартериальная химиоэмболизация.

Fig. 1. Patients enrolled in this study. A total of 642 patients received lenvatinib or TACE as an initial treatment for intermediate stage HCC between 2006 and 2018. Of them, 37 lenvatinib-treated patients and 139 TACE-treated patients met the eligibility criteria of this study, which is patients with Child–Pugh A liver function and tumor burden of beyond up-to-seven criteria. After propensity score matching, efficacy was compared between 30 lenvatinib-treated patients and 60 TACE-treated patients.



тромбоцитарного фактора роста (PDGF) RET (rearranged during transfection) и KIT [11–14]. В исследовании REFLECT ленватиниб продемонстрировал не меньшую эффективность (noninferiority) в отношении улучшения общей выживаемости (ОВ) по сравнению с сорафенибом (первичная конечная точка), а также статистически и клинически значимое улучшение вторичных конечных точек – выживаемости без прогрессирования (ВБП), времени до прогрессирования и частоты объективного ответа (ЧОО) [15] при неоперабельной ГЦК.

У пациентов с ГЦК промежуточной стадии при неэффективности TAXЭ в анамнезе ленватиниб показал достоверную и клинически значимую противоопухолевую активность, что проявлялось в уменьшении размеров опухоли и улучшении динамики по компьютерной томографии у большей части пациентов (ЧОО 61,3%) [9, 16–18]. Кроме того, системная терапия имеет преимущество перед TAXЭ, поскольку не нарушает функцию печени во время лечения [19–21]. На основании этих доказательств сформулиро-

вана гипотеза, что использование ленватиниба в 1-й линии терапии у пациентов с ГЦК промежуточной стадии, превышающих критерии «до 7» (т.е. ГЦК подстадии В2), которые не являются подходящими кандидатами для проведения TAXЭ и составляют подгруппу пациентов, склонных к развитию рефрактерности к TAXЭ [22], может приводить к лучшим исходам, чем TAXЭ. До настоящего времени не опубликовано работ об эффективности ленватиниба в качестве терапии 1-й линии у пациентов с ГЦК промежуточной стадии без предшествующей TAXЭ, поскольку это не рекомендовано такими авторитетными руководствами, как рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [5], Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) [23], Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) [24] или Японского общества гепатологии (JSH) [25].

Цель исследования – получить доказательства концепции о том, что использование ленватиниба в качестве терапии 1-й линии обеспечивает лучшую ОВ по сравнению с класси-

ческой ТАХЭ (кТАХЭ) у пациентов с большим размером или биллобарной мультифокальной ГЦК промежуточной стадии по BCLC, превышающих критерии «до 7» (т.е. подстадии B2). Эта гипотеза/концепция сформулирована на основании того факта, что леватиниб показал высокую частоту объективного ответа (40,2%) с сохранением функции печени при лечении ГЦК с высокой опухолевой нагрузкой [15].

Методы Пациенты

Лечение леватинибом в качестве 1-й линии терапии начато у 37 пациентов с ГЦК промежуточной стадии, превышающих критерии «до 7» и функцией печени А по шкале Чайлда–Пью, в период между январем 2006 и декабрем 2018 г. в нескольких центрах, включая больницу Университета Киндай, больницу Красного Креста в Такамацу, Медицинский центр Национальной больницы организации на Кюсю, Национальный онкологический центр больницы Восток, больницу Института рака Японского фонда исследований рака, Онкологический центр в Тиба и больницу Красного Креста в Мусасино. Изучены истории болезни 605 ретроспективных пациентов, которым проведена кТАХЭ в течение того же периода (2006–2018 гг.), и клинические данные, полученные в начале, в ходе и конце лечения с применением кТАХЭ, сравнивались с леватинибом.

Назначение леватиниба проводилось проспективно, поскольку это не является стандартом лечения в терапии 1-й линии у пациентов с ГЦК промежуточной стадии и не рекомендовано ни одним руководством по клинической практике. Критерии включения для обоих методов лечения следующие:

- 1) неоперабельная ГЦК, подтвержденная гистологически или цитологически или подтвержденная радиологически на основании критериев AASLD;
- 2) опухолевая нагрузка, превышающая критерии «до 7»;
- 3) функция печени класса А по Чайлду–Пью;
- 4) показатель общего состояния 0 по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

Пациентов не включали в исследование, если они имели:

- 1) функцию печени класса В или С по шкале Чайлда–Пью;
- 2) макроскопически определяемую сосудистую инвазию и/или распространение опухоли за пределы печени;
- 3) применение ТАХЭ для лечения ГЦК подстадии B2 в анамнезе;
- 4) применение любой системной терапии в анамнезе.

Всего 466 пациентов исключены из исследования, поскольку они не соответствовали критериям отбора. Среди 176 пациентов 37, получавших леватиниб, и 139, получавших ТАХЭ, включены в исследование (табл. 1; рис. 1). Семь пациентов, получавших леватиниб, которые находились под наблюдением менее 6 мес, исключены из анализа данных (псевдорандомизация). После псевдорандомизации исходы эффективности и изменения функции печени сравнивались между 30 пациентами, получавшими леватиниб, и 60 пациентами, получавшими ТАХЭ.

Из 30 пациентов, лечившихся леватинибом, 15 получали препарат в проспективных клинических исследованиях, затем после прекращения сбора данных – коммерчески доступный леватиниб (1 пациент в исследовании леватиниба II фазы [26], начатого в 2006 г., 13 пациентов в исследовании III фазы REFLECT [15]), 1 пациент лечился по программе раннего доступа, и 15 пациентов лечились проспективно коммерчески доступным леватинибом. Медиана периода наблюдения составила 23 мес. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации. Протокол одобрил этический комитет медицинского факультета Университета Киндай (номер протокола 27-136).

Протокол лечения

Леватиниб (Lenvima®; Eisai Co., Ltd., Токио, Япония) назначали перорально пациентам с неоперабельной ГЦК. Дозу препарата определяли в зависимости от массы тела: пациенты, весившие <60 кг, получали 8 мг леватиниба один раз в сутки, тогда как пациенты с массой тела 60 кг первоначально получали 12 мг леватиниба один раз в сутки. В со-

ответствии с рекомендациями по применению леватиниба у пациентов, у которых развились тяжелые нежелательные явления (НЯ) 3-й степени или любые НЯ, связанные с приемом препарата, 2-й степени, дозу препарата снижали или препарат отменяли. НЯ оценивались в соответствии с критериями общей терминологии для НЯ Национального института рака, версия 4.03 [27]. Это продолжалось до исчезновения симптомов, как указано в инструкции по применению препарата. После прогрессирования заболевания на фоне приема леватиниба рассматривали назначение 2-й линии терапии, включая ТАХЭ, внутриартериальную химиотерапию через печеночную артерию (HAIC) [28], сорafenиб, регорафениб или исследуемые препараты.

ТАХЭ выполняли следующим образом: доступ к правой бедренной артерии производили с помощью иглы Сельдингера №18, после чего устанавливали интродьюсер 4-Fr. Брюшную артерию катетеризовали избирательно с использованием катетера 4-Fr. Микрокатетер 1,9-Fr (Shirabe®; Pionex, Йокогама, Япония) вводили коаксиально через катетер в общую или собственную печеночную артерию. Для оценки питающих сосудов целевых очагов ГЦК выполнялась цифровая субтракционная ангиография. Кончик катетера вводили избирательно в питающие сегментарные или субсегментарные артерии под контролем избирательной ангиографии печени и/или навигационной визуализации в режиме реального времени, когда это возможно. Химиоэмболизацию проводили с использованием 60–120 мг мироплатина (Miripla®; Sumitomo Dainippon Pharma, Осака, Япония), 20–50 мг эпурибидина (Epirubicin®; Nippon Kayaku, Токио, Япония) или 50–100 мг цисплатина (Iacall®; Nippon Kayaku, Токио, Япония), в комбинации с йодированным маслом (Lipiodol® Ultra-Fluid; Guerbet, Париж, Франция) с последующей инъекцией частиц желатиновой губки (Gel-part®; Nippon Kayaku или Gelfoam®; Upjohn, Каламазу, Мичиган, США). Объем инъекции эмульсии определялся исходя из объема опухоли (<8 мл). ТАХЭ гранулами с лекарственным покрытием или ТАХЭ с баллонной окклюзией в этом исследовании не проводилась. В случае развития рефрактерности ТАХЭ рассматривали лечение 2-й линии, включая HAIC, сорafenиб, регорафениб или исследуемые препараты. Мы приняли критерии рефрактерности ТАХЭ, разработанные Японским обществом гепатологов, которые определяют рефрактерность ТАХЭ как отсутствие объективного эффекта или появление множества новых очагов после двух последовательных процедур ТАХЭ, при оценке ответа с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии через 1–3 мес, даже после смены химиотерапевтических агентов и/или повторном исследовании питающей артерии в соответствии с рекомендациями JSH [29].

Сопоставление характеристик сравниваемых групп (псевдорандомизация)

Сопоставление проводили с помощью модели логистической регрессии для следующих 10 характеристик: пол, возраст, позитивный статус по антигену вируса гепатита В (HBsAg), позитивный статус по антителам к вирусу гепатита С, уровень общего билирубина, уровень сывороточного альбумина, размер внутрипеченочных очагов (>30 мм), количество внутрипеченочных очагов (>5), уровень α -фетопротина (АФП) и соотношение альбумин-билирубин (ALBI). Для создания сопоставимых сравниваемых групп, получавших леватиниб или кТАХЭ (соответствие 1:2), использован алгоритм сопоставления соседних данных [30].

Оценка ответа на лечение

Ответ на лечение в обеих группах оценивали с помощью динамической компьютерной томографии в соответствии с модифицированными критериями оценки ответа солидных опухолей (mRECIST) через каждые 6 нед [31].

Анализ эффективности

ОВ, изменение показателя ALBI каждый месяц и в конце лечения между группами, ВБП, ЧОО, частоту клинического улучшения (ЧКУ) и частоту контроля заболевания (ЧКЗ)

Рис. 2. Динамика показателя ALBI в группах, получавших лenvатиниб и TAXЭ. Показатель ALBI значительно ухудшился к концу лечения (-2,09) по сравнению с исходным уровнем (-2,66) в группе, получавшей TAXЭ ($p<0,01$). В противоположность этому в группе, получавшей лenvатиниб, показатель ALBI сохранялся на исходном уровне (-2,61) и в конце лечения (-2,61).

Fig. 2. Albumin-bilirubin (ALBI) score over time in lenvatinib and TACE treated groups. ALBI score was significantly worsened at the end of treatment (-2.09) as compared with that at the baseline (-2.66) in the TACE treated group ($p<0.01$). In contrast, ALBI score was maintained at the baseline (-2.61) and at the end of treatment (-2.61) in the lenvatinib-treated group.

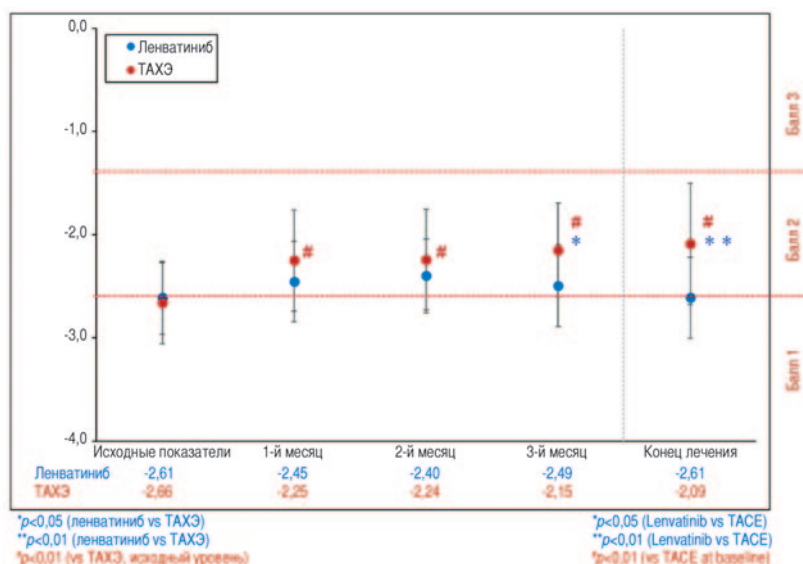


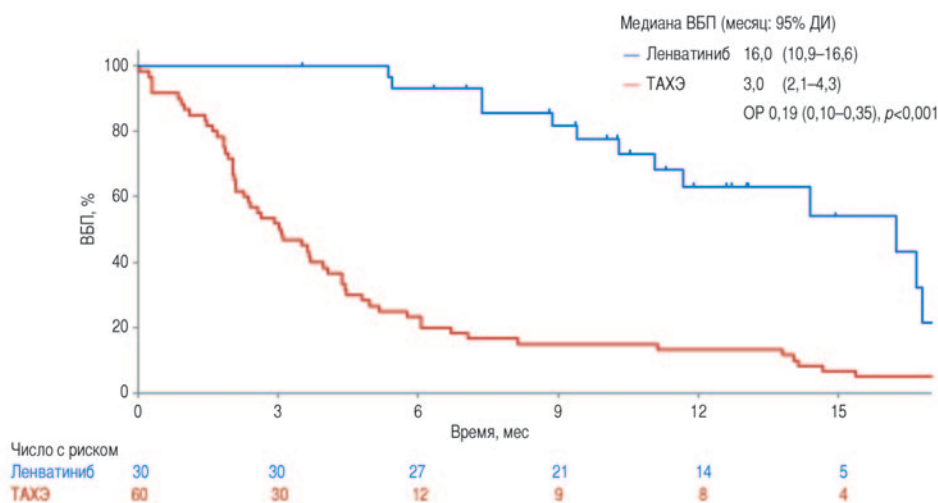
Таблица 2. Частота объективного ответа (псевдорандомизация)
Table 2. Objective response rate (propensity score matching)

Категория ответа	Лenvатиниб (n=30)	TAXЭ (n=60)	Значение p, ОШ (95% ДИ)
ЧОО	22 (73,3%)	20 (33,3%)	$p<0,001$, 5,39 (1,90–16,67) $p<0,001$, 48,1 (7,01–2073,85)
ЧКУ (ПО+ЧО+ СЗ≥24 нед)	29 (96,7%)	22 (36,7%)	
ЧКЗ	30 (100%)	32 (53,3%)	
ПО	2	4	
ЧО	20	16	
СЗ	8	12	
Продолжительность стабилизации заболевания (СЗ≥24 нед)	7	2	
ПЗ	0	26	
NE	0	2	

Примечание. СЗ – стабильное заболевание, ПЗ – прогрессирующее заболевание, NE – оценка отсутствует.

Рис. 3. ВБП в обеих группах пациентов с функцией печени класса А по шкале Чайлда-Пью после псевдорандомизации. ВБП в группе, получавшей лenvатиниб, значительно лучше, чем в группе, получавшей TAXЭ (16,0 мес vs 3,0 мес, ОР 0,19; $p<0,001$).

Fig. 3. Progression free survival (PFS) in both groups with Child-Pugh A liver function after propensity score matching. PFS in the lenvatinib-treated group was significantly better than that in the TACE-treated group (16.0 months vs. 3.0 months; hazard ratio 0.19; $p<0.001$).



оценивали в когортах сравнения. Под ОВ понимали период времени от начала приема лenvатиниба или первичной кTAXЭ до наступления смерти от любой причины. У выживших пациентов датой цензурирования считали дату последнего наблюдения. Показатель ALBI в обеих группах сравнивался через каждый месяц от начала до конца лечения.

Под ВБП понимали период от введения лenvатиниба или первичной кTAXЭ до времени радиологического прогрессирования по mRECIST или смерти от любой причины. У пациентов без прогрессирования или смерти дата цензурирования определялась как дата последней радиологической оценки.

ЧОО, ЧКУ и ЧКЗ у пациентов, получавших лenvатиниб и кTAXЭ, также оценивались с помощью mRECIST.

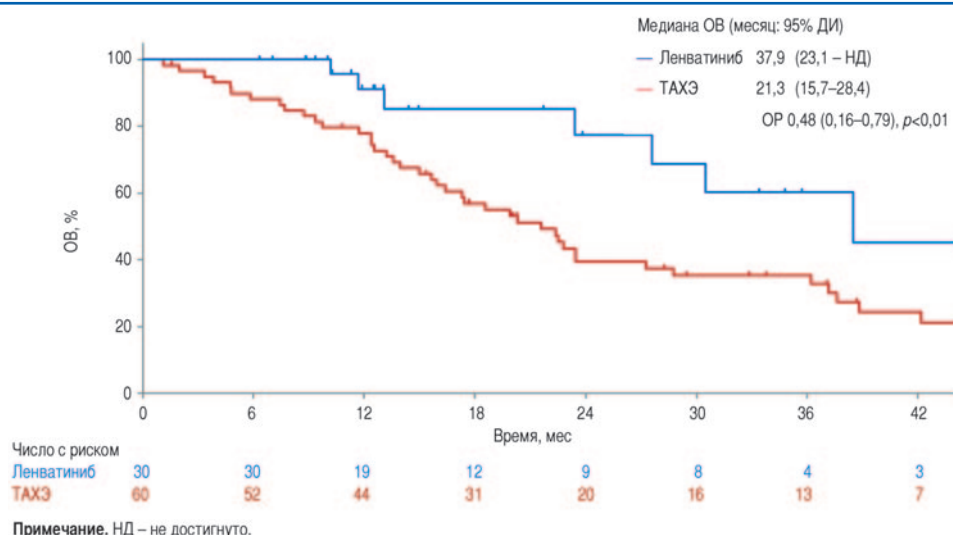
Изменение показателя ALBI, ВБП, ОВ, ЧОО, ЧКУ и ЧКЗ также сравнивали между двумя группами только у пациентов с функцией печени ALBI, балл 1.

Статистический анализ

Показатели представлены как среднее значение и стандартное отклонение. Статистический анализ проводился с использованием точного критерия Фишера, метода Каплана–Мейера и лог-рангового критерия. Статистически

Рис. 4. ОВ в обеих группах после псевдорандомизации. ОВ в группе, получавшей ленватиниб, была значительно лучше, чем в группе, получавшей ТАХЭ (37,9 мес vs 21,3 мес, ОР 0,48; $p<0,01$).

Fig. 4. Overall survival (OS) in both groups after propensity score matching. OS in the lenvatinib-treated group was significantly better than that in the TACE-treated group (37.9 months vs. 21.3 months, hazard ratio 0.48; $p<0.01$).



достоверными считали различия при $p<0,05$. Анализ данных осуществлялся с использованием пакета SPSS Medical Pack для Windows, версия 10.0 (SPSS, Inc., Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты

Характеристики пациентов

До псевдорандомизации в исследование ретроспективно включены 176 пациентов, которые соответствовали критериям отбора и получали кТАХЭ ($n=139$) или ленватиниб ($n=37$) в качестве терапии 1-й линии ГЦР промежуточной стадии, превышающей критерии «до 7» (см. рис. 1). Характеристики пациентов в группах ленватиниба и кТАХЭ приведены в табл. 1.

Позитивный статус на антитела к вирусу гепатита С (HCV) имели 99 (56,3%) пациентов, 20 (11,4%) – позитивный статус на HBsAg и 58 (33,0%) – отрицательные тесты на антитела к HCV и HBsAg. Все пациенты имели класс А по Чайлд-Пью, стадию BCLC-B и опухолевую нагрузку, превышающую критерии «до 7». Ни один из пациентов не получал предварительно ТАХЭ или системную терапию.

Исходные характеристики пациентов в группах лечения были сопоставимы, за исключением уровня сывороточного АФП. Группа ленватиниба состояла из 30 мужчин и 7 женщин (средний возраст 68,6 года); 26 пациентов имели внутрипеченочные очаги размером >30 мм, у 17 пациентов количество внутрипеченочных очагов >5 . Группа кТАХЭ состояла из 106 мужчин и 33 женщин (средний возраст 71,9 года), из них внутрипеченочные очаги >30 мм были у 81 пациента, а количество внутрипеченочных очагов >5 – у 70. Медиана исходного сывороточного уровня АФП в группе ленватиниба составляла 101 нг/мл, в группе кТАХЭ – 28 нг/мл. Исходные уровни АФП <200 нг/мл чаще встречались в группе кТАХЭ, чем в группе ленватиниба (69,8% vs 48,6%; $p=0,02$).

После проведения псевдорандомизации исходные характеристики пациентов, включая уровень АФП в сыворотке крови, были сбалансированными между двумя группами (см. табл. 1).

Изменение функции печени

К концу лечения показатель ALBI изменился по сравнению с исходным уровнем с -2,61 до -2,61 у 30 пациентов в группе ленватиниба ($p=0,254$) и с -2,66 до -2,09 в группе кТАХЭ ($p<0,01$) соответственно (рис. 2). У 85,0% пациентов в группе кТАХЭ показатель ALBI снизился по сравнению с исходным уровнем в течение 1-го месяца.

Показатель ALBI значительно ухудшался в группе кТАХЭ ежемесячно, достигая максимума к концу лечения по сравнению с группой ленватиниба ($p<0,01$); см. рис. 2.

Применительно к пациентам с функцией печени ALBI, балл 1, изменение показателя ALBI от исходного уровня к

концу лечения составило от -2,87 до -2,74 у 19 пациентов, получавших ленватиниб ($p=0,09$), и от -2,93 до -2,23 в группе кТАХЭ ($p<0,01$) соответственно (Прил., рис. A1).

Эффективность и безопасность

ВБП, ЧОО, ЧКУ и ЧКЗ отмечены значительно лучше у пациентов, получавших ленватиниб, чем у пациентов, получавших кТАХЭ. Медиана ВБП у пациентов в группе ленватиниба составляла 16,0 мес (95% доверительный интервал – ДИ 10,9–16,6), а у пациентов в группе кТАХЭ – 3,0 мес (95% ДИ 2,1–4,3), отношение рисков (ОР) 0,19, 95% ДИ 0,10–0,35; $p<0,001$ (рис. 3). Пациенты, получавшие ленватиниб, показали значительно продолжительнее у пациентов с ГЦК промежуточной стадии, превышающих критерии «до 7» и исходным классом А по шкале Чайлд-Пью, которые получали ленватиниб ($n=30$), – 37,9 мес (95% ДИ 23,1–НД – не достигнуто) в сравнении с теми, кто получал кТАХЭ ($n=60$), – 21,3 мес (95% ДИ 15,7–28,4), ОР 0,48, 95% ДИ 0,16–0,79; $p<0,01$; рис. 4.

Медиана продолжительности лечения в группе ленватиниба составляла 13,1 мес, тогда как в группе повторной ТАХЭ – 8,2 мес (медиана циклов ТАХЭ – 3). Ни один пациент не прекратил прием ленватиниба из-за побочных эффектов. Четыре пациента в группе, получавшей ленватиниб, достигли ПО с прекращением приема препарата; ПО с прекращением приема препарата получен у 1 пациента с помощью только ленватиниба и у 3 пациентов с помощью ленватиниба с последующей дополнительной селективной кТАХЭ оставшейся жизнеспособной опухоли на фоне сохраняющегося ответа на ленватиниб (последовательная терапия ленватинибом–ТАХЭ). Продолжили прием препарата в связи с продолжающимся ответом 14 из 30 пациентов, получавших ленватиниб. После прекращения лечения ленватинибом вследствие достижения максимального ответа, включая ПО ($n=2$), либо прогрессирования ($n=1$) пациенты получали традиционную терапию, такую как ТАХЭ, или терапию 2-й линии сорафенибом, HAIC, исследуемыми препаратами, абляцию или резекцию. В результате выраженного эффекта на ленватиниб 2 пациента как следствие рестадирования уменьшили стадию заболевания и могли получить абляцию ($n=1$) или резекцию ($n=1$). В группе кТАХЭ подобного не наблюдалось. Среди 10 (62,5%) из 16 пациентов, которые прекратили прием ленватиниба во время стойкого ответа или после прогрессирования и получили кТАХЭ, у 3 достигнут ПО, а у 7 – ЧО после проведения дополнительной ТАХЭ. В группе пациентов с развившейся рефрактерностью к ТАХЭ, которая применялась в качестве терапии 1-й линии, было проведено лечение HAIC, сорафенибом или клинические исследования с изучаемыми препаратами.

Средние дозы в группе ленватиниба составляли 6,3 и 9,8 мг/сут для подгрупп с начальными дозами 8 и 12 мг соответственно. Медиана времени до снижения начальной дозы ленватиниба составила 29,9 нед. Одиннадцать пациентов (52,4%) продолжили получать начальные дозы 8 или 12 мг. В группе тТАХЭ медиана количества процедур ТАХЭ составила 3.

Если брать во внимание только пациентов с функцией печени ALBI, балл 1, пациенты, получавшие ленватиниб, показали лучшие результаты в сравнении с получавшими ТАХЭ, по ЧОО (73,7% vs 37,8%, ОШ 4,47; $p < 0,05$), ВБП (медиана – 16,0 мес vs 3,0 мес, ОР 0,16; $p < 0,001$) и ОВ [медиана не достигнута (NR) vs 23,1 мес, ОР 0,27; $p = 0,021$] по сравнению с результатами, полученными у пациентов с функцией печени класса А по шкале Чайлда–Пью (Прил., рис. А2, А3; табл. А1).

Что касается безопасности лечения ленватинибом, то среди 30 пациентов, получавших ленватиниб, не наблюдалось ни одного серьезного НЯ и ни одного нового сигнала безопасности.

Обсуждение

Насколько нам известно, в настоящем исследовании впервые показана эффективность молекулярно-таргетного препарата ленватиниб в терапии 1-й линии в отношении ОВ у пациентов с ГЦК промежуточной стадии, превышающих критерии «до 7» и функцией печени класса А по шкале Чайлда–Пью в сравнении с ТАХЭ. Для устранения потенциальной систематической ошибки, связанной с различиями в демографических характеристиках пациентов, провели анализ сбалансированности сравниваемых групп (псевдорандомизация). Результаты исследования показали, что ленватиниб превосходит ТАХЭ – сегодняшний стандарт лечения при ГЦК промежуточной стадии – в качестве 1-й линии терапии пациентов с крупноочаговой или билобарной мультифокальной ГЦК промежуточной стадии (превосходящей критерии «до 7») в отношении ЧОО, ВБП, ЧКУ, ЧКЗ и ОВ. Ленватиниб также ассоциируется с лучшим сохранением функции печени в сравнении с кТАХЭ, как во время, так и по окончании курса лечения. Данное исследование подтверждает концепцию, что эффективный системный препарат – потенциально лучшее лечение 1-й линии, чем кТАХЭ у пациентов с крупноочаговой или билобарной ГЦК.

Одним из ключевых моментов в лечении ГЦК является максимально возможное сохранение функции печени в дополнение к достижению высокого ответа со стороны опухоли. В нескольких исследованиях сообщалось об остром и хроническом нарушении функции печени у пациентов, которых лечили с помощью ТАХЭ, особенно у тех, которые получали менее избирательные процедуры ТАХЭ при большой опухолевой нагрузке [10, 32, 33]. Нарушение функции печени раньше выявляется у пациентов с ГЦК в стадии В по BCLC, превышающей критерии «до 7» (подстадия В2), чем у пациентов с ГЦК, отвечающей критериям «до 7» (подстадия В1) [10, 32]. При ГЦК подстадии В2 раннее развитие рефрактерности к ТАХЭ обуславливает более короткую выживаемость, чем у пациентов с ГЦК подстадии В1 [10, 32]. В другом ретроспективном исследовании [34] многофакторный анализ показал, что помимо критериев «до 7» существует независимый фактор, который связан с ухудшением класса Чайлда–Пью (ОР 1,9; $p = 0,005$). Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, в котором проведение ТАХЭ привело к ухудшению функции печени у пациентов с билобарной мультифокальной ГЦК промежуточной стадии. В противоположность этому лечение ленватинибом ассоциировалось с сохранением функции печени во время лечения. Эти данные подтверждают целесообразность использования ленватиниба в терапии 1-й линии для предотвращения ухудшения функции печени у пациентов с опухолевой нагрузкой, превышающей критерии «до 7», которым не подходит ТАХЭ. Исследование на больших когортах японских пациентов показало, что ОВ при ГЦК промежуточной стадии, превышающей критерии «до 7», при использовании ТАХЭ, составляла 20,4–27,6 мес [35, 36], что согласуется с показателями ОВ у пациентов, получавших ТАХЭ в терапии 1-й линии в настоящем исследовании. На-

против, ОВ у пациентов, получавших лечение 1-й линии ленватинибом с последующим или без последующего дополнительного ТАХЭ в настоящем исследовании, достигла медианы, равной 37,9 мес.

В данном исследовании ЧОО у пациентов, получавших терапию ленватинибом, значительно выше (ЧОО 73,3%), чем в исследовании REFLECT (40,6%). При этом наши данные согласуются с результатами японского субпопуляционного анализа (ЧОО 61,3%) [16] пациентов с ГЦК промежуточной стадии и функцией печени класса А по шкале Чайлда–Пью, включая пациентов с предшествующей ТАХЭ в анамнезе. Равным образом анализ подгрупп в исследовании REFLECT также показал, что ЧОО отмечена выше у пациентов с ГЦК промежуточной стадии в сравнении с пациентами с ГЦК поздней стадии [15]. Одним из возможных объяснений еще более высокой ЧОО в настоящем исследовании является то, что все пациенты имели ГЦК промежуточной стадии и функцию печени класса А по Чайлду–Пью, а также большей долей больных с показателем ALBI 1, поскольку ни у одного из 30 пациентов в анамнезе не было предшествующей ТАХЭ в отличие от пациентов японского субпопуляционного анализа [16]. Сохранение функции печени является важным фактором для ЧОО и исхода у пациентов с ГЦК при проведении системной терапии [37, 38].

Еще один неблагоприятный аспект ТАХЭ при ГЦК с высокой опухолевой нагрузкой состоит в том, что неполная ТАХЭ увеличивает гипоксию опухоли, что приводит к активации индуцируемого гипоксией фактора-1- α (HIF1- α) [39–41]. Активированный HIF1- α , в свою очередь, усиливает экспрессию VEGF, FGF или PDGF и увеличивает ангиогенез опухоли [39–42]. Таким образом, проведение ТАХЭ пациентам с ГЦК промежуточной стадии, превышающих критерии «до 7», приводит к резкому увеличению внутриопухолевой экспрессии VEGF, FGF или PDGF и позволяет предположить, что блокада их рецепторов может предотвратить эффект пикового повышения проангиогенных факторов [39, 40]. Доклиническая модель показала, что комбинация антиангиогенной терапии с ТАХЭ уменьшает объем опухоли и плотность сосудов, а также увеличивает выживаемость по сравнению с лечением только ТАХЭ [43]. Это одно из возможных обоснований предварительного использования антиангиогенного препарата перед ТАХЭ, которое приводит к благоприятному исходу при ГЦК с высокой опухолевой нагрузкой. Действительно, в настоящем исследовании 3 пациента, получавших ленватиниб, достигли ПО и в конечном итоге длительного безмедикаментозного периода после дополнительной эффективной кТАХЭ во время значительного уменьшения/некроза опухоли по сравнению с исходным размером на ленватинибе (последовательная терапия ленватинибом и ТАХЭ).

В нашем исследовании показано, что при лечении пациентов с ГЦК промежуточной стадии, превышающих критерии «до 7», ленватиниб эффективнее кТАХЭ, поскольку продлевает ОВ путем сохранения функции печени и улучшения ВБП и ЧОО, что сегодня является нерешенной проблемой клинической практики. У пациентов с ГЦК промежуточной стадии, находящихся «в пределах» критериев «до 7» и не являющихся кандидатами на резекцию или абляцию, суперселективная кТАХЭ может оставаться стандартом лечения, поскольку она позволяет достичь хорошего ответа и сохраняет функцию печени. Однако у пациентов, превышающих критерии «до 7», ленватиниб может быть препаратом 1-й линии терапии, поскольку он способен предотвращать ухудшение функции печени и достигать более высоких показателей частоты ответа в сравнении с ТАХЭ.

Настоящее исследование имело два ограничения. Во-первых, относительно небольшое число проанализированных пациентов, поскольку это было исследование для проверки концепции. Во-вторых, ретроспективный анализ (особенно анализ эффективности ТАХЭ) мог привести к погрешности при отборе пациентов. Это ограничение преодолено путем сопоставления характеристик сравниваемых групп (псевдорандомизация), что смягчило потенциальную погрешность отбора в данном нерандомизированном исследовании. Для подтверждения результатов настоящего исследова-

ния по проверке концепции необходимо провести проспективное рандомизированное контролируемое исследование, чтобы доказать клиническую эффективность ленаватиниба в качестве препарата 1-й линии у пациентов с ГЦК промежуточной стадии, превышающих критерии «до 7».

Выводы

Настоящее исследование по проверке концепции показало, что у пациентов с крупноочаговой или многоузловой ГЦК промежуточной стадии за рамками критериев «до 7» и функций печени класса А по шкале Чайлда–Пью ленаватиниб ассоциируется с лучшей ОВ, чем ТАХЭ, вследствие высокой ЧОО/ЧКУ/ЧКЗ, более продолжительной ВБП и лучшего сохранения функции печени. Ленаватиниб может иметь превосходство в качестве терапии 1-й линии над кТАХЭ в субпопуляции пациентов с крупноочаговой и мультифокальной биллобарной ГЦК промежуточной стадии. Это исследование по проверке концепции подтвердило, что целесообразно провести проспективное рандомизированное контролируемое исследование, чтобы решить существующую сегодня проблему и установить новый стандарт лечения для этой стадии ГЦК.

Вклад авторов: М.К. и К.У. участвовали в выборе дизайна исследования, сборе данных, проведении анализа, написании рукописи, редактировании рукописи и окончательном утверждении представленной рукописи. Т.М., Х.Ч., Т.А., М.Т. (Масахиро Такита), С.Х., Я.М., Х.И., М.Т. (Мамору Такенака), Т.С., Т.В., М.М., Ч.О., Й.В., М.И., Х.И., Н.И., Н.Н. участвовали в сборе данных, редактировании рукописи и окончательном утверждении представленной рукописи. С.Ч. принимал участие в редактировании рукописи и окончательном утверждении представленной рукописи.

Author contributions: M.K. and K.U. contributed to the study design, data collection, study analysis, manuscript writing, critical review of the manuscript, and final approval of the manuscript submission. T.M., H.C., T.A., M.T. (Masahiro Takita), S.H., Y.M., H.I., M.T. (Mamoru Takenaka), T.S., T.W., M.M., C.O., Y.W., M.I., H.I., N.I., N.N. contributed to data collection, critical review of the manuscript, and final approval of the manuscript submission. S.C. contributed to critical review of the manuscript and final approval of the manuscript submission.

Финансирование: данное исследование не получало внешнего финансирования.

Funding: this research received no external funding.

Конфликт интересов: М.К. получил гранты от компаний Taiho Pharmaceuticals, Chugai Pharmaceuticals, Otsuka, Takeda, Sumitomo Dainippon-Sumitomo, Daiichi Sankyo, AbbVie, Astellas Pharma и Bristol-Myers Squibb; получил гранты и персональное вознаграждение от MSD, Eisai и Bayer, а также является консультантом MSD, Eisai, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly и ONO Pharmaceutical. Кадзуоми Уэсима получил персональное вознаграждение и гонорары от Eisai. Томохиро Ватанабе получил гранты от Научного фонда Такеды, Якульского фонда биологических наук, Фонда изучения курения, Фонда медицинских исследований SENSHIN, Фонда Kobayashi по исследованию рака, Фонда Naito, Японского агентства медицинских исследований и разработок и Японского общества по развитию науки. Икеда получил персональные и другие гонорары от Eisai во время проведения исследования, Bayer, Novartis, ASLAN, Yakult, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Sumitomo Dainippon, Chugai, Kyowa Hakko Kirin, NanoCarrier, Taiho, Takara Bio, персональное вознаграждение от MSD, Daiichi Sankyo, Shire, Otsuka, Kaken Pharmaceutical, Gilead, Astellas Pharma, Abbott, EA Pharma, Teijin Pharma, Nobelpharma, другие гонорары от Ono, J-Pharma, Kowa, AstraZeneca, Baxalta, Merck Serakedono, Zeria, Trial, Micron. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest: M.K. has received grants from Taiho Pharmaceuticals, Chugai Pharmaceuticals, Otsuka, Takeda, Sumitomo Dainippon-Sumitomo, Daiichi Sankyo, AbbVie, Astellas Pharma, and Bristol-Myers Squibb; has received grants and personal fees from MSD, Eisai, and Bayer, and is an adviser for MSD, Eisai, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly and ONO Pharmaceutical. Kazuomi Ueshima has received personal fees and honoraria from Eisai. Tomohiro Watanabe has received grants from Takeda Science Foundation, Yakult Bio-science Foundation, Smoking Research Foundation, SENSHIN Medical Research Foundation, Kobayashi Foundation for Cancer Research, Naito Foundation, Japan Agency for Medical Research and Development, and Japan Society for the Promotion of Science. Ikeda has received personal fees and other from Eisai, during the conduct of the study, Bayer, Novartis, ASLAN, Yakult, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Sumitomo Dainippon, Chugai, Kyowa Hakko Kirin, NanoCarrier, Taiho, Takara Bio, personal fees from MSD, Daiichi Sankyo, Shire, Otsuka, Kaken Pharmaceutical, Gilead, Astellas Pharma, Abbott, EA Pharma, Teijin Pharma, Nobelpharma, other from Ono, J-Pharma, Kowa, AstraZeneca, Baxalta, Merck Serono, Zeria, Takeda Pharmaceutical, Micron. Other authors declare no conflicts of interest.

Приложение А

Рис. А1. Динамика показателя ALBI у пациентов с ALBI 1, получавших ленаватиниб (n=19) или ТАХЭ (n=37); результаты сопоставления характеристик изучаемых групп. Показатель ALBI значительно ухудшался к концу лечения (-2,23) по сравнению с исходным уровнем (-2,93) в группе, получавшей ТАХЭ ($p<0,01$). Напротив, показатель ALBI сохранялся на исходном уровне (-2,87) и к концу лечения (-2,74) в группе, получавшей ленаватиниб. Fig. A1. Albumin-bilirubin (ALBI) score over time in patients with ALBI grade 1 treated by lenvatinib (n=19) or TACE (n=37); propensity score matching results. ALBI score was significantly worsened at the end of treatment (-2.23) as compared with that at the baseline (-2.93) in TACE treated group ($p<0.01$). In contrast, ALBI score was maintained at the baseline (-2.87) and at the end of treatment (-2.74) in the lenvatinib-treated group.

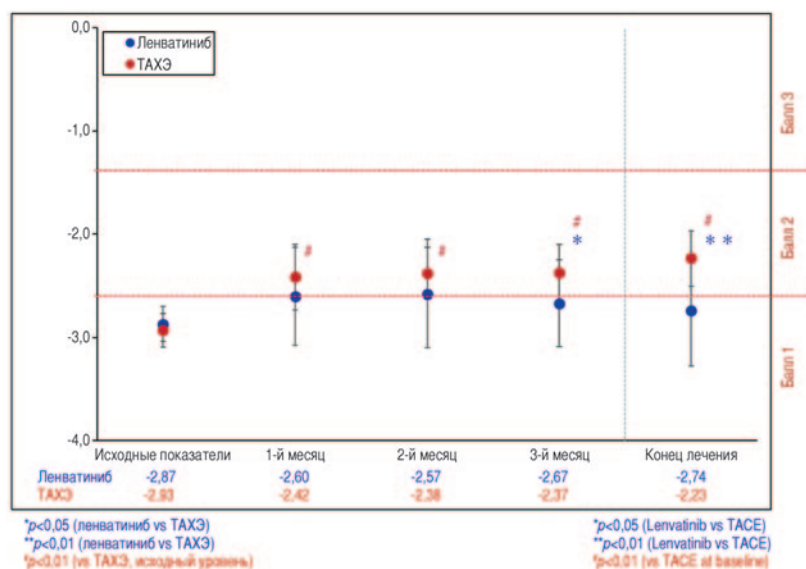


Рис. А2. ВБП в обеих группах с функцией печени ALBI 1, после псевдорандомизации. ВБП в группе, получавшей левватиниб, была значительно лучше, чем в группе, получавшей ТАХЭ (16,0 мес vs 3,0 мес, ОР 0,16; $p<0,001$).

Fig. A2. Progression free survival (PFS) in both groups with ALBI grade 1 liver function after propensity score matching. PFS in the lenvatinib-treated group was significantly better than that in the TACE-treated group (16.0 months vs 3.0 months, HR 0.16; $p<0.001$).

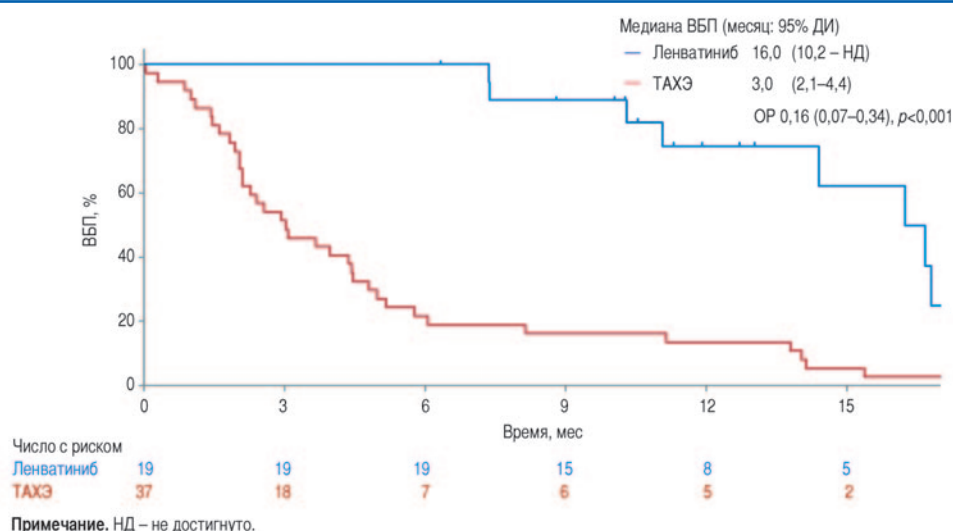


Рис. А3. ОВ в обеих группах с ALBI, балл 1, после псевдорандомизации. ОВ в группе, получавшей левватиниб, была значительно лучше, чем в группе, получавшей ТАХЭ (НД vs 23,1 мес, ОР 0,27; $p=0,021$).

Fig. A3. Overall survival (OS) in both groups with ALBI grade 1 after propensity score matching. OS in the lenvatinib-treated group was significantly better than that in the TACE-treated group (NR vs 23.1 months, HR 0.27; $p=0.021$).

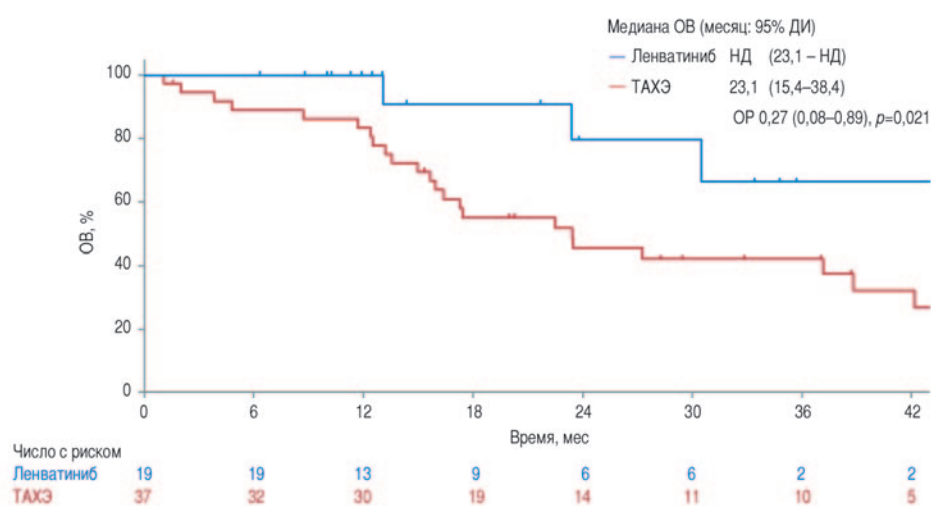


Таблица А1. Частота объективного ответа в обеих группах с функцией печени ALBI 1
 Table A1. Objective response rate in both groups with ALBI grade 1 liver function

Категория ответа	Ленватиниб (n=19)	ТАХЭ (n=37)	Значение p , ОШ (95% ДИ)
ЧОО	14 (73,7%)	14 (37,8%)	$p<0,05$, 4,47 (1,19–19,51)
ЧКУ (ПО+ЧО+СЗ≥24 нед)	19 (100%)	16 (42,2%)	
ЧКЗ	19 (100%)	22 (59,5%)	
ПО	1	4	
ЧО	13	10	
СЗ	5	8	
Продолжительность стабилизации заболевания (СЗ≥24 нед)	5	2	
ПЗ	0	13	
NE	0	2	

Литература/References

- El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557–76.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–E386.
- Balogh J, Victor DIII, Asham EH et al. Hepatocellular carcinoma: A review. *J Hepatocell Carcinoma* 2016; 3: 41–53.
- GLOBOCAN. 2018. <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers> (accessed on 1 January 2019).
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69:182–236.
- Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2016; 150: 835–53.
- Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: Proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 348–59.
- Kudo M, Arizumi T, Ueshima K et al. Subclassification of BCLC B Stage Hepatocellular Carcinoma and Treatment Strategies: Proposal of Modified Bolondi's Subclassification (Kinki Criteria). *Dig Dis* 2015; 33: 751–8.
- Kudo M. Lenvatinib may drastically change the treatment landscape of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2018; 7: 1–19.

10. Arizumi T, Minami T, Chishina H et al. Time to Transcatheter Arterial Chemoembolization Refractoriness in Patients with Hepatocellular Carcinoma in Kinki Criteria Stages B1 and B2. *Dig Dis* 2017; 35: 589–97.
11. Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5459–65.
12. Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008; 122: 664–71.
13. Yamada K, Yamamoto N, Yamada Y et al. Phase I dose-escalation study and biomarker analysis of E7080 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2528–37.
14. Boss DS, Glen H, Beijnen JH et al. A phase I study of E7080, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Br J Cancer* 2012; 106: 1598–604.
15. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163–73.
16. Yamashita T, Kudo M, Ikeda K et al. REFLECT-A phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: An analysis of Japanese subset. *J Gastroenterol* 2019; 54: 558–70.
17. Kudo M. Extremely High Objective Response Rate of Lenvatinib: Its Clinical Relevance and Changing the Treatment Paradigm in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2018; 7: 215–24.
18. Kudo M. Lenvatinib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2017; 6: 253–63.
19. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y et al. Efficacy of Sorafenib in Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Patients Refractory to Transarterial Chemoembolization. *Oncology* 2014; 87, 330–41.
20. Arizumi T, Ueshima K, Minami T et al. Effectiveness of Sorafenib in patients with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) refractory and intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2015; 4: 253–62.
21. Hiraoka A, Kumada T, Kudo M et al. Hepatic Function during Repeated TACE Procedures and Prognosis after Introducing Sorafenib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Multicenter Analysis. *Dig Dis* 2017; 35: 602–10.
22. Arizumi T, Minami T, Chishina H et al. Impact of Tumor Factors on Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma Classified Based on Kinki Criteria Stage B2. *Dig Dis* 2017; 35: 583–8.
23. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68: 723–50.
24. Omata M, Cheng AL, Kokudo N et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: A 2017 update. *Hepatol Int* 2017; 11: 317–70.
25. Kudo M, Trevisani F, Abou-Alfa GK, Rimassa L. Hepatocellular Carcinoma: Therapeutic Guidelines and Medical Treatment. *Liver Cancer* 2017; 6: 16–26.
26. Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2017; 52: 512–19.
27. National Cancer Institute. Protocol Development. Cancer Therapy Evaluation Program. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (accessed on 21 March 2017).
28. Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): A randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 424–32.
29. Kudo M, Matsui O, Izumi N et al. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer* 2014; 3: 458–68.
30. Austin PC, Mamdani MM. A comparison of propensity score methods: A case-study estimating the effectiveness of post-AMI statin use. *Stat Med* 2006; 25: 2084–106.
31. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis* 2010; 30: 52–60.
32. Arizumi T, Ueshima K, Iwanishi M et al. Validation of a Modified Substaging System (Kinki Criteria) for Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 2015; 89 (Suppl. S2): 47–52.
33. Peck-Radosavljevic M, Kudo M, Raoul JL et al. Outcomes of patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) treated with transarterial chemoembolization (TACE): Global OPTIMIS final analysis. *J Clin Oncol* 2018; 36: 4018.
34. Yasui Y, Tsuchiya K, Kurosaki M et al. Up-to-seven criteria as a useful predictor for tumor downstaging to within Milan criteria and Child-Pugh grade deterioration after initial conventional transarterial chemoembolization. *Hepatol Res* 2018; 48: 442–50.
35. Kimura H, Ohkawa K, Miyazaki M et al. Subclassification of patients with intermediate-stage (Barcelona Clinic Liver Cancer stage-B) hepatocellular carcinoma using the up-to-seven criteria and serum tumor markers. *Hepatol Int* 2017; 11: 105–14.
36. Takayasu K, Arii S, Kudo M et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012; 56: 886–92.
37. Terashima T, Yamashita T, Arai K et al. Beneficial Effect of Maintaining Hepatic Reserve during Chemotherapy on the Outcomes of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2017; 6: 236–49.
38. Ueshima K, Nishida N, Hagiwara S et al. Impact of baseline ALBI grade on the outcomes of hepatocellular carcinoma patients treated with lenvatinib: A multicenter study. *Cancers* 2019; 11: 952.
39. Li X, Feng GS, Zheng CS et al. Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2878–82.
40. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249–57.
41. Wang B, Xu H, Gao ZQ et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Acta Radiol* 2008; 49: 523–9.
42. Sergio A, Cristofori C, Cardin R et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): The role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 914–21.
43. Jiang H, Meng Q, Tan H et al. Antiangiogenic therapy enhances the efficacy of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinomas. *Int J Cancer* 2007; 121: 416–24.
44. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58–62.
45. Kano MR, Komuta Y, Iwata C et al. Comparison of the effects of the kinase inhibitors imatinib, sorafenib, and transforming growth factor-beta receptor inhibitor on extravasation of nanoparticles from neovasculature. *Cancer Sci* 2009; 100: 173–80.

Информация об авторах / Information about the authors

Кудо Масатоши – каф. гастроэнтерологии и гепатологии медицинского факультета Университета Киндай. E-mail: m-kudo@med.kindai.ac.jp

Уэсима Кадзуоми – каф. гастроэнтерологии и гепатологии медицинского факультета Университета Киндай

Чан Стефан – Государственная ключевая лаборатория трансляционной онкологии, Онкологический центр им. сэра Ю.К. Лао, Китайский университет Гонконга

Минами Томохиро – каф. гастроэнтерологии и гепатологии медицинского факультета Университета Киндай

Чишина Хирокадзу – каф. гастроэнтерологии и гепатологии медицинского факультета Университета Киндай

Аоки Томоко – каф. гастроэнтерологии и гепатологии медицинского факультета Университета Киндай

Такита Масахиро – каф. гастроэнтерологии и гепатологии медицинского факультета Университета Киндай

Хагивара Сатору – каф. гастроэнтерологии и гепатологии медицинского факультета Университета Киндай

Минами Ясунори – каф. гастроэнтерологии и гепатологии медицинского факультета Университета Киндай

Ида Хироши – каф. гастроэнтерологии и гепатологии медицинского факультета Университета Киндай

Masatoshi Kudo – Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine. E-mail: m-kudo@med.kindai.ac.jp

Kazuomi Ueshima – Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine

Stephan Chan – State Key Laboratory of Translation Oncology, Sir YK Pao Centre for Cancer, The Chinese University of Hong Kong

Tomohiro Minami – Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine

Hirokazu Chishina – Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine

Tomoko Aoki – Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine

Masahiro Takita – Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine

Satoru Hagiwara – Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine

Yasunori Minami – Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine

Hiroshi Ida – Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine

Информация об авторах / Information about the authors

Такенака Мамору – каф. гастроэнтерологии и гепатологии медицинского фак-та Университета Киндай

Сакураи Тошихару – каф. гастроэнтерологии и гепатологии медицинского фак-та Университета Киндай

Ватанабе Томохиро – каф. гастроэнтерологии и гепатологии медицинского фак-та Университета Киндай

Морита Масахиро – отд-ние гастроэнтерологии, Больница Красного Креста в Такамацу

Огава Чикара – отд-ние гастроэнтерологии, Больница Красного Креста в Такамацу

Вада Йошиюки – отд-ние гепатобилиарной и панкреатической хирургии, Национальная больничная организация медицинского центра на Кюсю

Икеда Масафуми – отд-ние гепатобилиарной и панкреатической онкологии, Национальный онкологический центр больницы Восток

Исии Хироши – отд-ние гастроэнтерологии, больница Института рака Японского фонда исследований рака; Центр клинических исследований, Онкологический центр в Тиба

Идзуми Намики – отд-ние гастроэнтерологии, Больница Красного Креста в Мусасино

Нисида Наоши – каф. гастроэнтерологии и гепатологии медицинского фак-та Университета Киндай

Mamoru Takenaka – Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine

Toshiharu Sakurai – Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine

Tomohiro Watanabe – Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine

Masahiro Morita – Department of Gastroenterology, Takamatsu Red Cross Hospital

Chikara Ogawa – Department of Gastroenterology, Takamatsu Red Cross Hospital

Yoshiyuki Wada – Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, National Hospital Organization Kyushu Medical Center

Masafumi Ikeda – Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital East

Hiroshi Ishii – Department of Gastroenterology, Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research; Clinical Research Center, Chiba Cancer Center

Namiki Izumi – Department of Gastroenterology, Musashino Red Cross Hospital

Naoshi Nishida – Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine