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, №4

Тема номера: Клиническая онкология

## Journal of Modern Oncology

2020 Vol. 22, No. 4

CONSILIUM MEDICUM

## Современная Онкология

modernonco.orscience.ru

Tom 22, №4, 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.

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 ВИНИТИ, 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

## Колядина Ирина Владимировна,

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

## Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Научно-исследовательский финансовый институт, Москва, Россия

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

## Редакционный совет

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

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

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

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,

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

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

Тюлянлин Сергей Алексеевич л м н. профессор Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина,

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

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

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

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

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

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

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

Гиа Паоло, д.м.н., профессор, Университет Вита-Салюте Сан-Рафаэле,

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

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

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Все права защищены. 2020 г.

000 «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

излатель.

Адрес: 127055, Москва, а/я 106 Сайт: omnidoctor.ru

Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Агафонова

j.agafonova@omnidoctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

n.timakova@omnidoctor.ru +7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

s.oaneva@omnidoctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Светлана Каргина s.karqina@omnidoctor.ru +7 (495) 098-03-59 (доб. 330)

Работа с подписчиками: subscribe@omnidoctor.ru

CONSILIUM

## ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, 31с4 Телефон: +7 [495] 098-03-59

Сайт: orscience.ru E-mail: or@hpmp.ru

Главный редактор издательства: Борис Филимонов

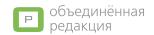
Исполнительный директор: Эвелина Батова

Научный редактор: Маргарита Капелович

Литературные редакторы-корректоры: Марина Витвицкая, Евгения Аратова

Дизайн и верстка: Лариса Капырина

Типография: 000 «Тверской Печатный Двор» 170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14





## Journal of Modern Oncology

modernonco.orscience.ru

Vol. 22, No. 4, 2020

Journal of Modern Oncology is a peer reviewed scholary 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, Scientifi c 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

## Irina V. Kolyadina,

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

## **Editorial Board**

Ivan S. Stilidi, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences 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

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

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

Vitalii V. Omel'ianovskii, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Research Financial Institute, Moscow, Russia

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

## **Editorial Council**

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

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

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

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

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

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

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

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

Paolo Ghia, M.D., Ph.D., Professor, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italy

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

Registration number: ПИ №ФС77-63964. Pablication 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 orscience.ru The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

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

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

All rights reserved. 2020.



PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106 127055, Moscow, Russia Website: omnidoctor.ru

Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Agafonoya

+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova n.timakova@omnidoctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 328) Svetlana Ogneva s.ogneva@omnidoctor.ru +7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Svetlana Kargina +7 (495) 098-03-59 (ext. 330)

Subscription:

subscribe@omnidoctor.ru

CONSILIUM

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA Address: 31b4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

Phone: +7 [495] 098-03-59 Website: orscience.ru E-mail: or@hpmp.ru

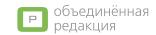
Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov Chief Executive: Evelina Batova Science Editor: Margarita Kapelovich

Literary editors-proofreaders: Marina Vitvitskaya, Evgeniia Aratova

Design and layout: Larisa Kapyrina

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



СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ 2020 І ТОМ 22 І №4		JOURNAL OF MODERN ONCOLOGY 2020 I VOL. 22 I NO. 4
клиническая онкология		CLINICAL ONCOLOGY
Клинические рекомендации Множественная миелома Л.П. Менделеева, О.М. Вотякова, И.Г. Рехтина, Е.А. Османов, И.В. Поддубная, Л.Ю. Гривцова, Н.А. Фалалеева, В.В. Байков, А.М. Ковригина, А.А. Невольских, С.А. Иванов, Ж.В. Хайлова, Т.Г. Геворкян	6	Guidelines Multiple myeloma Larisa P. Mendeleeva, Olga M. Votiakova, Irina G. Rekhtina, Evgenii A. Osmanov, Irina V. Poddubnaya, Liudmila Iu. Grivtsova, Natalia A. Falaleeva, Vadim V. Baikov, Alla M. Kovrigina, Aleksei A. Nevol'skikh, Sergei A. Ivanov, Zhanna V. Khailova, Tigran G. Gevorkian
Клинические рекомендации Дифференцированный рак щитовидной железы Д.Г. Бельцевич, А.М. Мудунов, В.Э. Ванушко, П.О. Румянцев, Г.А. Мельниченко, Н.С. Кузнецов, С.О. Подвязников, Ю.В. Алымов, А.П. Поляков, В.В. Фадеев, М.В. Болотин, Ф.Е. Севроков, В.В. Крылов, А.А. Феденко, Л.В. Болотина, А.М. Жаров, Н.А. Фалалеева, Е.В. Филоненко, А.А. Невольских, С.А. Иванов, Ж.В. Хайлова, Т.Г. Геворкян	30	Guidelines Differentiated thyroid cancer Dmitrii G. Bel'tsevich, Ali M. Mudunov, Vladimir E. Vanushko, Pavel O. Rumiantsev, Galina A. Mel'nichenko, Nikolai S. Kuznetsov, Sergei O. Podviaznikov, Yuri V. Alymov, Andrei P. Poliakov, Valentin V. Fadeev, Mikhail V. Bolotin, Feliks E. Sevriukov, Valerii V. Krylov, Aleksandr A. Fedenko, Larias V. Bolotina, Andrei A. Zharov, Natlaia A. Falaleeva. Elena V. Filonenko, Aleksei A. Nevol'skikh, Sergei A. Ivanov, Zhanna V. Khailova, Tigran G. Gevorkian
Сотрудничество Страница Кокрейновской библиотеки	45	Collaboration The Cochrane Library page
Материалы конференций Виртуальный форум по вопросам диагностики и лечения метастатического рака молочной железы с мутацией РІКЗСА. Обзор мероприятия Спикеры: И.В. Поддубная, Дж. Глигоров, Л.Г. Жукова, Е.И. Коваленко, М.А. Фролова	47	Conference Proceedings The virtual forum on the diagnosis and treatment of PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. Event review Speakers: Irina V. Poddubnaya, Joseph Gligorov, Ludmila G. Zhukova, Elena I. Kovalenko, Mona A. Frolova
Материалы конференций Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб Н.В. Мазурина, Е.В. Артамонова, М.Ф. Белоярцева, Е.И. Волкова, И.П. Ганьшина, Е.А. Трошина, С.А. Тюляндин, В.А. Чубенко	56	Conference Proceedings The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib Natalya V. Mazurina, Elena V. Artamonova, Maria F. Beloyartseva, Ekaterina I. Volkova, Inna P. Ganshina, Ekaterina A. Troshina, Sergey A. Tjulandin, Viacheslav A. Chubenko
Обзор Современные возможности терапии метастатического трижды негативного рака молочной железы И.П. Ганьшина, О.О. Гордеева, М.Ш. Манукян	60	Review Novel therapeutic strategies for patients with metastatic triple-negative breast cancer Inna P. Ganshina, Olga O. Gordeeva, Mariam Sh. Manukian
Оригинальная статья Роль полиморфизмов генов свертывающей системы крови в развитии инфаркта миокарда у пациентов со элокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации А.А. Королева, С.С. Герасимов, П.В. Кононец, Л.Н. Любченко	66	Original Article Gene polymorphisms role of blood coagulation in myocardial infarction development in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization Anna A. Korolyova, Sergey S. Gerasimov, Pavel V. Kononets, Liudmila N. Lyubchenko
Оригинальная статья Хирургическое лечение метастатического поражения костей таза А.В. Бухаров, В.А. Державин, Д.А. Ерин, А.В. Ядрина, М.Д. Алиев	72	Original Article Surgical treatment for pelvic bone metastases Artem V. Buharov, Vitali A. Derzhavin, Dmitrii A. Erin, Anna V. Yadrina, Mamed D. Aliev
Оригинальная статья Промежуточные результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию Е.С. Нестерова, Т.Ю. Клиточенко, Н.Н. Глонина, Н.В. Фадеева, Т.А. Санникова, И.С. Лялина, Т.В. Шелекова, Д.Г. Шерстнев, С.В. Волошин, В.О. Саржевский, А.А. Гофман, Д.Г. Ищанов, И.В. Поддубная	77	Original Article Interim results of a multicenter retrospective-prospective observational post-marketing study of Extimie® BIOCAD (INN: empegfilgrastim) to evaluate safety and efficacy in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy Ekaterina S. Nesterova, Tatyana Yu. Klitochenko, Natalya N. Glonina, Natalya V. Fadeeva, Tatyana A. Sanikova, Irina S. Lyalina, Tatiana V. Shelekhova, Dmitrij G. Sherstnev, Sergey V. Voloshin, Vladislav O. Sarzhevskii, Alina A. Hofman, Damir I. Ichshanov, Irina V. Poddubnaya
Обзор Оптимизация химиотерапии раннего рака молочной железы: роль гранулоцитарного колониестимулирующего фактора И.П. Ганьшина, К.А. Иванова, Е.В. Лубенникова, А.В. Архипов, Л.Г. Жукова	86	Review Improving early breast cancer treatment: the role of granulocyte colony-stimulating factor Inna P. Ganshina, Kristina A. Ivanova, Elena V. Lubennikova, Alexandr V. Arkhipov, Liudmila G. Zhukova
Обзор Дифференциальный диагноз и лечение первичного рака брюшины и мезотелиомы (литературный обзор) А.Г. Абдуллаев, Н.А. Козлов, Н.К. Шахпазян, А.В. Цыганкова	91	Review  Differential diagnosis and treatment of primary peritoneal cancer and mesothelioma  Amir G. Abdullaev, Nikolay A. Kozlov, Nikolay K. Schakhpazyan, Anna V. Tsigankova
Клинический случай Авапритиниб: новый тирозинкиназный ингибитор для лечения метастатических гастроинтестинальных стромальных опухолей. Обзор литературы и клиническое наблюдение Д.А. Филоненко, Б.М. Медведева, А.А. Мещеряков	96	Clinical Case Avapritinib: a new tyrosine kinase inhibitor for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors. The literature review and clinical case Daria A. Filonenko, Bela M. Medvedeva, Andrey A. Meshcheryakov
Обзор Современные возможности лучевой диагностики рака мочевого пузыря М.М. Сучилова, А.Е. Николаев, А.Н. Шапиев, Г.З. Мухутдинова, П.В. Ткачева, М.В. Никифорова, В.А. Гомболевский, С.П. Морозов	101	Review Modern possibilities of radiological diagnosis of bladder cancer Maria M. Suchilova, Aleksandr E. Nikolaev, Arsen N. Shapiev, Guzel Z. Mukhutdinova, Polina V. Tkacheva, Marina V. Nikiforova, Viktor A. Gombolevskiy, Sergey P. Morozov
Обзор Роль лучевой терапии в лечении больных мезотелиомой плевры Т.Н. Борисова, С.И. Ткачев, С.М. Иванов, С.Б. Алиева, О.П. Трофимова, В.В. Глебовская, В.В. Бредер, К.К. Лактионов, Д.Т. Маринов, А.Г. Абдуплаев	109	Review The role of radiation therapy in the treatment of patients with pleural mesothelioma Tatiana N. Borisova, Sergey I. Tkachev, Stanislav M. Ivanov, Sevil B. Alieva, Oxana P. Trofimova, Valeria V. Glebovskaya, Valeriy V. Breder, Konstantin K. Laktionov, Dimitr T. Marinov, Amir G. Abdullaev
Клинический случай Рак эктопированной околощитовидной железы: от диагностики до лечения (клинический случай) А.К. Аллахвердиев, Н.А. Малкина, К.К. Носкова, В.Н. Гриневич, И.Ю. Фейдоров, А.Ф. Кецба, Е.В. Быстровская, Ю.В. Эмбутниекс, М.В. Путова, Д.А. Сынкова	115	Clinical Case Cancer of an ectopic parathyroid gland: from diagnosis to treatment (clinical case) Arif K. Allakhverdiev, Natalia A. Malkina, Karina K. Noskova, Vyacheslav N. Grinevich, Ilya Yu. Feidorov, Astanda F. Ketsba, Elena V. Bystrovskay, Yulia V. Embutniex, Maria V. Putova, Daria A. Synkova
Клинический случай Роль лучевой терапии в лечении болезни Розаи—Дорфмана: обзор литературы и клиническое наблюдение пациента с изолированным поражением кожи В.Г. Потапенко, И.Э. Белоусова, Ю.Н. Виноградова, К.А. Келехсаева, А.М. Улитин, И.О. Смирнова, Я.Г. Петунова, Н.В. Ильин	120	Clinical Case Radiation therapy in treatment of Rosai–Dorfman disease: literature review and report of a patient with cutaneous form Vsevolod G. Potapenko, Irena E. Belousova, Julia N. Vinogradova, Karina A. Kelehsaeva, Andrey M. Ulitin, Irina O. Smirnova, Yanina G. Petunova, Nikolay V. Ilyin
Клинический случай Рецидивирующий десмоидный забрюшинный фиброматоз: клиническое наблюдение М.Д. Будурова, И.А. Файнштейн, К.А. Турупаев, А.Е. Калинин, Н.А. Козлов	125	Clinical Case  Recurrent desmoid-type retroperitoneal fibromatosis: clinical observation  Marina D. Budurova, Igor A. Fainshtein, Kirill A. Turupaev, Aleksei E. Kalinin, Nikolai A. Kozlov
Клинический случай Рак вульвы: метастазы в головной мозг. Клиническое наблюдение Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова, Н.А. Камнева	130	Clinical Case  Vulvar cancer: brain metastases. Clinical observation  Nikolai A. Ognerubov, Tatyana S. Antipova, Natalya A. Kamneva
Клинический случай Плоскоклеточный рак молочной железы: описание редкого клинического наблюдения А.Д. Зикиряходжаев, Ш.Г. Хакимова, Е.А. Рассказова, Э.К. Сарибекян, Д.Ф. Омарова, В.С. Суркова, Г.Г. Хакимова	134	Clinical Case  Squamous cell breast cancer: description of a rare clinical case  Azizzhon D. Zikiryakhodjaev, Shakhnoz G. Khakimova, Elena A. Rasskazova, Erik K. Saribekian, Dzhanet F. Omarova, Viktoriia S. Surkova, Gulnoz G. Khakimova
Обзор Ифосфамид/циклофосфамид-индуцированная метгемоглобинемия при лечении гемобластозов у детей Т.Т. Валиев, Ю.С. Коркина	139	Review Ifosfamide/cyclofosfamide-induced methemoglobinemia in pediatric patients with hemoblastoses Timur T. Valiev, Yulia S. Korkina

https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200457

Клинические рекомендации

## Множественная миелома

## Клинические рекомендации

Л.П. Менделеева¹, О.М. Вотякова², И.Г. Рехтина¹, Е.А. Османов²³, И.В. Поддубная⁴, Л.Ю. Гривцова⁵, Н.А. Фалалеева⁵, В.В. Байков⁶, А.М. Ковригина¹, А.А. Невольских⁵, С.А. Иванов⁵, Ж.В. Хайлова⁵, Т.Г. Геворкян²

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

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

<sup>7</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия

**Ключевые слова:** множественная миелома, парапротеинемия, протеинурия, плазматические клетки, противоопухолевый ответ, химиотерапия, высокодозная химиотерапия, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, таргетная терапия.

**Для цитирования:** Множественная миелома. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 6–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457

## Guidelines

## Multiple myeloma

## Clinical recommendations

Larisa P. Mendeleeva¹, Olga M. Votiakova², Irina G. Rekhtina¹, Evgenii A. Osmanov²⋅³, Irina V. Poddubnaya⁴, Liudmila lu. Grivtsova⁵, Natalia A. Falaleeva⁵, Vadim V. Baikov⁶, Alla M. Kovrigina¹⋅७, Aleksei A. Nevol'skikh⁶, Sergei A. Ivanov⁶, Zhanna V. Khailova⁶, Tigran G. Gevorkian²

<sup>1</sup>National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;

<sup>5</sup>Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Obninsk, Russia;

<sup>6</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>7</sup>Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Key words: multiple myeloma, paraproteinemia, proteinuria, plasma cells, antitumor response, chemotherapy, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, targeted therapy.

For citation: Multiple myeloma. Clinical recommendations. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 6–28.

DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457

Международная классификация болезней 10-го пересмотра: С90.0

Год утверждения (частота пересмотра): 2020

ID: KP144/1 URL

## 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

Ключевые слова

Список сокращений

Термины и определения

- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Организация оказания медицинской помощи

## 7. 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 АЗ. Связанные документы

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Приложение В. Информация для пациентов

Приложение Г

## Список сокращений

BBD – режим химиотерапии, включающий бендамустин\*\*, бортезомиб\*\* и дексаметазон\*\*

BP – режим химиотерапии, включающий бендамустин\*\* и преднизолон\*\*

BRD – режим иммунохимиотерапии, включающий бендамустин\*\*, леналидомид\*\* и дексаметазон\*\*

СD – режим химиотерапии, включающий циклофосфамид\*\* и преднизолон\*\* СР – режим химиотерапии, включающий циклофосфамид\*\* и преднизолон\*\* СRAB – совокупность органных повреждений при симптоматической множественной миеломе: гиперкальциемия, дисфункция почек, анемия, повреждения костей

CVD – режим иммунохимиотерапии, включающий циклофосфамид\*\*, бортезомиб\*\* и дексаметазон\*\*

Dara-Rd — режим иммунохимиотерапии, включающий даратумумаб\*\*, леналидомид\*\* и дексаметазон\*\*

Dara-VD – режим иммунохимиотерапии, включающий даратумумаб\*\*, бортезомиб\*\* и дексаметазон\*\*

Dara-VMP — режим иммунохимиотерапии, включающий даратумумаб\*\*, мелфалан\*\*, бортезомиб\*\* и преднизолон\*\* DCEP — режим химиотерапии, включающий циклофосфамид\*\*, #этопозид\*\*, #цисплатин\*\* и дексаметазон\*\*

ECOG – оценка общего состояния пациента по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) EloRd – режим иммунохимиотерапии, включающий элотузумаб, леналидомид\*\* и дексаметазон\*\*

Ig – иммуноглобулин

ISS (International Staging System) – международная система стадирования

IxaRd — режим иммунохимиотерапии, включающий иксазомиб\*\*, леналидомид\*\* и дексаметазон\*\*

Кd – режим иммунохимиотерапии, включающий карфилзомиб\*\* и дексаметазон\*\*

KRd – режим иммунохимиотерапии, включающий карфилзомиб\*\*, леналидомид\*\* и дексаметазон\*\*

MP – режим иммунохимиотерапии, включающий мелфалан\*\* и преднизолон\*\*

MPR – режим химиотерапии, включающий мелфалан\*\*, леналидомид\*\* и преднизолон\*\*

PAD – режим иммунохимиотерапии, включающий доксорубицин\*\*, бортезомиб\*\* и дексаметазон\*\*

Pom + dex – режим иммунохимиотерапии, включающий помалидомид и дексаметазон\*\*

RAD – режим иммунохимиотерапии, включающий леналидомид\*\*, доксорубицин\*\* и дексаметазон\*\*

RCD – режим иммунохимиотерапии, включающий леналидомид, циклофосфамид\*\* и дексаметазон\*\*

RCP – режим иммунохимиотерапии, включающий леналидомид, циклофосфамид\*\* и преднизолон\*\*

Rd – режим иммунохимиотерапии, включающий леналидомид\*\* и дексаметазон\*\*

RD – режим иммунохимиотерапии, включающий леналидомид\*\* и дексаметазон\*\*

R-ISS – пересмотренная (revised) международная система стадирования

VBAP – режим химиотерапии, включающий винкристин\*\*, кармустин\*\*, доксорубицин\*\* и преднизолон\*\*

VBMCP (M2) — режим химиотерапии, включающий винкристин\*\*, кармустин\*\*, мелфалан\*\*, циклофосфамид\*\* и преднизолон\*\*

VCD – режим иммунохимиотерапии, включающий циклофосфамид\*\*, бортезомиб\*\* и дексаметазон\*\*

VCP — режим иммунохимиотерапии, включающий бортезомиб\*\*, циклофосфамид\*\* и преднизолон\*\*

VD – режим иммунохимиотерапии, включающий бортезомиб\*\* и дексаметазон\*\*

VD-PACE — режим иммунохимиотерапии, включающий бортезомиб\*\*, #цисплатин\*\*, доксорубицин\*\*, циклофосфамид\*\* и #этопозид\*\*

Vel + PLD — режим иммунохимиотерапии, включающий бортезомиб\*\*и пегилированный липосомальный доксорубицин\*\*

VMCP – режим химиотерапии, включающий винкристин\*\*, мелфалан\*\*, циклофосфамид\*\* и преднизолон\*\*

VMP – режим иммунохимиотерапии, включающий мелфалан\*\*, бортезомиб\*\* и преднизолон\*\*

VRD – режим иммунохимиотерапии, включающий леналидомид\*\*, бортезомиб\*\* и дексаметазон\*\*

Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

В/в - внутривенно

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВДП – выживаемость до прогрессии

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

Г-КСФ\*\* – рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

КК – клиренс креатинина

КМ – костный мозг

КТ - компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ММ – множественная миелома

МОБ – минимальная остаточная болезнь

ОВ – общая выживаемость

ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия

. п/к – подкожно

ПК – плазматические клетки

ПО – противоопухолевый ответ

ПР – полная ремиссия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СЛЦ – свободные легкие цепи (иммуноглобулинов)

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ЧР – частичная ремиссия

\*\* – 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 (оффлейбл)

## Термины и определения

Множественная миелома (ММ) — В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки (ПК), продуцирующие моноклональный иммуноглобулин (Ig). Согласно последней версии классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. термин «множественная миелома» заменен на термин «плазмоклеточная миелома» — заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических ПК, ассоциированное с секрецией моноклонального Ig.

**ПК** – конечный этап дифференцировки В-лимфоцита. Функциональная активность – участие в формировании гуморального иммунитета, продукция антител.

**Моноклональный Ig** – Ig одного класса, который синтезируется в избыточном количестве опухолевой ПК. Структура Ig при этом не нарушена, но синтез Ig или отдельных компонентов превосходит уровень физиологической потребности.

**Моноклональная гаммапатия** — состояние, характеризующееся присутствием Ig одного класса. М-градиент — узкая, четко очерченная полоса на электрофореграмме, которую образуют моноклональные Ig.

Ремиссия – период течения заболевания, который характеризуется значительным ослаблением или полным исчезновением симптомов заболевания, в том числе по данным выполненных лабораторных и инструментальных методов исследования.

**Рецидив** — возврат клиники заболевания, в том числе и по данным лабораторных и инструментальных методов исследований.

Общая выживаемость (ОВ) — рассчитывается от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента.

**Выживаемость без прогрессирования (ВБП)** – рассчитывается от даты начала лечения до прогрессирования болезни или смерти от любой причины.

## 1. Краткая информация

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

**ММ или плазмоклеточная миелома (в редакции ВОЗ, 2017)** – это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются ПК, продуцирующие моноклональный Ig [1].

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

Патогенетически решающим фактом является длительная, хроническая антигенная стимуляция после вирусных инфекций или других хронических заболеваний, длительного воздействия токсических веществ и радиации [2–5]. В результате длительной серии генетических событий формируется патологический клон В-клеток, способных к дифференцировке до ПК, но продуцирующих нефункциональный Ів. Биологические и клинические особенности ММ связаны с генетическими аберрациями, такими как перестройка локусов генов тяжелой цепи Ів (ІGH), а также хромосомная гипердиплоидия с участием нечетного числа хромосом. Наличие значительного количества различных генетических нарушений обусловливает высокую вариабельность течения болезни [2, 6–8].

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

Заболеваемость ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и до 10–15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Заболевают преимущественно люди старшей возрастной группы. Средний возраст вновь заболевших ~70 лет, распространенность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2%. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения, впервые диагностировано 4075 случаев, умерли 2587 пациентов [9].

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

С90.0 - множественная миелома.

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

Среди плазмоклеточных опухолей в настоящее время выделяют [10]:

- моноклональную гаммапатию неясного генеза (не IgM тип):
- моноколональную гаммапатию неясного генеза с вовлечением легких цепей;

- плазмоклеточную (множественную) миелому;
- варианты плазмоклеточной миеломы: вялотекущую (асимптоматическую) миелому, несекретирующую миелому и плазмоклеточный лейкоз;
- плазмоцитому.

ММ классифицируется по стадиям и факторам риска.

Распространенной системой стадирования является классификация В. Durie и S. Salmon, предложенная в 1975 г. (табл. 1) [11], которая заменена на международную систему стадирования (International Staging System – ISS) [12], пересмотренную в 2014 г. [13].

Table 1. I	Таблица 1. Стадии ММ (по В. Durie, S. Salmon) Table 1. Multiple myeloma stages (B. Durie, S. Salmon)			
Стадия	Признаки	Клеточная масса, 10 <sup>12</sup> /м²		
	Совокупность следующих признаков:			
	1. Уровень гемоглобина >10 г/дл			
	2. Нормальный уровень кальция сыворотки			
I	3. Рентгенологически нормальная структура костей или одиночный очаг поражения	<0,6		
	4. Низкий уровень М-протеина:	(Низкая)		
	a) lgG<50 г/л;			
	б) IgA<30 г/л			
	Белок Бенс-Джонса <4 г/сут			
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	0,6–1,2 (Средняя)		
	Один или более из следующих признаков:			
	• Уровень гемоглобина <8,5 г/дл			
	• Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения			
III	• Множественные поражения костей (>3 литических очагов)	>1,2 (Высокая)		
	• Высокий уровень М-протеина			
	– lgG>70 г/л			
	– lgA>50 г/л			
	• Белок Бенс-Джонса >12 г/сут			

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

- А нормальная (креатинин сыворотки <170 мкмоль/л или 2 г/дл).
- В сниженная (креатинин сыворотки ≥170 мкмоль/л или 2 г/дл).

Классификация ISS основана на важном прогностическом значении сочетания  $\beta_2$ -микроглобулина и альбумина сыворотки крови (табл. 2) [12].

Таблица 2. International Staging System (ISS) Table 2. International Staging System (ISS)			
Стадия	Показатели	Медиана ОВ, мес	
	$\beta_2$ -Микроглобулин сыворотки <3,5 мг/л	62	
'	Альбумин ≥3,5 г/дл	02	
	β <sub>2</sub> -Микроглобулин сыворотки <3,5 мг/л		
Ш	Альбумин <3,5 г/дл	44	
11	или	44	
	$\beta_2$ -Микроглобулин сыворотки 3,5–5,5 мг/л		
III	β₂-Микроглобулин ≥5,5 мг/л	29	

В 2014 г. ISS пересмотрена (revised ISS; R-ISS). Кроме показателей β<sub>2</sub>-микроглобулина и альбумина сыворотки R-ISS учитывает наличие неблагоприятных хромосомных аномалий и высокий уровень лактатдегидрогеназы – ЛДГ (табл. 3) [13].

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

Клинические проявления ММ чрезвычайно разнообразны, но в значительной мере определяются инфильтрацией костного мозга (КМ) ПК и органными повреждениями. Клинические признаки ММ проявляются симптомами, обусловленными костными повреждениями (боли в костях, переломы костей скелета, компрессия спинного мозга, радикулярные боли), гиперкальциемией (полиурия, полидипсия, тошнота, рвота), почечной недостаточностью (тошнота, рвота, недомогание, слабость), амилоидозом (периферическая нейропатия, отеки, органомегалия), инфильтрацией миеломными клетками КМ (анемия, геморрагический синдром), снижением уровня нормальных Ід (частые инфек-

Таблица 3. Стандартные факторы риска ММ и R-ISS Table 3. Standard risk factors for multiple myeloma and R-ISS Прогностический фактор Критерии Стадии ISS  $\beta_2$ -Микроглобулин сыворотки <3,5 мг/л, Альбумин ≥3,5 г/дл Критерии не соответствуют I Ш или III стадиям  $β_2$ -Микроглобулин ≥5,5 мг/л Цитогенетические аномалии Наличие del 17p, и/или транслокации по FISH t(4;14), и/или транслокации t(14;16) Высокий риск Отсутствие цитогенетических Стандартный риск аномалий высокого риска ЛДГ ЛДГ сыворотки ниже верхней границы Норма нормального уровня Высокий уровень ЛДГ сыворотки выше верхней границы нормального уровня Новая модель ISS-стадия I, цитогенетические стратификационного риска аномалии стандартного риска по FISH и нормальный уровень ЛДГ Стадии R-ISS Критерии не соответствуют I или III стадиям R-ISS ISS стадия III и/или цитогенетические Ш аномалии высокого риска по FISH или высокий уровень ЛДГ

ции, пневмонии), криоглобулинемией (синдром Рейно, акроцианоз), синдромом гипервязкости (одышка, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен, кровоизлияния в сетчатку глаза, тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, носовые кровотечения) [10].

Длительность заболевания до появления первых клинических симптомов может составлять от нескольких месяцев до ≥2-3 лет.

## 2. Диагностика

## Критерии установления диагноза/состояния:

Тлеющая (асимптоматическая) ММ должна удовлетворять двум критериям:

1. Моноклональный протеин в сыворотке крови ≥30 г/л, и/или 500 мг в суточном анализе мочи, и/или 10-59% клональных ПК в КМ.

2. Отсутствие органных повреждений (CRAB – см. симптоматическую ММ), в том числе отсутствие признаков поражения костей (что подтверждено данными магнитно-резонансной томографии, или позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии – ПЭТ/КТ, или спиральной КТ костей в низкодозовом режиме) и отсутствие амилоидоза.

Симптоматическая ММ должна удовлетворять 3 кри-

1. Присутствие в КМ 10% и более клональных ПК или наличие подтвержденной биопсией костной/экстрамедуллярной плазмоцитомы и 1 либо несколько обозначенных ниже симптомов, обусловленных ММ:

а) гиперкальциемия – уровень кальция в сыворотке крови >11,5 мг/дл (>2,75 ммоль/л);

б) дисфункция почек – уровень креатинина в сыворотке крови >2 мг/дл (>173 ммоль/л), клиренс креатинина

в) анемия: нормохромная нормоцитарная, уровень гемоглобина на 2 г/дл (20 г/л) меньше нижней границы нормы или <10 г/дл (<100 г/л);

 г) 1 или более остеолитических очагов, в том числе подтвержденных данными рентгенографии костей, спиральной КТ или ПЭТ/КТ;

д) количество клональных плазмоцитов в КМ более 60%;

е) ненормальное соотношение свободных легких цепей (СЛЦ): ≥100 или ≤0,01;

ж) более 1 очага поражения КМ, выявленного при магнитно-резонансной томографии костей.

2. Другие симптомы: гипервязкость, амилоидоз, частые бактериальные инфекции (более 2 эпизодов в течение 12 мес).

Для несекретирующей миеломы характерно выявление в пунктате КМ 10% и более ПК, а также признаков СКАВсиндрома. Моноклонального протеина нет ни в сыворотке крови, ни в моче, что подтверждают результаты иммунофиксации. Увеличение СЛЦ отмечается у 2/3 пациентов с несекретирующей ММ.

## 2.1. Жалобы и анамнез

• У всех пациентов с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном приеме рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза при заболеваниях органов кроветворения и крови для верификации диагноза [1, 14, 15]

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

## 2.2. Физикальное обследование

• У всех пациентов с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания рекомендуется выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической, определение общего состояния по шкале ECOG (оценка общего состояния пациента по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой – Eastern Cooperative Oncology Group), а также осмотр миндалин и полости рта для уточнения распространенности и тяжести течения заболевания [1, 14, 15]. **УУР С (УДД 5)**.

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

## 2.3. Лабораторные диагностические исследования

• Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, контрольных

обследованиях и подозрении на рецидив заболевания рекомендуется для уточнения состояния пациента, выработки адекватной терапевтической тактики и/или (в случае ранее проведенной терапии) при развитии нежелательных явлений лечения выполнить следующие лабораторные исследования:

- развернутый клинический анализ крови с определением уровней гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов [1, 15, 16];
- общий (клинический) анализ мочи [1, 15, 16];
- определение количества белка в суточной моче [1, 15, 16];
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, ЛДГ, мочевина, креатинин, билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, кальций, калий) [1, 15, 16];
- коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) с включением следующих параметров: протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген [1, 15-17].

## **УУР** С (УДД 5).

• Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания рекомендуется определить КК и скорость клубочковой фильтрации расчетным методом по формулам CKD-EPI или MDRD для уточнения состояния функции почек и определения необходимости модификации терапии или доз препаратов при наличии почечной недостаточности и/или определения показаний к назначению гемодиализа [1, 15, 16].

## **УУР** С (УДД 5).

Комментарий: рекомендации по коррекции дозы леналидомида $^{**}$  в зависимости от функции почек (см. Приложение A3.2).

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания рекомендуется для уточнения активности основного заболевания или оценки ответа на терапию выполнить следующие обследования:
  - определить соотношение белковых фракций в крови (кроме пациентов с несекретирующей, вялотекущей миеломой и миеломой легких цепей) и моче методом электрофореза с количественным определением моноклонального и поликлональных Ig и β<sub>2</sub>-микроглобулина [1, 15, 16, 18, 19];
  - исследование моноклональности Ід в крови и суточной моче методом иммунофиксации с количественным определением уровня М-градиента [1, 15, 16, 19].

## УУР С (УДД 5).

Комментарий: характерным для ММ является увеличение содержания общего белка в сыворотке крови. При электрофорезе белков сыворотки крови М-градиент определяется у 80% пациентов ММ в виде характерного пика, при иммунофиксации – у 93%. Физические особенности парапротеинов лежат в основе синдрома гипервязкости, вероятность которого возрастает с увеличением содержания парапротеинов в плазме крови.

Нередко у пациентов с ММ выявляется экскреция патологического белка с мочой. Эти случаи относят к миеломе Бенс-Джонса. Для скрининга мочевого протеина (необходим сбор мочи в течение 24 ч) также используют электрофорез и иммунофиксацию.

На основании уровня парапротеинов определяются стадия ММ (см. раздел 1.5 «Классификация заболевания или состояния»), а также глубина ответа на ММ (см. раздел 3.6 «Определение эффективности лечения»).

Иммунофиксацию необходимо выполнять, даже если при электрофорезе крови характерный пик не выявлялся. Она проводится с целью уточнения моноклональной природы М-градиента, обнаруженного в ходе электрофореза белковых фракций и его типирования (определения, какие типы тяжелых и легких цепей входят в его состав).

• Всем пациентам с несекретирующей, олигосекретирующей, вялотекущей миеломой и миеломой легких цепей, а также при диализзависимой почечной недостаточности, подозрении на заболевание, первичном или повторном приеме по поводу выявленного заболевания, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания рекомендуется определение содержания СЛЦ в крови для уточнения активности основного заболевания или оценки ответа на терапию [1, 15, 16, 20].

## **УУР В (УДД 3).**

Комментарий: включение метода определения СЛЦ в сыворотке крови в план обследования пациентов с предполагаемой моноклональной гаммапатией позволяет увеличить диагностическую чувствительность имеющихся методов определения парапротеина, а также проводить мониторинг пациентов с несекретирующей ММ. Анализ СЛЦ у пациентов с ММ приобретает особое значение в прогнозировании ремиссии, поскольку противоопухолевый ответ (ПО) по результатам их определения наступает раньше по сравнению с результатами стандартных иммунохимических исследований.

• Всем пациентам с подозрением на ММ или ММ, обнаруженной при первичном или повторном приеме по поводу выявленного заболевания, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания, рекомендуются определение основных групп крови по АВО, определение антигена D системы Резус (резус-фактора), определение фенотипа антигенов эритроцитов для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [1].

## **УУР** С (УДД 5).

• Всем пациентам с подозрением на ММ или обнаруженной ММ при первичном или повторном приеме по поводу выявленного заболевания, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания рекомендуются определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови; определение антител к поверхностному антигену (ĤBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови с целью уточнения необходимости терапии или профилактики реактивации вирусного гепатита [1].

## **УУР** С (УДД 5).

• Всем пациентам с подозрением на ММ или обнаруженной ММ при подозрении на заболевание при первичном или повторном приеме по поводу выявленного заболевания, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания рекомендуется определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусам иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) и ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови для уточнения необходимости одновременного проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [1].

## **УУР С (УДД 5).**

Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания рекомендуется исследование уровня поликлональных Ig в крови для оценки степени гуморального иммунодефицита [1, 15, 16].

## **УУР С (УДД 5).**

**Комментарий:** снижение уровня поликлональных Ig часто сопровождает активную ММ и является одним из факторов риска повышенной склонности пациентов к инфекционным осложнениям [21]. Выявление сниженного уровня поликлонального Ig требует большей настороженности лечащего врача относительно возможности развития инфекционных осложнений, при повторяющихся инфекциях и сохранении низкого уровня поликлональных Ід возможно рассмотрение вопроса о медикаментозной коррекции иммунодефицита.

• Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном приеме, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания рекомендуется выполнить получение цитологического препарата КМ путем пункции (стернальная пункция), цитологическое (миелограмма) и иммунофенотипическое (методом проточной цитофлуориметрии) исследование мазка КМ для подтверждения и формулирования диагноза [22].

## УУРС (УДД4).

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном приеме, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания рекомендуется выполнить получение гистологического препарата КМ (трепанобиопсию) и патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала КМ с применением иммуногистохимических методов для подтверждения и формулирования диагноза [22].
  - **УУР** С (УДД 4).
- Всем пациентам с впервые выявленной ММ, а также при 1 и 2-м рецидивах **рекомендуется** выполнить цитогенетическое исследование ПК (кариотипирование и FISH) для выявления наиболее прогностически важных цитогенетических аномалий: t(4;14), t(14;16), t(6;14), del 17p13, t(11;14), del13, плоидности и изменений хромосомы 1 [13]. **УУР С (УДД 4).**

**Комментарий:** мутации t(4;14), t(14;16) и del17p включены в пересмотренную систему стадирования MM R-ISS как относящиеся к высокому риску, поэтому они должны оцениваться у всех пациентов с ММ при установлении диагноза.

## 2.4. Инструментальные диагностические исследования

Всем пациентам при установке диагноза ММ, перед началом терапии, при оценке эффекта терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания рекомендуется выполнить КТ всех отделов позвоночника, грудной клетки, таза (предпочтение отдается низкодозной КТ всего скелета) для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных плазмоцитом с определением их размеров [1, 23].

## **УУР С (УДД 5).**

• Всем пациентам при установке диагноза ММ перед началом терапии, при оценке эффекта терапии, а также подозрении на рецидив заболевания при невозможности выполнить КТ рекомендуется осуществить ренттенологическое исследование костей: рентгенографию (включая череп, грудную клетку, все отделы позвоночника, таз, плечевые и бедренные кости) для уточнения наличия и распространенности поражения костей [1].

УУР С (УДД 5).

Всем пациентам при установке диагноза ММ перед началом терапии, при оценке эффекта терапии, а также подозрении на рецидив заболевания в качестве альтернативы КТ всего скелета для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных плазмоцитом с определением их размеров рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ [24].

## **УУР** С (УДД 5).

**Комментарий:** при планировании этапа высокодозного лечения с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками (ауто-ТГСК) динамика опухолевого процесса по данным ПЭТ/КТ имеет прогностическое значение.

 Всем пациентам с подозрением на тлеющую миелому или солитарную плазмоцитому, а также при подозрении на компрессию спинного мозга (для визуализации оболочек спинного мозга) рекомендуется выполнение магнитнорезонансной томографии всех отделов позвоночника и таза [1].

## **УУР** С (УДД 5).

- Всем пациентам с верифицированной ММ перед началом терапии рекомендуется для своевременного выявления сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной системы, определения необходимости профилактики или лечения соответствующей коморбидности выполнить следующие исследования [1]:
  - электрокардиографию; эхокардиографию;
  - ультразвуковую допплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей;
  - рентгенографию или КТ органов грудной клетки; эзофагогастродуоденоскопию.

## УУ́Р С (УДД 5).

 Всем пациентам с верифицированной ММ с коморбидностью, которая может повлиять на выбор программы противоопухолевого лечения, перед началом терапии рекомендуется консультация соответствующего врачаспециалиста (кардиолога, невропатолога, оториноларинголога и др.) [1].

**УУР** С (УДД 5).

## 2.5. Иные диагностические исследования

Не применяются.

## 3. Лечение

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинических рекомендациях, направлены на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяются 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 пациента.

## 3.1. Показания к началу терапии и определение стратегии лечения

- Пациентам с тлеющей (бессимптомной) миеломой специфическая терапия не рекомендуется [25].
   УУР С (УДД 5).
- Пациентам с симптоматической ММ рекомендуется начало специфической противоопухолевой терапии [25].
   УУР С (УЛЛ 5).

Комментарий: тактика ведения пациентов моложе 65 лет и пожилых пациентов отличается. Для лечения «первичных» пациентов моложе 65 лет с ММ без серьезной сопутствующей патологии в программу лечения включают высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Пациентам старие 65 лет или молодым лицам с кли-

нически значимыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без этапа ВДХТ с ауто-TTCK.

При выборе схемы индукционной терапии необходимо также учитывать сопутствующие заболевания пациента и осложнения ММ. При наличии клинически значимой кардиальной патологии целесообразно исключить из терапии антрациклины. Для лечения пациентов с почечной недостаточностью терапией выбора являются бортезомибсодержащие режимы с высокими дозами дексаметазона\*\*. При наличии жизнеугрожающих состояний (клинически значимое кровотечение, некомпенсированный сахарный диабет тяжелого течения) противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.

## 3.2. Лечение пациентов с впервые диагностированной ММ – не кандидатов на ВДХТ с ауто-ТГСК (старше 65 лет)

• Пациентам с впервые диагностированной ММ — не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК — **рекомендуется** лечение одной из программ с включением бортезомиба\*\* — VMP или VD (описание режимов — см. Приложение A3.1) [26]. **УУР А (УДД 1).** 

**Комментарий:** в рандомизированном исследовании VISTA проведено сравнение эффективности комбинации мелфа-

лана\*\* и преднизолона\*\* (МР) и комбинации бортезомиба\*\* с мелфаланом\*\* и преднизолоном\*\* (VMP) у пациентов с впервые диагностированной ММ [27]. Значительное преимущество схемы VMP по сравнению с MP, включая общую эффективность, частоту полных ремиссий (ПР), время до прогрессирования (ВДП), ОВ, позволило рассматривать схему VMP в качестве современной стандартной терапии 1-й линии пациентов с ММ, которым не планируется проведение ВДХТ с ауто-ТГСК. Продолжительность лечения по схеме VMP должна составлять не менее 9 циклов.

В двух рандомизированных исследованиях III фазы показано, что еженедельное введение бортезомиба\*\* вместо введения препарата 2 раза в неделю не снижает эффективности лечения, но позволяет значительно уменьшить развития периферической полинейропатии [28, 29]. Программу VMP с введением бортезомиба\*\* 1 раз в неделю рекомендуется использовать у пожилых пациентов с ММ как предпочтительную.

С целью уменьшения побочных эффектов бортезомиба\*\* при появлении признаков токсичности необходима своевременная редукция дозы препарата. Кроме того, подкожное введение бортезомиба\*\* вместо внутривенного существенно снижает частоту развития нежелательных явлений.

Высокоэффективным методом ведения «первичных» пациентов ЙЙ является сочетание бортезомиба\*\* с дексаметазоном\*\* (VD) [30].

Поддерживающая терапия бортезомибом\*\* увеличивает частоту ПР, ВБП и ВДП. Поскольку убедительных данных об увеличении ОВ нет, согласно рекомендациям ESMO поддерживающая терапия у пожилых пациентов не рекомендуется [15].

• Пациентам с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК - в качестве альтернативной опции, а также при наличии противопоказаний к применению бортезомиба\*\* рекомендуется проведение терапии комбинациями с включением леналидомида\*\* (Rd, MPR; описание режимов – см. Приложение АЗ.1) [26, 31].

## УУР А (УДД 1).

**Комментарий:** в рандомизированном исследовании FIRST [32, 33] показано, что длительная непрерывная терапия по схеме Rd улучшает ВБП по сравнению с фиксированным числом курсов Rd длительностью 18 мес. Так, в группе пациентов, получавших терапию Rd непрерывно, медиана ВБП составила 26 мес, а показатель 4-летней ВБП – 33%, в то время как при лечении Rd-18 эти показатели равнялись 21 мес и 14% соответственно. При этом в группе пациентов, получавших длительно схему Rd и достигиих ПР или очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР),4-летняя ВБП составила 75%.

В 2 проспективных рандомизированных исследованиях изучали эффективность 3-препаратной схемы мелфалан\*\*/преднизолон\*\*/леналидомид\*\* (MPR) по сравнению со схемой мелфалан\*\*/преднизолон\*\* (МР) [34]. Преимущество ВБП отмечено в случае применения MPR с последующим длительным назначением леналидомида\*\* (схема MPR-R). Однако различий в показателях ОВ не достигнуто.

• Пациентам с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК – в качестве альтернативной опции рекомендуется добавление даратумумаба\*\* к программе VMP (описание режимов – см. Приложение A3.1) [35]. **УУР А (УДД 2).** 

Комментарий: в крупном рандомизированном исследовании III фазы изучали эффективность добавления анти-CD38 моноклонального антитела даратумумаба\*\* к комбинации бортезомиба\*\*, мелфалана\*\* и преднизолона\*\* (VMP) у пациентов с впервые диагностированной ММ – не кандидатов на ауто-ТГСК. При медиане наблюдения 27,8 мес 30-месячная ВБП в группе DVMP составила 60%, а в группе VMP медиана ВБП достигнута и составила 19,1 мес (различия статистически достоверны, p<0,0001). Общий ответ в группе DVMP составил 91%, а в контрольной – 74%, при этом полный и более глубокий ответ на терапию достигался значительно чаще в группе даратумумаба\*\* (45 и 25% соответственно), а также частота достижения МОБ-негативности при пороге чувствительности 10<sup>5</sup> была более чем в 3 раза  $ar{ ext{в}}$ ьиие  $\hat{ ext{в}}$  группе DVMP (27 и 7% соответственно).

Добавление даратумумаба\*\* к режиму VMP не приводило к повышению токсичности: частота отмены терапии в 2 раза ниже в группе даратумумаба\*\* (5% при применении DVMP и 10% при применении VMP). Инфузионные реакции, обусловленные введением даратумумаба\*\*, отмечались у 27,7% пациентов и развивались в основном во время 1-го введения препарата.

• Пациентам старше 65 лет с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК, которым не могут быть назначены бортезомиб\*\* и леналидомид\*\*, рекомендуется проведение терапии комбинацией бендамустина\*\* и преднизолона\*\* (ВР; описание режимов – см. Приложение А3.1) [15].

## **УУР** С (УДД 5).

Комментарий: основанием для использования этой программы стали результаты рандомизированного исследования по сравнению ее эффективности с традиционной ранее терапией по схеме МР. В исследовании показаны более высокая частота ПР и более длительная медиана времени до неудач лечения при использовании ВР, но при этом не выявлено улучшения ОВ.

- Пациентам, имеющим по крайней мере 1 неблагоприятный фактор (возраст 75 лет и старше, сопутствующие заболевания с нарушением функции органов), рекомендуется соответствующая редукция доз препаратов (табл. 4) [1]. **УУР С (УДД 5).**
- Пациентам старше 75 лет с неудовлетворительным физическим состоянием, тяжелой сопутствующей патологией рекомендуется терапия комбинацией мелфалана\*\* с преднизолоном\*\* (описание режимов - см. Приложение А3.1) [1].

УУР С (УДД 5).

## 3.3. Лечение пациентов с впервые диагностированной ММ, кандидатов на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК

• Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65-70 лет с хорошим соматическим ста-

Таблица 4. Рекомендации по снижению доз препаратов у пожилых пациентов с MM Table 4. Drug dosage reduction recommendations for elderly patients with multiple myeloma				
	Уровень дозировки			
Лекарственный препарат	0	1	2	
Бортезомиб**	1,3 мг/м², дни 1, 4, 8, 11, каждые 3 нед	1,3 мг/м² 1 раз в неделю, дни 1, 8, 15, 22, каждые 5 нед	1,0 мг/м2 1 раз в неделю, дни 1, 8, 15, 22, каждые 5 нед	
Леналидомид** (с дексаметазоном**)	25 мг в день, дни 1–21, каждые 4 нед	15 мг в день, дни 1–21, каждые 4 нед	10 мг в день, дни 1–21, каждые 4 нед	
Дексаметазон**	40 мг в день, дни 1, 8, 15, 22, каждые 4 нед	20 мг в день, дни 1, 8, 15, 22, каждые 4 нед	10 мг в день, дни 1, 8, 15, 22, каждые 4 нед	
Мелфалан**	0,25 мг/кг или 9 мг/м², дни 1–4, каждые 4–6 нед	0,18 мг/кг или 7,5 мг/м², дни 1–4, каждые 4–6 нед	0,13 мг/кг или 5 мг/м², дни 1–4, каждые 4–6 нед	
Преднизолон**	60 мг/м², дни 1–4	30 мг/м², дни 1–4	15 мг/м², дни 1–4	
Циклофосфамид**	100 мг в день, дни 1–21, каждые 4 нед	50 мг в день, дни 1–21, каждые 4 нед	50 мг через день, дни 1–21, каждые 4 нед	

без тяжелых сопутствующих заболеваний рекомендуется проведение высокодозной консолидации, включающей 1 или 2 трансплантации ауто-ТГСК [36, 37]. **УУР А (УДД 1).** 

Комментарий: возрастные ограничения обусловлены тем, что у пожилых пациентов возрастает риск трансплантат-ассоциированной летальности. Особенно это важно для возрастной категории старше 70 лет, при которой указанный риск может достигать 8%. Миеломная нефропатия (включая диализзависимую почечную недостаточность) не является противопоказанием для выполнения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Пациент может быть направлен в трансплантационный центр, располагающий возможностью проведения гемодиализа.

## 3.3.1. Индукционный этап терапии

- Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, которым планируется консолидация ауто-ТГСК, в качестве индукционной терапии рекомендуется применять один из следующих режимов терапии (описание режимов – см. Приложение А3.1) [38, 39]:
  - бортезомиб\*\*/циклофосфамид\*\*/дексаметазон\*\* (VCD);
  - бортезомиб\*\*/доксорубицин\*\*/дексаметазон\*\* (PAD); бортезомиб\*\*/дексаметазон\*\* (VD).

## **УУР А (УДД 1).**

Комментарий: триплеты, включающие бортезомиб\*\*, считаются самыми эффективными режимами, так как имеют большую эффективность, чем VD. Во всех представленных схемах оптимальным является подкожное введение бортезомиба\*\*.

- Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, которым планируется выполнение ауто-ТГСК, при недостаточном ответе на индукционную терапию бортезомибсодержащими режимами (не достигнута по крайней мере частичная ремиссия – ЧР – после 4–6 циклов) рекомендуется применять 2-ю линию терапии одним из следующих леналидомидсодержащих режимов терапии (описание режимов – см. Приложение А3.1) [26, 40–42]:
  - леналидомид\*\*/дексаметазон\*\* (RD/Rd);
  - леналидомид\*\*/бортезомиб\*\*/дексаметазон\*\* (VRD);

  - леналидомид\*\*/доксорубицин\*\*/дексаметазон\*\* (RAD); леналидомид\*\*/циклофосфамид\*\*/дексаметазон\*\* (RCD); леналидомид\*\*/циклофосфамид\*\*/преднизолон\*\* (RCP). **УУР С (УДД 5).**

Комментарий: количество курсов индукционной терапии определяется ПО на лечение и согласовывается с трансплантационным центром. Поскольку леналидомид\*\* обладает миелосупрессивным эффектом, мобилизацию и сбор ауто-ТГСК целесообразно выполнять после 4-го леналидомидсодержащего курса.

• Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65-70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, которым планируется консолидация ауто-ТГСК, в качестве индукционной терапии не рекомендуется применять схемы терапии, включающие мелфалан\*\* (описание режимов - см. Приложение А3.1) [1, 43].

## **УУР** С (УДД 5).

Комментарий: мелфалан\*\* обладает миелосупрессивным эффектом, что может оказывать негативное влияние на мобилизацию ауто-ТГСК.

## 3.3.2. Трансплантационный этап

Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65-70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, достигшим ПР или ЧР после индукционной терапии, рекомендуется выполнение мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) крови под лабораторным контролем количества стволовых кроветворных

клеток в периферической крови и аферезном продукте методом проточной цитометрии для последующего выполнения ауто-ТГСК [1, 36, 37].

## **УУР С (УДД 5).**

Комментарий: наиболее часто используемым режимом мобилизации является сочетание химиотерапевтических препаратов (чаще всего циклофосфамида\*\* в дозе 2-4 г/м $^2$ ) за 4 дня до начала терапии Г-КСФ и рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора ( $\#\Gamma$ -КСФ) подкожно –  $n/\kappa$  в дозе 5 мкг/кг в сутки [44]. #Г-КСФ может также применяться в монорежиме на фоне стабильного состояния кроветворения (п/к в дозе 10 мкг/кг в сутки до афереза) [45]. При недостаточной эффективности мобилизации или проведении ее повторно возможно включение в режим препарата плериксафор – 0,24 мг/кг в сутки n/к за 6-11 ч до афереза, возможно применение плериксафора в течение 2–4 дней подряд (до 7 дней непрерывного применения).

При наличии возможности рекомендуется собирать ауто-ТГСК в количестве, достаточном для выполнения двух трансплантаций.

Поскольку леналидомид\*\* обладает миелосупрессивным эффектом, в случае применения в индукционном этапе леналидомидсодержащей терапии мобилизацию и сбор ауто-ТГСК целесообразно выполнять после 4-го леналидомидсодержащего курса.

• Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65-70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, достигшим ПР или ЧР после индукционной терапии, в случае успешного сбора ГСК крови рекомендуется выполнение ВДХТ мелфаланом\*\* и последующей ауто-ТГСК [36, 37].

## **УУР А (УДД 1).**

Комментарий: пациенты, достигшие ПР или ОЧХР (см. раздел 7 данных рекомендаций) после индукционной терапии, должны рассматриваться в качестве кандидатов на выполнение ауто-ТГСК, поскольку именно в этих случаях возможно достижение максимального эффекта от консолидации высокодозным мелфаланом\*\* (200 мг/м²) [46] и значительного увеличения выживаемости пациентов без признаков прогрессирования заболевания.

Интервал от мобилизации до начала предтрансплантационного кондиционирования должен составлять от 2 до 4 нед. При выраженном нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин), не требующем проведения гемодиализа, а также пациентам старшего возраста (65-70 лет) целесообразно снижать дозу мелфалана\*\* до 140 мг/м2. Для пациентов, находящихся на программном гемодиализе, дозу мелфалана\*\*  $(140-200\,{\rm Mг/m^2})$  определяет трансплантационный центр. Гемодиализ проводится в -4, -2-й (перед введением мелфалана\*\*) и 0-й день (перед трансфузией лейкоконцентрата).

• Для пациентов с ММ, которым выполнена ВДХТ и ауто-ТГСК, через 100 дней после проведения ВДХТ и ауто-ТГСК рекомендуется иммунофенотипирование биологического материала (пунктата КМ) для выявления маркеров минимальной остаточной болезни (МОБ) при гемобластозах [47]

УУР С (УДД 4).

## 3.3.3. Этап консолидирующего лечения

• Для пациентов с ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65-70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний после выполнения ВДХТ и ауто-ТГСК рекомендуется проведение консолидирующей терапии для повышения качества ПО, достигнутого на предыдущих этапах лечения [48-51].

## **УУР С (УДД 5).**

Комментарий: консолидирующую терапию целесообразно начинать через 3 мес после аўто-ТГСК, а также получения результатов контрольного обследования, подтвердившего отсутствие прогрессии заболевания. Консолидирующая терапия включает в себя проведение 2–3 курсов (например, VCD, VRD). Одним из вариантов консолидирующего лечения у пациентов, у которых собрано достаточное

количество ГСК, может рассматриваться 2-я (тандемная) ауто-ТГСК. Вопрос о необходимости проведения консолидации решается в трансплантационном центре.

## 3.3.4. Этап поддерживающей терапии

В настоящее время рядом крупных многоцентровых исследований показано значение поддерживающей терапии, назначаемой после 1 или 2-й ауто-ТГСК. При этом в качестве терапевтических препаратов рассматриваются бортезомиб $^{**}$  в дозе 1,3 мг/ $^{2}$  каждые 2 нед в течение 2 лет или до прогрессии и леналидомид\*\* в дозе 10-15 мг/сут в течение 1-2 лет или до прогрессии. Исследовательские центры представляют убедительные данные по увеличению показателей ВБП, ВДП и ОВ.

• Для пациентов с ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65-70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, ответивших на индукционную терапию бортезомибом\*\* (достигнута по крайней мере ЧР после 4–6 циклов бортезомибсодержащей терапии), после выполнения ВДХТ, одной или тандемной ауто-ТГСК и консолидирующей терапии (если она проводилась) рекомендуется осуществление поддерживающей терапии бортезомибом\*\* в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 нед в течение 2 лет или до прогрессии с целью подавления пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и предупреждения рецидива заболевания [52]. **УУР А (УДД 2).** 

**Комментарий:** согласно IMWG (Международная группа по изучению множественной миеломы) поддерживающая терапия бортезомибом\*\* целесообразна только в случаях достижения ответа на препарат на этапе индукции, однако длительное применение препарата после ауто-ТГСК (в течение 2 лет) потребует редукции дозы препарата у 1/3 пациентов. Группа HOVON показала, что поддерживающая терапия бортезомибом\*\* после ауто-ТГСК эффективна у пациентов с del17p.

• Для пациентов с ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65-70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний после выполнения ВДХТ, одной или тандемной ауто-ТГСК и консолидирующей терапии (если она проводилась) рекомендуется выполнение поддерживающей терапии леналидомидом\*\* в дозе 10- $15 \,\mathrm{Mr/cyr}$  в течение  $1{-}2$  лет или до прогрессии с целью подавления пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и предупреждения рецидива заболевания [53–55].

**УУР А (УДД 2).** 

Комментарий: роль поддерживающей терапии леналидомидом\*\* после ауто-ТГСК оценена в 3 крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Во всех исследованиях медиана длительности поддерживающей терапии леналидомидом $^{**}$  составила 1-2 года.

При оценке эффективности поддерживающей терапии леналидомидом\*\* по сравнению с плацебо показаны удвоение ВБП, снижение риска прогрессирования заболевания на 50%, а исследование CALGB 100104 подтвердило улучшение показателей ОВ. Поддерживающая терапия леналидомидом\*\* сопровождается удовлетворительной переносимостью с умеренной гематологической токсичностью без увеличения случаев нейротоксических, тромботических и инфекционных осложнений. Однако вероятность возникновения вторых опухолей на фоне длительного приема леналидомида\*\* заставляет врачей и пациентов взвешивать достоинства поддерживающей терапии леналидомидом\*\* по отношению к низкому, но все же имеющему значение риску вторых опухолей. В метаанализе всех рандомизированных исследований, сравнивающих леналидомид\*\* с плацебо, который представлен на конгрессе ASCO 2016, M. Attal и соавт. показали, что использование поддерживающей терапии леналидомидом\*\* после ауто-ТГСК имело 2,5-летнее преимущество перед плацебо, и это преимущество превышало риск развития вторых опухолей.

После ауто-ТГСК поддерживающую терапию рекомендуется назначать через 90-100 дней после переливания стволовых клеток. Предварительно проводится обследование пациента для подтверждения сохраняющегося ПО и отсутствия прогрессирования заболевания.

В центрах, где есть возможность проводить иммунофенотипирование или секвенирование нового поколения клеток КМ, целесообразно выполнять мониторинг МОБ у пациентов, достигших ПР. Возможно, именно результаты МОБ повлияют на тактику посттрансплантационной терапии.

## 3.4. Лечение рецидивов ММ

Рецидивы при ММ неизбежно наступают у большинства пациентов. Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При поздних рецидивах (спустя 12 мес после окончания предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии. При ранних рецидивах и рефрактерной ММ необходима смена программы лечения с включением препаратов с другим механизмом действия. Повторную ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидиве целесообразно проводить только в тех случаях, когда ремиссия после первой ВДХТ продолжалась 2-3 года.

• Для пациентов с ММ с иммунохимическим рецидивом или прогрессией ММ, когда отмечается медленное нарастание уровня моноклонального белка при отсутствии клинических симптомов, рекомендуется выжидательная тактика до появления показаний к противорецидивной терапии (появление CRAB-симптомов, быстрого нарастания М-градиента - см. следующую рекомендацию) [1].

**УУР** С (УДД 5).

• Пациентам с признаками клинического рецидива, а также при быстром нарастании парапротеина (удвоение содержания М-градиента в течение 2 мес) рекомендуется противорецидивная терапия [1].

## УУР С (УДД 5).

Комментарий: признаками клинического рецидива являются CRAB-симптомы:

- гиперкальциемия (содержание кальция крови >2,75 ммоль/л);
- почечная недостаточность, объясняемая миеломой;
- анемия (гемоглобин <100 г/л);
- костные поражения (литические повреждения или остеопороз с компрессионными переломами).

## 3.4.1. Лечение рецидива ММ, не отягощенного двойной рефрактерностью

Выбор терапии рецидива зависит от эффективности предшествующей линии терапии, клинических особенностей пациента (наличие полинейропатии или почечной недостаточности, тромбозы в анамнезе и др.), а также от предпочтений и опыта центра и лечащего врача. У пациентов, у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу $^{**}$  и леналидомиду $^{**}$ , могут применяться следующие варианты лечения (описание режимов - см. Приложение АЗ.1) [56-60]:

- бортезомибсодержащие\*\* режимы; леналидомидсодержащие\*\* режимы; комбинация бортезомиба\*\*, леналидомида\*\* и дексаметазона\*\*;
- комбинация карфилзомиба\*\*, леналидомида\*\* и дексаметазона\*\*
- комбинация иксазомиба\*\*, леналидомида\*\* и дексаметазона\*\*.
- комбинация даратумумаба\*\*, леналидомида\*\* и дексаметазона\*\*;
- комбинация даратумумаба\*\*, бортезомиба\*\* и дексаметазона\*\*.
- комбинация элотузумаба\*\*, леналидомида\*\* и дексаметазона\*\*.

Для лечения ММ с полинейропатией следует отдавать предпочтение схемам на основе леналидомида\*\*, в то время как у пациентов с тромбозами в анамнезе, а также почечной недостаточностью больше подходят программы на основе бортезомиба\*\*. У пациентов с ММ с почечной недостаточностью также используют программы на основе бендамустина\*\*, карфилзомиба\*\*. При агрессивном рецидиве целесообразно использование схем, включающих одновременно бортезомиб\*\* и леналидомид\*\*.

• Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу\*\*, в качестве одной из возможных опций рекомендуется терапия с включением в схему лечения бортезомиба\*\* в сочетании с дексаметазоном\*\* и/или цитостатическими препаратами (описание режимов – см. Приложение А3.1) [56–58].

## У**У**Р А (УДД 1).

Комментарий: результаты крупного рандомизированного исследования APEX выявили более высокую эффективность бортезомиба\*\* (43%) по сравнению с дексаметазоном\*\* в высокой дозе (18%), а также улучшение показателей ВДП и ОВ. Добавление дексаметазона\*\* к терапии бортезомибом\*\* (VD) улучшает результаты на 12–18%. Программа VD считается одним из стандартов лечения рецидивов/рефрактерной ММ.

В рандомизированном исследовании III фазы ММҮ-3021 показано, что у пациентов с рецидивами ММ бортезомиб\*\*, вводимый п/к, не уступает по эффективности бортезомибу\*\*, вводимому внутривенно (в/в), и позволяет достичь такого же уровня ВДП и ОВ. Более того, при подкожном введении бортезомиба\*\* значительно реже, чем при в/в введении препарата, развивались нежелательные явления, в том числе периферическая полинейропатия. Таким образом, подкожное введение бортезомиба\*\* следует рассматривать как стандартный метод введения препарата у всех пациентов с ММ.

Комбинация бортезомиба\*\* с циклофосфамидом\*\* и дексаметазоном\*\* (VCD, CVD) эффективна у 75–82% пациентов с рецидивами ММ, обладает умеренно выраженной токсичностью и может быть использована для проведения терапии этих пациентов. Для лечения рецидивов ММ также применяют другие программы с включением бортезомиба\*\* (VMP, PAD, Vel-PLD).

Практическое значение имеет вопрос об эффективности повторного использования бортезомиба\*\*. По данным проспективного исследования, возобновление лечения бортезомибом\*\* эффективно у 40% пациентов. Результаты одного из ретроспективных исследований показали, что у пациентов, ранее эффективно леченных бортезомибом\*\*, в 63% случаев возобновление лечения этим препаратом позволило получить ПО (55% пациентов получали дексаметазон\*\*). При этом медиана ВДП достигла 9,3 мес, OB – 1,7 года. Эффективность повторного лечения бортезомибом\*\* зависела от длительности интервала без лечения после первоначальной терапии этим препаратом. У пациентов с интервалом без лечения после предшествующего лечения этим препаратом более 6 мес общая эффективность составила 76,9%, у пациентов с интервалом без лечения 6 мес и менее – 38,1%.

Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к леналидомиду\*\*, в качестве одной из возможных опций рекомендуется терапия с включением в схему лечения леналидомида\*\* в сочетании с дексаметазоном\*\* (описание режимов – см. Приложение А3.1) [56].

## **УУР А (УДД 1).**

Комментарий: в двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы показано, что сочетание леналидомида\* с дексаметазоном\* существенно превышает по эффективности лечение дексаметазоном\* в высокой дозе. Общая эффективность терапии леналидомидом\* и дексаметазоном\* составила 61 и 60,6%, а дексаметазоном\* — 19,9 и 24%. ПР и почти ПР при лечении леналидомидом\* и дексаметазоном\* получены у 24% пациентов. Медиана ВДП при лечении леналидомидом\* и дексаметазоном\* составила 11,2 мес (при лечении дексаметазоном\* – 4,7 мес). Медиана ОВ составила соответственно 35 и 31 мес.

Существуют данные, указывающие на то, что использование леналидомида\*\* с дексаметазоном\*\* при первом рецидиве более эффективно, чем их применении после многократных курсов терапии спасения. Частота ПР и ОХЧР существенно выше при использовании леналидомида\*\* и

дексаметазона\*\* в качестве терапии 2-й линии, чем при назначении этой программы в качестве терапии 3-й и последующих линий терапии (39,8% по сравнению с 27,7%). Медиана ОВ также существенно продолжительнее, когда леналидомид\*\* с дексаметазоном\*\* применяли при первом рецидиве, по сравнению с ситуациями, когда данную комбинацию использовали после 2-й и более линий химиотерапии (42 мес по сравнению с 35,8 мес).

В клиническом исследовании VISTA показано, что при развитии рецидива после 1-й линии лечения по схеме VMP эффективность программ на основе леналидомида\*\* выше (73%) по сравнению с бортезомибсодержащей терапией (41%).

Перед началом терапии леналидомидом<sup>\*\*</sup> необходимо оценить функцию почек и провести соответствующую коррекцию дозы препарата (см. Приложение A3.2).

При лечении леналидомидом\*\* пациентов с ММ с почечной недостаточностью необходим тщательный контроль за показателями крови из-за более часто развивающейся миелосупрессии в процессе лечения, чем при нормальной функции почек.

Для уменьшения частоты развития тромбозов при лечении леналидомидом\*\* и дексаметазоном\*\* необходима антикоагулянтная профилактика. Пациентам со стандартным риском венозной тромбоэмболии назначают низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (80–100 мг). При более высоком риске тромбозов, особенно у обездвиженных пациентов, лиц, имеющих тромбозы или тромбоэмболии в анамнезе, или у пациентов, получающих эритропоэтин\*\*, следует рассмотреть возможность использования профилактической дозы низкомолекулярного гепарина.

В соответствии с накопленным клиническим опытом для улучшения переносимости терапии рекомендуют проводить соответствующую коррекцию дозы дексаметазона\*\* в зависимости от возраста пациентов.

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу\*\* и леналидомиду\*\*, при агрессивном течении рецидива в качестве одной из возможных опций может быть **рекомендована** терапия с включением в схему лечения бортезомиба\*\*, леналидомида\*\* и дексаметазона\*\* (описание режимов см. Приложение А3.1) [60]. **УУР С (УДД 4).**
- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу\*\* и леналидомиду\*\*, в качестве одной из возможных опций рекомендуется терапия с применением комбинированной схемы лечения карфилзомибом\*\*, леналидомидом\*\* и дексаметазоном\*\* (описание режимов см. Приложение А3.1) [61].

## **УУР А (УДД 1)**.

Комментарий: в крупном рандомизированном исследовании III фазы ASPIRE показано, что добавление карфилзомиба\*\* к сочетанию леналидомида\*\* и дексаметазона\*\* значительно улучшает ВБП и ОВ у пациентов с рецидивами ММ. Медиана ВБП составила 26,3 мес в группе пациентов, получавших карфилзомиб\*\*, и 17,6 мес у пациентов, получавших только леналидомид\*\* с дексаметазоном\*\*, медиана ОВ – 48,3 мес против 40,4 мес соответственно. Частота ремиссий также значительно выше в группе пациентов, получавших карфилзомиб\*\*, и составила 87,1% (по сравнению с 66,7% в контрольной группе), а частота  $\Pi P - 31,8\%$  (9,3% в контрольной группе). Частота периферической нейропатии практически одинакова в обеих группах. Другие негематологические осложнения 3–4-й степени встречались чаще при лечении карфилзомибом\*\* и включали одышку (2,8 и 1,8% соответственно), сердечную недостаточность (3,8 и 1,8% соответственно) и гипертензию (4,3 и 1,8%). Лечение по схеме КRd рекомендуется при агрессивном течении рецидива, и его продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

 Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу\*\* и леналидомиду\*\*, в качестве одной из возможных опций рекомендуется терапия с применением

комбинированной схемы лечения карфилзомиба\*\* и дексаметазона\*\* (описание режимов – см. Приложение А3.1) [61]. **УУР А (УДД 1).** 

Комментарий: в исследовании III фазы ENDEAVOR показано, что применение комбинации карфилзомиба\*\* с дексаметазоном\*\* в 2 раза увеличивает ВБП по сравнению с комбинацией бортезомиба\*\* с дексаметазоном\*\* в этой группе пациентов (18,7 мес против 9,4 мес); увеличение ОВ при применении карфилзомиба\*\* также значимо (47,6 мес против 40,0 мес). Частота нежелательных явлений 3–4-й степени в группе карфилзомиба\*\* выше по сравнению с группой бортезомиба\*\*: гипертензия встречалась у 8,9 и 2,6% пациентов соответственно, одышка – у 5,6 и 2,2%, сердечная недостаточность – у 4,8 и 1,8%, острая почечная недостаточность – у 4,1 и 2,6%. При этом следует обратить внимание на то, что в группе лечения карфилзомибом\*\* частота периферической полинейропатии 2-й степени и более значительно ниже (6%), чем в группе пациентов, получавших бортезомиб\*\* (32%).

• Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу\*\* и леналидомиду\*\*, в качестве одной из возможных опций рекомендуется терапия с включением в схему лечения иксазомиба\*\*, леналидомида\*\* и дексаметазона\*\* (описание режимов – см. Приложение A3.1) [62]. **УУР В (УДД 2).** 

Комментарий: результаты крупного рандомизированного исследования TOURMALINE-MM1 выявили, что добавление иксазомиба\*\* к комбинации леналидомида\*\* с дексаметазоном\*\* увеличивает ВБП у пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ по сравнению с контрольной группой. Медианы ВБП составили 20,6 и 14,7 мес соответственно. Общая эффективность лечения выше в группе иксазомиба\*\* (78%), чем в группе плацебо (72%). ПР в группе иксазомиба\*\* достигли 12% пациентов, в группе плацебо – 7%. Переносимость комбинации иксазомиба\*\* с леналидомидом\*\* и дексаметазоном\*\* была удовлетворительной. Частота серьезных нежелательных явлений в обеих группах схожая. Тромбоцитопения 3 и 4-й степени чаще встречалась в группе иксазомиба\*\* (19%), чем в группе плацебо (9%). Частота развития периферической нейропатии составила 27% в группе иксазомиба\*\* и 22% в группе плацебо (нейропатия 3-й степени наблюдалась у 2% пациентов в каждой группе).

По фармакокинетике и фармакодинамике иксазомиб\*\* отличается от бортезомиба\*\* лучшим проникновением в ткани и более высокой биологической активностью. Фармакокинетика иксазомиба\*\* сходна у пациентов с нормальной функцией почек и при нарушении функции почек легкой или умеренной степени (КК≥30 мл/мин). Фармакокинетика также была сходной у пациентов с нормальной функцией печени и при нарушении функции печени легкой степени. При умеренном и тяжелом нарушении функции печени требуется снижение начальной дозы с 4 до 3 мг.

• Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к леналидомиду\*\*, в качестве одной из возможных опций рекомендуется терапия с включением в схему лечения даратумумаба\*\*, леналидомида\*\* и дексаметазона\*\* (описание режимов – см. Приложение А3.1) [56, 59].

**УУР А (УДД 1).** Комментарий: эффективность комбинации анти-СD38 моноклонального антитела даратумумаба\*\* с леналидомидом\*\* и дексаметазоном\*\* у пациентов с рецидивирующей ММ, получивших по крайней мере одну предшествующую линию терапии, продемонстрирована в крупном рандомизированном иследовании III фазы POLLUX. В исследуемой группе (DRd) достоверно чаще достигались ответы на терапию (93%), чем в контрольной группе (Rd) [76%], более чем в 2 раза чаще достигались как минимум ПР (57% против 23%) и в 6 раз больше пациентов достигали МОБ-негативности при пороге чувствительности  $10^5$  (30% против 5%). Медиана ВБП составила 44,5 мес в группе DRd и 17,5 мес в группе Rd.

Добавление даратумумаба\*\* к режиму Rd не приводило к повышению токсичности: частота отмены терапии сопоставима в обеих группах (15% в каждой). Профиль безопасности комбинации DRd соответствовал описанному в предшествовавших исследованиях даратумумаба\*\* и леналидомида\*\* с низкими дозами дексаметазона\*\*

Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу\*\*, в качестве одной из возможных опций рекомендуется терапия с включением в схему лечения даратумумаба\*\*, бортезомиба\*\* и дексаметазона\*\* (описание режимов – см. Приложение АЗ.1) [56].

## УУРА (УДД 1).

Комментарий: эффективность добавления даратумумаба\*\* к комбинации бортезомиба\*\* с дексаметазоном\*\* у пациентов с рецидивирующей ММ, получивших по крайней мере одну предшествующую линию терапии, оценена в крупном рандомизированном исследовании III фазы CASTOR. В исследуемой группе (DVd) достоверно чаще достигались ответы на терапию (85%), чем в контрольной группе (Vd) (63%), в 3 раза больше пациентов достигали как минимум ПР (30% против 10%) и в 7 раз больше пациентов достигали МОБ-негативности при пороге чувствительности 105 (14% против 2%). Медиана ВБП составила 16,7 мес в группе DVd и 7,1 мес в группе Vd, а при применении сразу в первом рецидиве — 27,0 мес в группе DVd и 7,9 мес в группе Vd.

Добавление даратумумаба\*\* к режиму Vd не приводило к повышению токсичности: частота отмены терапии сопоставима в обеих группах (10% при применении DVd и 9% при применении Vd). Профиль безопасности комбинации DVd соответствовал описанному в предшествовавших исследованиях даратумумаба\*\* и бортезомиба\*\* с дексаметазоном\*\*.

Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к леналидомиду\*\*, в качестве одной из возможных опций рекомендуется терапия с включением в схему лечения элотузумаба, леналидомида\*\* и дексаметазона\*\* (описание режимов – см. Приложение АЗ.1) [56, 59].

## **УУР А (УДД 1).**

Комментарий: эффективность анти-SLAMF7 моноклонального антитела элотузумаба\*\* показана в рандомизированном исследовании III фазы ELOQUENT-2, в котором сравнивали элотузумаб\*\* и плацебо в комбинации с леналидомидом\*\* и дексаметазоном\*\* у пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ. В исследование включали пациентов без документированной рефрактерности к леналидомиду\*\*. Общая эффективность в группе, получавшей элотузумаб\*\*, составила 79%, в группе без элотузумаба\*\* – 66%; медианы ВБП – 19,4 и 14,9 мес соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 и 4-й степени в обеих группах стали лимфоцитопения, нейтропения, пневмония и утомляемость. Инфузионные реакции (в большинстве случаев 1 и 2-й степени) развились у 10% пациен $mов, получавших элотузумаб^{**}.$ 

Следует отметить, что отличительными чертами иммуноонкологических препаратов являются отсроченный эффект и его длительное сохранение. Поэтому необходимо оценивать не только медиану, но и отдаленные результаты лечения. На сегодняшний день доступны данные 4-летнего наблюдения пациентов из исследования ELOQUENT-2. В группе элотузумаба\*\* почти вдвое большее число пациентов все еще находились на лечении (17% по сравнению с 9%). Преимущество в ВБП сохранялось в течение 4 лет наблюдения: число пациентов без прогрессии составило 21% в группе элотузумаба\*\* и 14% в контрольной группе (относительное улучшение на 50%). Время до начала следующей терапии отличалось на 12 мес в пользу пациентов, получавших элотузумаб\*\* (33 и 21 мес соответственно).

## 3.4.2. Лечение рецидива ММ, отягощенного двойной рефрактерностью

Пациентам с рецидивом ММ, которые раньше получали терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом\*\* и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения помалидомида и дексаметазона<sup>\*\*</sup> (описание режимов – см. Приложение АЗ.1) [63].

## **УУР А (УДД 2).**

Комментарий: в крупном рандомизированном исследовании III фазы MM-003 участвовали 445 пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ, у большинства из которых (75%) отмечалась резистентность к бортезомибу\*\* и леналидомиду\*\*. В этом исследовании проведено сравнение эффективности комбинации помалидомида с дексаметазо-До включения в исследование пациенты получили от 2 до 17 линий терапии (медиана 5). Общая эффективность лечения помалидомидом и дексаметазоном\*\* была значительно выше (31%), чем при использовании дексаметазона $^{**}$ в высокой дозе (10%). Также показано улучшение показателей выживаемости при использовании сочетания препаратов по сравнению с лечением дексаметазоном\*\* в высокой дозе. При медиане наблюдения 15,4 мес медианы ВБП составили 4 и 1,9 мес, ОВ – 13,1 и 8,1 мес соответственно. Улучшение OB при лечении помалидомидом и дексаметазоном\*\* в низкой дозе было значительным, несмотря на то, что ко времени проведения анализа 50% пациентов, рандомизированных для получения дексаметазона\*\*, уже получали помалидомид. У пациентов, достигших минимального ответа на терапию, включавшую помалидомид, ОВ составила 17,2 мес, при достижении частичного ответа – 19,9 мес.

Помалидомид метаболизируется в печени, и в отличие от леналидомида\*\* только 2% неизмененного препарата выводится с мочой. У пациентов с любой степенью почечной недостаточности не требуется изменения дозы помалидомида. В дни гемодиализа препарат следует принимать после выполнения процедуры.

Применение помалидомида требует профилактики тромботических осложнений. При наличии хотя бы одного фактора риска развития венозных тромбоэмболических осложнений рекомендуется антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами.

Терапию помалидомидом в сочетании с низкими дозами дексаметазона\*\* рекомендуется проводить до прогрессирования заболевания. При достижении плато ответа следует рассмотреть возможность снижения дозы дексаметазона\*\* для улучшения переносимости длительного лечения.

Пациентам с рецидивом ММ, которые раньше получали терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом\*\* и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, в качестве одной из возможных опций рекомендуется монотерапия даратумумабом\*\* (описание режимов – см. Приложение А3.1) [64, 65].

## УУР С (УДД 4).

Комментарий: эффективность монотерапии даратумумабом\*\* показана в двух клинических исследованиях SĪRIŪS и GEN501. По объединенным данным этих исследований общая эффективность лечения даратумумабом\*\* у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам ММ, получивших массивную терапию, составила 31%, медиана длительности сохранения ответа на терапию – 7,5 мес, медиана OB - 20,1 мес. При достижении стабилизации заболевания или минимального клинического ответа отмечено повышение показателя ОВ до 18 мес; 36,5% пациентов оставались живы в течение 3 лет после начала терапии даратумумабом\*\*. Переносимость даратумумаба\*\* удовлетворительна. Среди нежелательных явлений 3-й степени и выше наиболее частыми были анемия (17,6%), тромбоцитопения (14,2%) и нейтропения (10,1%). Инфузионные реакции развились y 48% пациентов, в большинстве случаев  $1-2-\bar{u}$  степени. С целью снижения риска возникновения инфузионных реакций все пациенты должны получать премедикацию примерно за 1 ч до каждой инфузии даратумумаба\*\*: кортикостероиды (в/в), жаропонижающий препарат (энтерально), антигистаминный препарат (в/в или энтерально).

- Пациентам с рецидивом ММ, которые раньше получали терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом\*\* и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, в качестве одной из возможных опций рекомендуется монотерапия карфилзомибом\*\* (описание режимов см. Приложение А3.1) [61]. УУР А (УДД 2).
- Отдельным пациентам с рецидивом ММ, которым не могут быть назначены современные таргетные препараты, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** традиционная противомиеломная полихимиотерапия (режим VMVP, режим M2, режимы DHAP, DCEP, VD-PACE; описание режимов см. Приложение A3.1) [1]. **УУР С (УДД 5).**
- Пациентам с рецидивом ММ старше 80 лет и/или с плохим физическим состоянием с паллиативной целью рекомендуется терапия циклофосфамидом\*\* по 50 мг внутрь ежедневно или через день в сочетании с преднизолоном\*\* по 30 мг через день или дексаметазоном\*\* по 20 мг внутрь 1 раз в неделю (описание режимов – см. Приложение АЗ.1) [1].

## УУР С (УДД 5).

Пациентам с ММ с цитопенией в качестве одной из возможных опций рекомендуется монотерапия дексаметазоном\*\* в высоких дозах (описание режимов – см. Приложение АЗ.1) – 4 цикла либо до восстановления показателей крови [1].

## **УУР** С (УДД 5).

Пациентам с ММ с неконтролируемым болевым синдромом, при угрозах патологического перелома или компрессии спинного мозга рекомендуется рассмотреть применение дистанционной лучевой терапии с паллиативной целью [66, 67].

## **УУР** С (УДД 5).

**Комментарий:** режим лучевой терапии определяется клинической ситуацией, соматическим состоянием пациента: разовая очаговая доза 8 Гр однократно или разовая очаговая доза 2,0–3,0 Гр до суммарной очаговой дозы 10–30 Гр. При планировании ВДХТ с последующей ауто-ТГСК объем лучевой терапии должен быть ограничен с учетом необходимости проведения сбора стволовых клеток.

## 3.5. Сопроводительная терапия

• Пациентам с ММ, получающим эметогенную терапию, рекомендуется профилактика тошноты и рвоты в соответствии с существующими профильными рекомендациями [68].

## **УУР** С (УДД 5).

Пациентам с ММ, у которых выявляется 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 [69, 70].</li>
 УУР С (УЛЛ 5).

## Обезболивание

• Пациентам с ММ 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 наркотических и психотропных лекарственных препаратов с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями [71].

## УУРС (УДД 5).

Диетотерапия – не применяется.

## 3.6. Определение эффективности лечения

Пациентам, завершившим запланированное лечение по поводу ММ, рекомендуется оценка эффекта лечения согласно международным критериям, предложенным в 2006 г. и модифицированным в 2011 и 2016 гг. (см. раздел 7 данных рекомендаций) [72-74]. УУР С (УДД 5).

## 4. Реабилитация

• Всем пациентам с ММ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения рекомендуется комплексная реабилитация [75]. **УУР С (УДД 5).** 

Комментарий: специальных методов реабилитации при ММ не существует. Реабилитация пациентов с ММ должна носить комплексный характер, охватывая медицинские и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Объем медицинской реабилитации разрабатывается индивидуально для каждого пациента врачом-реабилитологом при участии врача-

гематолога и зависит от течения и проявлений заболевания (нарушения мобильности в связи с патологическими переломами, анемический синдром, болевой синдром, нарушения питания и др.) и проведенных вмешательств (ТГСК, гемодиализ). Кроме того, программа реабилитации должна учитывать социальные и психологические проблемы пациента и требует кроме медицинской помощи обязательного участия социальных работников и психологов. Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

## 5. Профилактика

Методов профилактики ММ в настоящее время не существует, поскольку неизвестен этиологический(е) фактор(ы), ведущий(е) к развитию заболевания.

• Всем пациентам с ММ на протяжении всей жизни, как в период лечения, так и вне лечения ММ, рекомендуется диспансерное наблюдение у гематолога [1].

**УУР С (УДД 5).** 

Комментарий: контроль за течением заболевания и эффективностью терапии должен выполняться регулярно гематологом или онкологом по месту жительства пациента. В процессе проводимой терапии иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 2-3 мес. У пациентов с олигоили несекретирующей ММ следует проводить исследование СЛЦ. После окончания лечения иммунохимические исследования крови и мочи выполняют каждые 3 мес. Исследование КМ рекомендуется только для подтверждения ПР и оценки эффективности лечения при несекретирующей ММ при невозможности исследовать СЛЦ. Рентгенография костей выполняется по клиническим показаниям.

• Пациентам, которым проводилось/проводится лечение с включением препарата леналидомид, рекомендуется проведение плановых скрининговых обследований из-за повышенного риска развития вторых опухолей [76].

**УУР А (УДД 2).** 

## 6. 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 Российской Федерации всеми медицинскими ор-
  - 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 ММ 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 ММ 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 ММ, 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 ММ, 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 для плановой госпитализации

Наличие диагноза «симптоматическая ММ» для выполнения:
1) планового курса специфической терапии, включающей химиотерапевтические препараты, таргетные препараты биологического механизма действия, требующей круглосуточного наблюдения за пациентом (в том числе при нали-

- 2) курса ВДХТ;
- 3) трансплантации аутологичных (аллогенных) стволовых гемопоэтических клеток;

чии тяжелой коморбидности, цитопенического синдрома);

- 4) мобилизации и сбора аутологичных ГСК крови;
- 5) эксфузии аутологичного КМ для последующей трансплантации.

## Показания для экстренной госпитализации

Наличие диагноза симптоматическая ММ, осложненная:

- 1) острым почечным повреждением вследствие миеломной нефропатии;
- 2) тяжелым оссалгическим синдромом (в том числе с угрозой переломов, повреждения позвоночника, сдавления спинного мозга);
- 3) тромботическими/геморрагическими осложнениями на фоне специфической терапии;
- 4) тяжелыми инфекционными осложнениями на фоне специфической терапии;
- 5) кардиальной патологией на фоне специфической терапии;
  - 6) глубокой цитопенией.

## Показания к выписке пациента из стационара

- 1. Завершение курса специфической терапии.
- 2. Купирование осложнений, возникших на фоне специфической терапии.

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

## 7. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

## Оценка эффективности лечения ММ

Оценка эффективности лечения ММ проводится согласно международным критериям, предложенным в 2006 г. и модифицированным в 2011 и 2016 гг. [72–74]. При оценке любое исследование нужно провести не менее 2 раз для подтверждения результатов.

Оценка эффекта по уровню моноклонального белка в сыворотке крови и моче применима для пациентов с «измеряемой» болезнью. Заболевание считают «измеряемым» при концентрации М-протеина в сыворотке ≥10 г/л или в суточной моче ≥200 г. При отсутствии моноклонального белка в сыворотке крови и моче по данным электрофореза и иммунофиксации (несекретирующей миеломе), но при его выявлении методом Freelite, «измеряемым» считают уровень «вовлеченных» СЛЦ≥100 мг/л. Соотношение к/λ СЛЦ также должно быть аномальным.

Нормальное соотношение к/\(\lambda\) СЛЦ составляет 0,26-1,65. У пациентов с почечной недостаточностью нормальным соотношением к/\(\lambda\) СЛЦ считается 0,37-3,1.

Полный ответ (ПР): диагностируется при отсутствии парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации. Количество ПК в миелограмме должно быть менее 5%. Мягкотканые плазмоцитомы при ПР отсутствуют.

При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, для оценки эффекта используется метод определения уровня СЛЦ Freelite. Для установления ПР необходимо нормальное соотношение СЛЦ  $\kappa/\lambda$  (0,26-1,65).

Строгий полный ответ (строгая ПР): ПР при нормальном соотношении СЛЦ и отсутствии клональных ПК в КМ по данным иммуногистохимического или иммунофлуоресцентного методов.

Очень хороший частичный ответ (ОХЧР): М-протеин в сыворотке крови и моче определяется только при иммунофиксации, но не при электрофорезе, или отмечается снижение уровня М-протеина в сыворотке на ≥90%, а М-протеина в моче до уровня <100 мг/сут. Для болезни, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, требуется снижение разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на ≥90%.

Частичный ответ (ЧР): уровень М-градиента в сыворотке должен уменьшиться на ≥50%, а в моче — на ≥90%, или абсолютное количество М-протеина в моче должно быть <200 мг/сут. Размеры мягкотканых плазмоцитом должны уменьшиться на ≥50%. При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, частичный ответ устанавливается при снижении разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 50%.

Стабилизация: несоответствие показателей критериям ПР, ОХЧР, ЧР или прогрессирования миеломы.

Прогрессия заболевания: повышение уровня М-градиента на ≥25% от наименьшего достигнутого уровня в сыворотке (увеличение на ≥5 г/л), в моче (увеличение на ≥200 мг/сут). Для пациентов с «неизмеряемой» болезнью стандартными иммунохимическими методами, но «измеряемой» только по уровню СЛЦ прогрессирование устанавливается при увеличении разницы между «вовлеченными» и «невовлеченными» СЛЦ на 100 мг/л. Также о прогрессировании свидетельствуют увеличение числа ПК в КМ (абсолютное число – не менее 10%), появление новых очагов в костях или увеличение размеров ранее определяемых, появление мягкотканых плазмоцитом или увеличение их размеров, гиперкальциемия (скорригированный уровень кальция сыворотки >11,5 мг/дл или 2,65 ммоль/л), которую можно связать с плазмоклеточной пролиферацией.

## Критерии оценки качества медицинской помощи

Nº	Критерии качества	Оценка выполнения		
1.	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания выполнен развернутый клинический анализ крови с определением уровней гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов			
2.	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ мочи	Да/Нет		
3.	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания выполнен биохимический анализ крови с определением показателей ЛДГ, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, кальция, калия			
4.	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания выполнено определение соотношения белковых фракций в крови и моче методом электрофореза			
5.	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания выполнено исследование моноклональности Ig в крови и моче методом иммунофиксации с количественным определением уровня М-градиента (и β <sub>2</sub> -микроглобулина при диагностике)			
6.	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном приеме, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания выполнено патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала КМ с применением иммуногистохимических методов для подтверждения и формулирования диагноза			
7.	Пациенту при установке диагноза ММ перед началом терапии, оценке эффекта терапии, а также подозрении на рецидив заболевания выполнена КТ всех отделов позвоночника, грудной клетки, таза (предпочтение отдается низкодозной КТ всего скелета) или рентгенологическое исследование костей (включая череп, грудную клетку, все отделы позвоночника, таз, плечевые и бедренные кости)			
8.	Пациенту с симптоматической ММ начато проведение специфической противомиеломной терапии			
9.	Пациенту с признаками клинического рецидива, а также при быстром нарастании парапротеина (удвоение содержания М-градиента в течение 2 мес) начато проведение противорецидивной терапии			
10.	Пациенту, завершившему запланированное лечение по поводу ММ, выполнена оценка эффекта лечения согласно международным критериям, предложенным в 2006 г. и модифицированным в 2011 г.	Да/Нет		

## Литература/References

- Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной. В.Г. Савченко. М., 2018: с. 213-41. [Mendeleeva L.P., Votiakova O.M., Rekhtina I.G. Multiple myeloma. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Ed. I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow, 2018; p. 213-41 (in Russian).]
- Furukawa Y, Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. Int J Clin Oncol 2015; 20 (3): 413-22.
- Lewis EB. Leukemia, Multiple Myeloma, and Aplastic Anemia in American Radiologists. Science (80-.) 1963; 142 (3598): 1492-4.
- Linet MS, Harlow SD, McLaughlin JK. A case-control study of multiple myeloma in whites: chronic antigenic stimulation, occupation, and drug use. Cancer Res. 1987; 47 (11): 2978-81.
- 5. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. Blood 1998; 91 (1): 3-21.
- 6 Kuehl WM. Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. J Clin Invest 2012; 122 (10): 3456-63.
- Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. Nat Rev Cancer 2012; 12 (5): 335-48.
- Fonseca R et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple 8. myeloma: Spotlight review. Leukemia 2009; 23 (12): 2210-21.
- 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). Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian).]
- 10. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (лекция). Вестн. гематологии. 2014; 10 (3): 6-39.
  - [Bessmel'tsev S.S. Mnozhestvennaia mieloma (lektsiia). Vestn. gematologii. 2014; 10 (3): 6-39 (in Russian).1
- 11. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975; 36 (3): 842-54.
- 12. Greipp PR et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23 (15): 3412-20
- 13. Palumbo A et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. J Clin Oncol Am Soc Clin Oncol 2015; 33 (26):

- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia 2009; 23 (1): 3-9.
- Moreau P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2017; 28 (Suppl. 4): iv52-iv61.
- Rajkumar SV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15 (12): e538-e548.
- Coppola A et al. Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders. Semin Thromb Hemost 2011; 37 (8): 929-45.
- Tripathy S. The role of serum protein electrophoresis in the detection of multiple myeloma: An experience of a corporate hospital. J Clin Diagnostic Res 2012; 6 (9): 1458-61.
- Misra A et al. Old but Still Relevant: High Resolution Electrophoresis and Immunofixation in Multiple Myeloma. Ind J Hematol Blood Transfusion 2016; 32 (1): 10-7.
- 20. Любимова Н.В. и др. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике и прогнозе множественной миеломы. Альманах клин. медицины. 2017; 45 (2): 102-8. [Liubimova N.V. et al. Svobodnye legkie tsepi immunoglobulinov v diagnostike i prognoze mnozhestvennoi mielomv. Al'manakh klin. meditsinv. 2017: 45 (2): 102-8 (in Russian).]
- Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. Br J Haematol 2007; 138 (5): 563-79.
- Julie D et al. Comparison of Bone marrow Aspirate and Bone marrow Biopsy in the workup of Patients with Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015; 15: e117.
- Pianko MJ et al. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease. Clinl Cancer Res 2014; 20 (23): 5888-97.
- Cavo M et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group, Lancet Oncol 2017: 18 (4): e206-e217.
- Mateos M-V, San Miguel J. V. Smoldering multiple myeloma. Hematol Oncol 2015; 33: 33-7. 25.
- Zou Y et al. Bortezomib and lenalidomide as front-line therapy for multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2014; 55 (9): 2024-31.
- Mateos MV et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: Updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. J Clin Oncol 2010; 28 (13): 2259-66.
- Bringhen S et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. Blood 2010; 116 (23): 4745-53.
- Takezako N et al. The Efficacy and Safety of Weekly Bortezomib Containing VMP Followed By Bortezomib Maintenance Therapy in Unfit or Frail Multiple Myeloma Patients. Blood 2016; 128 (22).
- Jagannath S et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for the frontline treatment of multiple myeloma. Br J Haematol 2009: 146 (6): 619-26.

- Weisel K et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. Leuk Lymphoma 2017; 58 (1): 153–61.
- Benboubker L et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014: 371 (10): 906–17.
- Facon T. et al. Updated Overall Survival (OS) Analysis of the FIRST Study: Lenalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Rd) Continuous vs Melphalan, Prednisone, and Thalidomide (MPT) in Patients (Pts) With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015; 15: e134.
- Palumbo A et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366 (19): 1759–69.
- Mateos MV et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med 2018; 378 (6): 518–28.
- Su B et al. A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. Leuk Lymphoma 2018.
- Dhakal B et al. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era
  of novel agent induction a systematic review and meta-analysis. JAMA 2018; 4 (3): 343–50.
- 38. Nooka AK et al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients. Cancer 2013; 119 (23): 4119–28.
- Leiba M et al. Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) versus Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: A meta-analysis. Br J Haematol 2014; 166 (5): 702–10.
- Tuchman SA, Chao NJ, Gasparetto CG. Lenalidomide before and after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. Advanc Hematol 2012; 2012.
- Knop S et al. Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: A report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). Blood 2009; 113 (18): 4137–43.
- Reece DE et al. Phase I-II trial of oral cyclophosphamide, prednisone and lenalidomide for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Br J Haematol 2015: 168 (1): 46–54.
- Fung HC, Nathan S, Maciejewski JJ. Induction chemotherapy before autologous stem cell transplantation for symptomatic plasma cell myeloma - does it matter? Clin Pharmacol 2010: 2: 71–5
- Tuchman SA et al. Cyclophosphamide-based hematopoietic stem cell mobilization before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. J Clin Apher 2015: 30 (3): 176–82.
- Hosing C. Hematopoietic stem cell mobilization with G-CSF. Methods Mol Biol 2012; 904: 37–47.
- Sivaraj D et al. High-dose BCNU/Melphalan conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2018; 53 (1): 34–8.
- Oliva S et al. Minimal residual disease after transplantation or lenalidomidebased consolidation in myeloma patients: A prospective analysis. Oncotarget 2017; 8 (4): 5924–35.
- Sonneveld P et al. Consolidation followed by maintenance vs. maintenance alone in newly diagnosed, transplant eligible multiple myeloma: a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM TRIAL). EHA 23 Proceedings. 2018. Abstract S108.
- Roussel M et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: A phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. J Clin Oncol 2014; 32 (25): 2712–7.
- Naumann-Winter F et al. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10: CD004626.
- Nathwani N, Larsen JT, Kapoor P. Consolidation and Maintenance Therapies for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents. Cur Hematol Malig Rep 2016; 11 (2): 127–36.
- Sonneveld P et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol 2012; 30 (24): 2946–55.
- McCarthy PL et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366 (19): 1770–81.
- Attal M et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366 (19): 1782–91.
- Palumbo A et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med 2014; 371 (10): 895–905.
- Beurden-Tan CHYV et al. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol Am Soc Clin Oncol 2017; 35 (12): 1312–9.
- Knopf KB et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of bortezomib re-treatment in patients with multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014; 14 (5): 380–8.
- Scott K et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev 2016: 4: CD010816.

- Dimopoulos MA et al. A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018; 18 (3): 163–173.e6.
- Anderson KC et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (MM): Encouraging outcomes and tolerability in a phase II study. J Clin Oncol 2009; 27 (15). Suppl. Abstract 8536.
- Shah C. et al. Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: Systematic review and meta- analysis of 14 trials. Oncotarget 2018; 9 (34): 23704–17.
- Moreau P et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016: 374 (17): 1621–34.
- Miguel JS et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): A randomised. open-label. phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14 (11): 1055–66.
- Lokhorst HM et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015; 373 (13): 1207–19.
- Lonial S et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): An open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016; 387 (10027): 1551–60.
- Tsang RW et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018; 101 (4): 794–808.
- Mark D et al. Local Radiation Therapy for Palliation in Patients With Multiple Myeloma of the Spine. Front Oncol 2019; 9: 601.
- 68. 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 элокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018; с. 502–11.
  - [Vladimirova L.Iu. et al. Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu toshnoty i rvoty u onkologicheskikh bol'nykh. Prakticheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii. Lekarstvennoe lechenie zlokachestvennykh opukholei. Podderzhivaiushchaia terapiia v onkologii. 2018; p. 502–11 (in Russian).]
- Compagno N et al. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. Fron Immunol 2014; 5: 626.
- 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 zabolevaniiami. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevanii. Ed. I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. 2018; p. 289–311 (in Russian).]
- Абузарова Г.Р. и др. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минэдрава 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).]
- Durie BGM et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20 (9): 1467–73.
- Rajkumar SV et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood 2011; 117 (18): 4691–5
- Kumar S et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016; 17 (8): e328–e346.
- Paul KL. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. Am J Phys Med Rehabil 2011; 90 (5). Suppl 1; p. S88–94.
- Jones JR et al. Second malignancies in the context of lenalidomide treatment: an analysis
  of 2732 myeloma patients enrolled to the Myeloma XI trial. Blood Cancer J 2016; 6 (12):
  a506
- Rajkumar SV et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010; 11 (1): 29–37.
- Punke AP, Waddell JA, Solimando DA. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVD) regimen for multiple myeloma. Hosp Pharm 2017; 52 (1): 27–32.
- Dimopoulos MA et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18 (10): 1327–37.
- Dadacaridou M et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple myeloma patients. J BUON 2007; 12 (1): 41–4.
- Lakshman A et al. Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Am J Hematol 2018; 93 (2): 179–86.
- Oken MM et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.
   Am. J Clin Oncol 1982: 5 (6): 649–55.

## Приложение А1. Состав рабочей группы

Менделеева Лариса Павловна – д-р мед. наук, зам. ген. дир. ФГБУ «НМИЦ гематологии» по научной работе и инновашиям, член Нашионального гематологического общества. член Российского профессионального общества онкогема-

Вотякова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член Российского профессионального общества онкогематологов

**Рехтина Ирина Германовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ гематологии», член Национального гематологического общества, член Ассоциации нефрологов

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

Гривцова Людмила Юрьевна – канд. мед. наук, канд. биол. наук, зав. отд. лабораторной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», член Ассоциации онкологов России и Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов

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 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 ФГБУ ФНКЦ, 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»

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

## Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1) врачи-гематологи;
- 2) врачи-онкологи;
- 3) обучающиеся системы ВО и ДПО.

## Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/селекции доказа-

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором >0,3;

Примечание. РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

## Поиск в электронных базах данных

Базы данных, использованных для сбора/селекции

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составила 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

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

	Таблица А2.1. Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств) Table A2.1. Scale for assessing the strength of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)			
УДД	<b>Р</b> асшифровка			
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			

Таблица А2.2. Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table A2.2. 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 A2.3. Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table A2.3. Scale for assessing the strength of recommendations for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation methods (prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation interventions

CI-				
УУР	Расшифровка			
А	Сильная рекомендация: все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными			
В	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			
С	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			

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. A2.1–A2.3).

В настоящих клинических рекомендациях приведены уровни доказательности рекомендаций в соответствии с проектом методических рекомендаций по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России.

В соответствии с данным проектом рекомендаций отдельным общепринятым методикам диагностики на основании консенсуса экспертов придан уровень GPP (сложившаяся клиническая практика).

## Методология валидизации рекомендаций

Методы валидизации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

## Описание методики валидизации рекомендаций

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров России и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2017-2018 гг., Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопролиферативных 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 один раз в 3 года или ранее с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов, страдающих ММ. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

## Приложение А3. Связанные документы

## Приложение А3.1. Схемы лекарственного лечения множественной миеломы

## Схемы лечения первичных пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию

## **VMP**

- 1-4-й курсы:
  - Мелфалан\*\* 9 мг/м2 внутрь, дни 1-4
  - Преднизолон\*\* 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-4
  - Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32

Лечение возобновляется на 43-й день.

- 5-9-й курсы:
  - мелфалан\*\* 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-4
  - преднизолон\*\* 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-4
  - бортезомиб\*\* 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 22, 29 Лечение возобновляется на 43-й день.
- Альтернативный вариант:
  - мелфалан\*\* 9 мг/м² внутрь, дни 1-4
  - преднизолон\*\* 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-4
  - бортезомиб\*\* 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22 Лечение возобновляется на 36-й день. Проводят 9 курсов.
- Модифицированный вариант:
  - мелфалан\*\* 9 мг/м² внутрь, дни 1-4
  - преднизолон\*\* 60 мг/м² внутрь, дни 1-4
  - бортезомиб\*\*1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32

Проводят 1 курс, затем начиная с 43-го дня 8 курсов в следующем режиме:

- мелфалан\*\* 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-4
- преднизолон\*\* 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-4
- бортезомиб\*\* 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к или в/в, дни 1, 8, 22, 29

Лечение возобновляется на 36-й день.

## Dara-VMP

- Даратумумаб\*\*16 мг/кг в/в
  - 1 раз в неделю в 1-6-ю недели (всего 6 доз)
  - 1 раз в 3 нед в 7-54-ю недели (всего 16 доз)
- 1 раз в 4 нед с 55-й недели до прогрессии
- Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м² п/к
  - 2 раза в неделю на 1, 2, 4 и 5-й неделях первого 6-недельного цикла (цикл 1, 8 доз)
  - далее 1 раз в неделю на 1, 2, 4 и 5-й неделях следующих 8 6-недельных циклов (циклы 2-9, 4 дозы на цикл)
- Мелфалан\*\* 9 мг/м² и преднизолон\*\* 60 мг/м² энтерально в дни 1 и 4-й 9 6-недельных циклов (циклы 1-9)

## VD

- 1-4-й курсы:
  - бортезомиб\*\* 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11
- дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, дни 1–4 и 9–12 (циклы 1, 2) и дни 1-4 (циклы 3, 4)

Лечение возобновляется на 22-й день.

- 5-8-й курсы:
- бортезомиб\*\* 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11
- дексаметазон\*\* 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5 Лечение возобновляется на 22-й день.

**VCP** (для пациентов с MM старше 75 лет)

- Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22
- Преднизолон\*\* 30 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-4
- Циклофосфамид\*\* 50 мг внутрь, дни 1-21

Лечение возобновляется на 36-й день.

Проводят 8-9 курсов.

## **Rd** [77]

- Леналидомид\*\* 25 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

## MPR

- Мелфалан\*\* 0,18 мг/кг внутрь, дни 1-4
- Преднизолон\*\* 2 мг/кг внутрь, дни 1-4 Леналидомид\*\* 10 мг внутрь, дни 1-21

Лечение возобновляется на 29-й день.

После 9 курсов продолжается терапия леналидомидом в монорежиме в дозе 10 мг/сут с 1 по 21-й дни 28-дневного шикла.

## МР (7-дневная)

- Мелфалан\*\* 8-10 мг внутрь, дни 1-7
- Преднизолон\*\* 60 мг внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 43-й день.

Проводят до достижения фазы плато.

## МР (4-дневная)

- Мелфалан\*\* 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-4
- Преднизолон\*\* 100 мг внутрь, дни 1-4 Лечение возобновляется на 43-й день.

Проводят до достижения фазы плато.

- Циклофосфамид\*\* 200 мг в/м ежедневно или 400 мг в/м через день под контролем показателей крови. Прервать при нейтрофилах <1×109/л, тромбоцитах <75×109/л. Средняя суммарная доза составляет 6-8 г
- Преднизолон\*\* 40-60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 21-28-й день после восстановления показателей крови.

- Бендамустин\*\* 100-150 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1, 2
- Преднизолон\*\* 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в дни 1-7 Лечение возобновляется на 29-й день.

## Монотерапия дексаметазоном

• Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, дни 1-4, 9-12, 17-20 Лечение возобновляется на 29-35-й день.

## Схемы индукционной терапии первичных пациентов - кандидатов на аутологичную трансплантацию

## PAD

- Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Доксорубицин\*\* 9 мг/м² в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно, дни 1-4
- Дексаметазон\*\* 40 мг в/в капельно или внутрь, 1 цикл дни 1-4 и 8-11, далее - дни 1-4

Лечение возобновляется на 22-й день.

- Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Циклофосфамид\*\* 400 мг/м2, в/в капельно, дни 1, 8-й или 200 мг в/в капельно, дни 1, 4, 8, 11 или 50 мг внутрь,
- Дексаметазон\*\* 40 мг в/в капельно или внутрь, 1 цикл дни 1-4 и 8-11, далее – дни 1-4 или 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22-й день.

## Схемы лечения рецидивов

## Монотерапия бортезомибом

- 1-8-й курсы:
  - бортезомиб\*\* 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11 Лечение возобновляется на 22-й день.

- 9-11-й курсы:
- бортезомиб\*\* 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22 Лечение возобновляется на 36-й день.

- Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11
   Доксорубицин\*\* (пегилированный, липосомальный)  $30 \,\mathrm{Mr/m^2} \,\mathrm{B/B}$ , день 4

Лечение возобновляется на 22-й день. Проводят 8 курсов.

## VCD с непрерывным приемом циклофосфамида

- 1-8-й курсы:
  - бортезомиб\*\* 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11
  - циклофосфамид\*\* 50 мг внутрь, дни 1-21
- дексаметазон\*\* 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Лечение возобновляется на 22-й день.
- 9-11-й курсы:
  - бортезомиб\*\* 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22

  - циклофосфамид<sup>\*\*</sup> 50 мг внутрь, дни 1-35
    дексаметазон<sup>\*\*</sup> 20 мг внутрь, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 Лечение возобновляется на 36-й день.

## CVD

- Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Циклофосфамид\*\* 500 мг внутрь, дни 1, 8, 15
- Дексаметазон\*\* 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Лечение возобновляется на 22-й день. Проводят 9 курсов.

## RD

- Леналидомид\*\* 25 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, 1-4-й циклы дни 1-4, 9-12, 17-20, далее - только дни 1-4

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

## RD модифицированный

- Леналидомид\*\* 25 мг внутрь, дни 1-21
  Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, 1-4-й циклы дни 1-4, 15-18, далее – только дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

## Rd

- Леналидомид\*\* 25 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

## **VRD** [78]

- Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Леналидомид\*\* 25 мг внутрь, дни 1-14
  Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15

Лечение возобновляется на 22-й день.

- Леналидомид\*\* 25 мг внутрь, дни 1-21
- Доксорубицин\*\* 9 мг/м<sup>2</sup> в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно, дни 1-4
- Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь в дни 1-4, 17-20 Лечение возобновляется на 29-й день.

- Леналидомид\*\* 25 мг внутрь, дни 1-21
- Циклофосфамид\*\* 500 мг внутрь в дни 1, 8, 15, 21
- Дексаметазон\*\* 20 мг в/в или внутрь в дни 1-4-й, 8-11 Лечение возобновляется на 29-й день.

## **RCP**

- Леналидомид\*\* 25 мг внутрь, дни 1-21
- Циклофосфамид\*\* 300 мг/м² внутрь в дни 1, 8, 15
- Преднизолон\*\* 100 мг внутрь через день Лечение возобновляется на 29-й день.

- Бендамустин\*\* 100 мг/м $^2$  в/в, дни 1, 2
- Преднизолон\*\* 1 мг/кг внутрь, дни 1-4 Лечение возобновляется на 29-й день.

- Бендамустин\*\* 70 мг/м² в/в, дни 1, 4 Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон\*\* 20 мг внутрь в дни 1, 4, 8, 11 Лечение возобновляется на 29-й день.

## BRD

- Бендамустин\*\* 75 мг/м² в/в, дни 1, 2
- Леналидомид\*\* 10 мг внутрь, дни 1-21
  Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22 Лечение возобновляется на 29-й день.

## Pom + dex

- Помалидомид 4 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22 Лечение возобновляется на 29-й день.

**Карфилзомиб (монотерапия)** • Карфилзомиб\*\* 20 мг/м² в/в, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 - 1-й цикл, 27 мг/м² в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 - последующие циклы. Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

## **Kd** [79]

- Карфилзомиб\*\* 56 мг/м² в/в, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 мг/м² в дни 1, 2 1-го цикла)
- Дексаметазон\*\* 20 мг в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

- Карфилзомиб\*\*20 мг/м2 в/в, дни 1, 2, далее в дозе  $27 \text{ мг/м}^2$ , дни 8, 9, 15, 16 только в 1-м цикле
- В дозе 27 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 в циклах 2-12
- Начиная с цикла 13-го в дозе 27 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 2, 15, 16
- Леналидомид<sup>\*\*</sup> 25 мг внутрь, дни 1-21
  Дексаметазон<sup>\*\*</sup> 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22 Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

## IxaRd

- Иксазомиб\*\* 4 мг внутрь, дни 1, 8, 15
- Леналидомид\*\* 25 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 29-й день.

## **EloRd**

- Элотузумаб\*\* 10 мг/кг в/в, дни 1, 8, 15, 22 в 1 и 2-м циклах. Дни 1, 15 - в последующих циклах
- Леналидомид\*\* 25 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь или в/в дни 1, 8, 15, 22 Лечение возобновляется на 29-й день.

## **Даратумумаб (монотерапия)** • Даратумумаб\*\* 16 мг/кг в/в

- 1 раз в неделю в 1-8-ю недели (всего 8 доз)
- 1 раз в 2 нед в 9-24-ю недели (всего 8 доз) 1 раз в 4 нед с 25-й недели
- Далее до прогрессирования или до развития непереносимости

## Dara-VD

- Даратумумаб\*\*16 мг/кг в/в
- 1 раз в неделю в 1-9-ю недели (всего 9 доз)
- 1 раз в 3 нед в 10-24-ю недели (всего 5 доз) 1 раз в 4 нед с 25-й недели до прогрессии
- Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8, 11-й дни повторяющихся 3-недельных циклов в течение 8 циклов
- Дексаметазон\*\* 20 мг энтерально в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни на протяжении 8 циклов терапии бортезомибом\*\*

## Dara-Rd

- Даратумумаб\*\* 16 мг/кг в/в
- 1 раз в неделю в 1-8-ю недели (всего 8 доз)
- 1 раз в 2 нед в 9-24-ю недели (всего 8 доз)
- 1 раз в 4 нед с 25-й недели до прогрессирования
- Леналидомид\*\* по 25 мг энтерально в дни 1-21 повторяющихся 4-недельных циклов
- Дексаметазон\*\* по 40 мг 1 раз в неделю

- Винкристин\*\* 1 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Мелфалан\*\* 6 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Циклофосфамид\*\* 125 мг/м² в/в, дни 1-4
- Преднизолон\*\* 60 мг/м2 внутрь, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22-29-й день.

## **VBAP**

- Винкристин\*\* 1 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Кармустин\*\* 30 мг/м² в/в, день 1 (может быть заменен на ломустин 80 мг/сут внутрь)
- Доксорубицин\*\* 30 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Преднизолон\*\* 60 мг/м² внутрь, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22-29-й день.

## VBMCP (M2)

- Винкристин\*\* 1,2 мг/м² в/в, день 1
   Кармустин\*\* 30 мг/м² в/в, день 1 (может быть заменен на ломустин 80 мг/сут внутрь)
- Мелфалан\*\* 8 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Циклофосфамид\*\* 400 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Преднизолон\*\* 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-7 Лечение возобновляется на 36-43-й день.

- Циклофосфамид\*\* 600 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-4
- Дексаметазон\*\* 40 мг внутрь, дни 1-4

Лечение возобновляется на 29-й день.

## **DCEP** [80]

- Дексаметазон\*\* 40 мг в/в, дни 1-4
- Циклофосфамид\*\* 400 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия, лни 1-4
- #Этопозид\*\* 40 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 1-4
- #Цисплатин\*\* 15 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия, дни 1-4 (доза снижается при почечной недостаточности)
- #Г-КСФ в дозировке согласно инструкции по применению препарата, с 5-го дня до восстановления уровня нейтрофилов

Лечение возобновляется на 29-й день или откладывается на 5-10 дней по клиническим показаниям.

## **VD-PACE** [81]

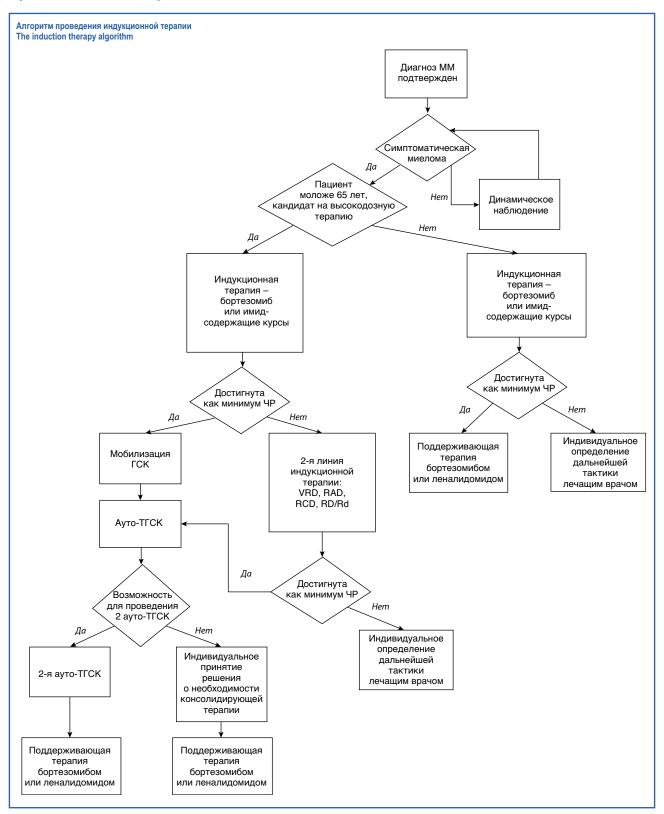
- Бортезомиб\*\* 1,3 мг/м² в/в струйно, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон\*\* 40 мг в/в или внутрь, дни 1-4
- #Цисплатин\*\* 10 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7 Доксорубицин\*\* 10 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
- Циклофосфамид\*\* 400 мг/м2 в/в 24-часовая инфузия, дни 4-
- #Этопозид\*\* 40 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
- #Г-КСФ при снижении числа лейкоцитов <1×109/л до восстановления уровня нейтрофилов

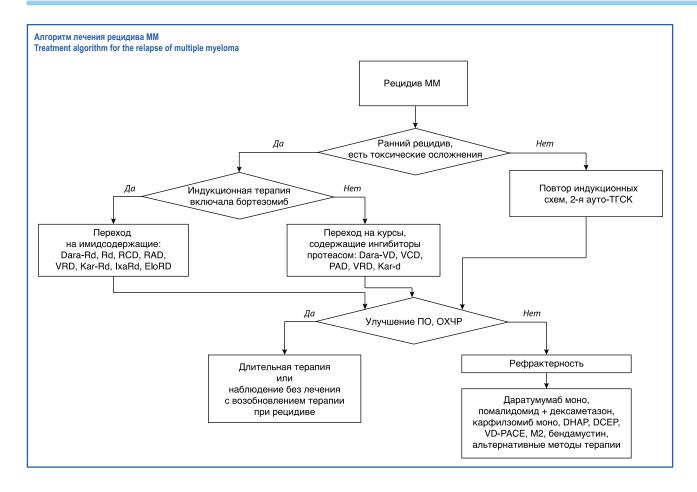
Лечение возобновляется при полном восстановлении показателей крови на 29-36-й дни.

## Приложение АЗ.2. Рекомендации по коррекции дозы леналидомида в зависимости от КК

КК, мл/мин	Доза леналидомида**	
≥50	25 мг 1 раз в день	
30≤KK<50	10 мг 1 раз в день	
KK<30	15 мг через день	
КК<15 (требуется гемодиализ)	5 мг 1 раз в день (в дни гемодиализа после процедуры гемодиализа)	

## Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента





## Приложение В. Информация для пациентов

ММ — заболевание опухолевой природы и в настоящее время является неизлечимым. Однако современные инновационные лекарственные препараты и трансплантационные методики позволяют достичь значимого противоопухолевого эффекта так называемой ремиссии.

Ремиссия – это состояние, при котором минимизирована опухолевая масса, купированы основные клинические проявления заболевания (костные боли, почечная недостаточность, инфекционные осложнения). Современные лечебные мероприятия, включающие препараты биологического механизма действия, традиционные химиотерапевтические

препараты обеспечивают длительный контроль за опухолевым процессом, сохраняя качество жизни пациентов.

Лечение ММ длительное. Первичная терапия в большинстве случаев проводится в стационарных условиях. По мере купирования клинических симптомов продолжение лечения возможно в условиях дневных стационаров или амбулаторно-поликлинических и даже домашних условиях.

Однако хорошо известно, что лекарственные препараты обладают побочными эффектами. В связи с этим пациенты должны сразу сообщать лечащему врачу обо всех нежелательных явлениях, возникающих на фоне лечения.

## Приложение Г. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG

Клиническая оценка общего состояния пациента с ММ проводится по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) [82].

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 [82].

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	Пациент мертв		

## Информация об авторах / Information about the authors

Менделеева Лариса Павловна – д-р мед. наук, зам. ген. дир. ФГБУ «НМИЦ гематологии» по научной работе и инновациям, член Национального гематологического общества, член Российского профессионального общества онкогематологов

Вотякова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член Российского профессионального общества онкогематологов

Рехтина Ирина Германовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ гематологии», член Национального гематологического общества, член Ассоциации

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

Гривцова Людмила Юрьевна – канд. мед. наук, канд. биол. наук, зав. отд. лабораторной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», член Ассоциации онкологов России и Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов

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 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 ФГБУ ФНКЦ, 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 организационнометодической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Геворкян Тигран Гагикович – зам. дир. НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии

Larisa P. Mendeleeva - D. Sci. (Med.), National Research Center for Hematology

Olga M. Votiakova - Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center

Irina G. Rekhtina - D. Sci. (Med.), National Research Center for Hematology

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

Liudmila lu. Grivtsova - Cand. Sci. (Med.), D. Sci. (Biol.), Tsyba Medical Radiological Scientific Center - branch of the National Medical Research Center for Radiology

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

им Н.Н. Бпохина»

https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200507

Клинические рекомендации

## Дифференцированный рак щитовидной железы

## Клинические рекомендации

Д.Г. Бельцевич<sup>1</sup>, А.М. Мудунов<sup>2</sup>, В.Э. Ванушко<sup>1</sup>, П.О. Румянцев<sup>1</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>1</sup>, Н.С. Кузнецов<sup>1</sup>, С.О. Подвязников<sup>3</sup>, Ю.В. Алымов<sup>4</sup>, А.П. Поляков<sup>5</sup>, В.В. Фадеев<sup>6</sup>, М.В. Болотин<sup>4</sup>, Ф.Е. Севрюков<sup>7</sup>, В.В. Крылов<sup>7</sup>, А.А. Феденко<sup>5</sup>, Л.В. Болотина<sup>5</sup>, А.А. Жаров⁴, Н.А. Фалалеева<sup>7</sup>, Е.В. Филоненко<sup>5</sup>, А.А. Невольских<sup>7</sup>, С.А. Иванов<sup>7</sup>, Ж.В. Хайлова<sup>7</sup>, Т.Г. Геворкян<sup>4</sup>

1ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>Клинический госпиталь «Лапино», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

6ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>7</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, клинические рекомендации. Для цитирования: Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 30-44. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200507

## Guidelines

## **Differentiated thyroid cancer**

## **Clinical recommendations**

Dmitrii G. Bel'tsevich<sup>1</sup>, Ali M. Mudunov<sup>2</sup>, Vladimir E. Vanushko<sup>1</sup>, Pavel O. Rumiantsev<sup>1</sup>, Galina A. Mel'nichenko<sup>1</sup>, Nikolai S. Kuznetsov1, Sergei O. Podvyaznikov3, Iurii V. Alymov4, Andrei P. Poliakov5, Valentin V. Fadeev6, Mikhail V. Bolotin4, Feliks E. Sevriukov<sup>7</sup>, Valerii V. Krylov<sup>7</sup>, Aleksandr A. Fedenko<sup>5</sup>, Larisa V. Bolotina<sup>5</sup>, Andrei A. Zharov<sup>4</sup>, Natalia A. Falaleeva<sup>7</sup>, Elena V. Filonenko<sup>5</sup>, Aleksei A. Nevol'skikh<sup>7</sup>, Sergei A. Ivanov<sup>7</sup>, Zhanna V. Khailova<sup>7</sup>, Tigran G. Gevorkian<sup>4</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Clinical Hospital "Lapino", Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

Tsyb Medical Radiological Scientific Center - branch of the National Medical Research Center for Radiology, Obninsk, Russia

Key words: differentiated thyroid cancer, clinical guidelines.

For citation: Differentiated thyroid cancer. Clinical recommendations. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 30–44. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200507

Международная классификация болезней 10-го пересмотра: С73

Год утверждения (частота пересмотра): 2020

ID: 329 URL

## Профессиональные ассоциации:

- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»
- Ассоциация эндокринных хирургов
- Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

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 АЗ. Связанные документы

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Приложение В. Информация для пациентов

Приложение Г

## Список сокращений

ВДРЩЖ – высокодифференцированный рак щитовидной железы

Л/у – лимфатический узел

РЙТ – радиойодтерапия

РКИ – рандомизированное клиниче-

ское исследование

РЩЖ – рак щитовидной железы

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТГ – тиреоглобулин

ТТГ – тиреотропный гормон

УДД – уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ЩЖ – щитовидная железа

\* – 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

Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017 – стандартизированная система описания протокола цитологического исследования пунктатов щитовидной железы.

EU-TIRADS (European Thyroid Imaging Reporting and Data System) – стандартизированная система описания протокола ультразвукового исследования щитовидной железы.

## 1. Краткая информация

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

Дифференцированный рак щитовидной железы (РЩЖ) – злокачественная опухоль из фолликулярных клеток щитовидной железы (ЩЖ), сохраняющих присущие им признаки дифференцировки.

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

На сегодняшний день выделяют ряд основных факторов развития РЩЖ: мутации генов BRAF, PTEN, APC, DICER1, MNG, NRAS, KRAS, TERT и др., воздействие ионизирующего излучения, наследственные синдромы (Гарднера, Каудена, множественной эндокринной неоплазии 2A и 2B типа и др.) [1].

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

В 2017 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями РШЖ составил 2% случаев. Средний возраст пациентов – 54 года. Стандартизированная заболеваемость РШЖ в Российской Федерации в 2017 г. составила 6 случаев на 100 тыс. населения (среди мужчин – 2,25; среди женщин – 9,16), смертность от РШЖ – 0,38 случая на 100 тыс. населения (0,35 – среди мужчин; 0,39 – среди женщин) [1, 2].

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

**Код** по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – **С73** Злокачественное новообразование щитовидной железы.

Несмотря на единое кодирование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, дифференцированные формы РЩЖ и медуллярный РЩЖ — различные нозологии. Диффузную закладку С-клеток в ЩЖ по происхождению и функции можно считать самостоятельным органом, например таким же, как околощитовидные железы. Это объясняет несколько иные свойства С-клеточных опухолей. С опухолями ЩЖ из А- и В-клеток медуллярный РЩЖ объединяет лишь локализация, но на этом их сход-

ство заканчивается. Нейроэндокринная природа медуллярного РЩЖ является причиной принципиального иных подходов к диагностике, лечению и наблюдению. В связи с этим принято решение о разделении клинических рекомендаций по лечению РЩЖ на 2 отдельных документа: клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного РЩЖ и клинические рекомендации по диагностике и лечению медуллярного РЩЖ.

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

Международная гистологическая классификация опухолей ЩЖ (классификация Всемирной организации здравоохранения, 4-е издание, 2010 г.):

- 8330/0 Фолликулярная аденома.
- 8336/1 Гиалинизирующая трабекулярная опухоль.
- 8335/1 Фолликулярная опухоль неясного злокачественного потенциала.
- 8348/1 Высокодифференцированная опухоль с неясным злокачественным потенциалом.
- 8349/1 Неинвазивная фолликулярная неоплазма с папилляроподобными ядерными изменениями.
- 8260/3 Папиллярная аденокарцинома, без дополнительного уточнения.
- 8340/3 Папиллярный рак, фолликулярный вариант.
- 8343/3 Папиллярный рак, инкапсулированный.
- 8341/3 Папиллярная микрокарцинома.
- 8344/3 Папиллярный рак, цилиндроклеточный.
- 8342/3 Папиллярный рак, из оксифильных клеток.
- 8330/3 Фолликулярная аденокарцинома, без дополнительного уточнения.
- 8335/3 Фолликулярный рак, минимально инвазивный.
- 8339/3 Фолликулярный рак, инкапсулированный, с сосудистой инвазией.
- 8330/3 Фолликулярная аденокарцинома, без дополнительного уточнения.
- 8290/0 Оксифильная аденома.
- 8290/3 Оксифильная аденокарцинома.
- 8337/3 Рак, недифференцированный, без дополнительного угочнения.
- 8020/3 Анапластический рак.
- 8070/3 Плоскоклеточный рак, без дополнительного уточнения.

## Гистологическая классификация РЩЖ

Существует 6 гистологических типов РЩЖ:

- 1) папиллярный;
- 2) фолликулярный;
- 3) медуллярный;
- 4) Гюртле-клеточный;
- 5) низкодифференцированный;
- б) анапластический [3].

## Стадии дифференцированного и анапластического РЩЖ (Американский объединенный комитет по раку, 8-е издание, 2017 г.)

## Категория Т включает следующие градации:

- T первичная опухоль;
- Тх недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- Т0 первичная опухоль не определяется;
- Т1 опухоль размером до 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ;
- **Т1а** опухоль размером <1 см, ограниченная тканью ЩЖ;
- **T1b** опухоль размером более 1, но менее 2 см в диаметре, ограниченная тканью ШЖ:
- Т2 опухоль размером более 2, но не более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ;
- ТЗ опухоль размером >4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ, или любая опухоль с минимальным распространением за пределы капсулы (в m. sternothyroid или мягкие ткани около ЩЖ);
- Т3а опухоль размером >4 см, ограниченная тканью ЩЖ;
- Т3b любого размера опухоль с макроскопическим распространением за пределы капсулы ЩЖ с инвазией только в подподъязычные мышцы (грудиноподъязычную, грудинощитовидную, щитоподъязычную или лопаточноподъязычную);
- Т4 массивное распространение опухоли за пределы капсулы ЩЖ;
- Т4а опухоль прорастает в капсулу ЩЖ и распространяется на любую из следующих структур: подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный нерв;
- Т4b опухоль распространяется на предпозвоночную фасцию, сосуды средостения или оболочку сонной артерии.

## Категория Ñ указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах $(\pi/y)$ :

- Nx недостаточно данных для оценки регионарных л/у;
- N0 нет признаков метастатического поражения регионарных л/у;
- Noa один или несколько л/у с цитологическим или гистологическим подтверждением отсутствия опухоли;

Группировка по стадиям Stage grouping					
Дифференцированный рак					
	До 5	5 лет			
Стадия I	Любая Т	Любая N	MO		
Стадия II	Любая Т	Любая N	M1		
	От 55 лет и старше				
Стадия I	T1 T2	N0/Nx N0	M0 M0		
Стадия II	T1 T2 T3a/b	N1 N1 N любая	MO MO MO		
Стадия III	T4a	N любая	MO		
Стадия IVA	T4b	N любая	MO		
Стадия IVB	T4b	N любая	M1		
	Анапласти	ческий рак	•		
Стадия IVa	T1–3a	N0/Nx	MO		
Стадия IVB	T1-3a T3b T4b	N1 N любая N любая	M0 M0 M0		
Стадия IVc	Т любая	N любая	M1		

- N0b отсутствие радиологических или клинических признаков метастатического поражения регионарных л/у;
- N1 имеется поражение регионарных л/у метастазами;
- N1a метастазы в л/у VI или VII уровней (пре- и паратрахеальные, преларингеальные или верхние средостенные); как одностороннее, так и двустороннее поражение;
- N1b метастазы в шейных л/у на одной стороне или с обеих сторон, или на противоположной стороне (I, II, III, IV или V), или в заглоточных л/у.

## Категория М характеризует наличие или отсутствие метастазов:

- М0 нет признаков отдаленных метастазов;
- M1 имеются отдаленные метастазы.

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

Дифференцированный РЩЖ не имеет специфической клинической картины и, как правило, проявляет себя как узловой зоб. Анапластический РЩЖ проявляет себя быстро растущим опухолевидным образованием на передней поверхности шеи. На более поздних стадиях присоединяются нарушения дыхания и глотания, увеличение регионарных  $\pi/y$  [4, 5].

## 2. Диагностика

Критерии установления диагноза/состояния: на дооперационном этапе – результаты цитологического исследования пунктатов ЩЖ, на послеоперационном этапе – плановое патологоанатомическое исследование операционного материала (при необходимости – с иммуногиcmoxимическим типированием) [1, 6–9].

## 2.1. Жалобы и анамнез

Введение. Подавляющее большинство случаев дифференцированного РЩЖ выявляют при обследовании пациентов по поводу узлового зоба. Меньшая часть случаев диагностируется в связи с отягощенным личным или семейным анамнезом, изменением голоса, обнаружением увеличенных шейных л/у или отдаленных метастазов [6].

В качестве методов первичной диагностики узлового зоба рекомендуются пальпация ЩЖ и регионарных л/у, предварительная оценка голосовой функции, сбор анамнеза для исключения факторов риска принадлежности к группе риска развития агрессивных форм РЩЖ [1, 6–10].

• При сборе жалоб и анамнеза среди пациентов, обратившихся на первичный прием по поводу узлового зоба, рекомендуется обращать внимание на следующие факторы с целью не пропустить РЩЖ высокого риска.

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

## 2.2. Физикальное обследование

• Рекомендуется при физикальном обследовании обращать внимание на изменение контуров шеи, наличие узлового образования в ЩЖ и увеличение регионарных л/у, изменение голоса [5].

УУР С (УДД 5).

## 2.3. Лабораторные диагностические исследования

• При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ рекомендовано исследование уровня кальцитонина в крови с целью исключения или подтверждения медуллярного РШЖ [3].

УУР В (УДД 3).

При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ рекомендовано исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови с целью оценки гормонального статуса [11]. **УУР В (УДД 3).** 

**Комментарии.** Оценка базальной концентрации кальцитонина в крови значительно превосходит тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) в диагностике медуллярного РЩЖ. Это исследование может повлиять на показания к ТАБ, поэтому должно проводиться на первичном этапе обследования.

 Уровень (концентрацию) кальцитонина в крови рекомендуется оценивать с учетом гендерных различий верхней границы референсных значений с целью адекватной интерпретации результатов [3].

## **УУР В (УДД 3).**

**Комментарий.** Повышение уровня базального кальцитонина >100 пг/мл крайне подозрительно в отношении медуллярного РШЖ.

 Дооперационное исследование уровня тиреоглобулина (ТГ) в крови у первичных пациентов с узловыми образованиями в ЩЖ не рекомендовано, так как на этом этапе показатель не является маркером РЩЖ [12].

## **УУР В (УДД 3).**

## 2.4. Инструментальные диагностические исследования

## Ультразвуковое исследование

Введение. Несмотря на высокую разрешающую способность, ультразвуковое исследование (УЗИ) не следует использовать в популяции в качестве метода скрининга РШЖ в связи с низкой эффективностью как с клинической, так и с финансовой позиции: метод выявляет большое число случаев узлового коллоидного зоба, который, как правило, не имеет клинического значения и не требует какоголибо лечения.

Раннее выявление папиллярных микрокарцином (опухоли размером <1 см) не оказывает влияния на прогноз общей и безрецидивной выживаемости больных.

Основная роль УЗИ при РЩЖ – уточнение показаний к ТАБ, навигация при ее выполнении, оценка местной распространенности процесса и состояния л/у для определения оптимального объема оперативного вмешательства [13, 14].

 УЗИ ЩЖ и л/у шеи рекомендовано пациентам с подозрением на опухоль ЩЖ в следующих случаях с целью оценки распространенности процесса, состояния л/у и оценки объема предстоящего хирургического лечения.
 УУР С (УДД 5).

**Комментарии.** Протокол УЗИ ЩЖ включает определение размеров, локализации, ультразвуковых характеристик опухоли. Подозрительными признаками являются (оценивают только в солидных узлах или в солидных участках узлов) [1, 6, 8, 13].

• Для ультразвуковой оценки вероятности злокачественности опухоли ЩЖ и определения показаний к ТАБ рекомендуется использовать систему EU-TIRADS (European Thyroid Imaging Reporting and Data System) [15]. УУР В (УДД 3).

## Комментарии:

- ullet EU-TIRADS 1 отсутствие узлов в ЩЖ при УЗИ;
- EU-TIRADS 2 доброкачественное образование. Риск злокачественности — 0%. Включает 2 категории узлов: анэхогенные (кисты) и губчатые узлы. Если в кистозных узлах есть пристеночный солидный компонент, они переквалифицируются в категорию низкого риска. ТАБ не показана, но может быть выполнена в лечебных целях;
- EU-TIRADS 3 образование низкого риска злокачественности. Риск злокачественности — 2—4%. Образования изо- и гиперхогенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков. ТАБ показана при узлах размером ≽1 см;
- EU-TIRADS 4 образование среднего риска злокачественности. Риск злокачественности 6–17%. Образования умеренно гипоэхогенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков. Основное различие между низким и средним риском заключается в эхогенности солидных участков узла. В случае гетерогенности узла наличие лю-

бого гипоэхогенного участка будет относить узел к группе среднего риска. ТАБ показана при узлах размером ≽1 см;

• EU-TIRADS 5 — образование высокого риска злокачественности. Риск злокачественности — 26—87%. Образование хотя бы с одним признаком злокачественности: гипоэхогенный узел, неправильная форма, нечеткие контуры, микрокальцинаты (точечные гиперэхогенные включения), переднезадний размер узла больше его ширины («выше, чем шире»). ТАБ показана при узлах размером ≥1 см. При первичном доброкачественном результате ТАБ необходимо повторить в ближайшее время для исключения ложноотрицательного результата. Если узел размером <1 см и нет изменений со стороны регионарных л/у, рекомендуется динамическое наблюдение с регулярными УЗИ каждые 6 мес.

Протокол УЗИ регионарных n/y должен включать оценку следующих параметров [8, 13, 16].

Наиболее специфичными признаками, позволяющими заподозрить метастатическое поражение л/у, являются микрокальцинаты, кистозный компонент, периферическая васкуляризация, сходство ткани л/у с тканью ШЖ, менее специфичными — увеличение размеров, закругленность контуров, отсутствие ворот.

• При наличии подозрительных ультразвуковых признаков в узловом образовании ЩЖ **рекомендуется** ультразвуковая оценка подвижности голосовых складок с целью исключения инвазии опухоли в гортань и/или пареза голосовой складки вследствие вовлечения в процесс возвратного гортанного нерва (зависит от анатомического строения гортани) [1, 6].

УУР С (УДД 5).

При РЩЖ или подозрении на него независимо от субъективной оценки голосовой функции всем пациентам на дооперационном этапе рекомендуется проведение видеоларингоскопии с целью объективной оценки подвижности голосовых связок [1, 6].

## **УУР С (УДД 5).**

## Тонкоигольная аспирационная биопсия

 ТАБ рекомендуется всем пациентам с подозрением на РЩЖ в качестве основного метода дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ и л/у [17].

## УУР С (УДД 4).

 ТАБ рекомендуется проводить под ультразвуковым контролем с целью повышения диагностической точности исследования [18].

## **УУР В (УДД 2).**

**Комментарии.** *ТАБ может выполнять врач любой специальности, владеющий методикой ее проведения (эндокринолог, эндокринный хирург, онколог, врач лучевой диагностики).* Показания к проведению ТАБ [1, 8, 17]:

- концентрация базального или стимулированного кальцитонина >100 пг/мл;
- наличие увеличенных регионарных л/у;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- семейный анамнез РШЖ:
- паралич голосовой складки;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при позитронно-эмиссионной томографии;
- пациенты моложе 20 лет;
- изменение ультразвуковой структуры доброкачественных узлов ЩЖ в процессе динамического наблюдения.

При образованиях размером <1 см, если пациент не относится к группе риска наличия агрессивных форм РШЖ, проведение ТАБ нецелесообразно независимо от улыпразвуковых характеристик новообразования [10].

 При получении доброкачественного цитологического заключения из узла с явными подозрительными ультразвуковыми признаками ТАБ рекомендуется повторить в ближайшее время с целью своевременной постановки диагноза злокачественного новообразования [10].

## **УУР** С (УДД 5).

 При обнаружении измененных регионарных л/у всем пациентам с РЩЖ рекомендована их прицельная ТАБ с це-

лью морфологической верификации с проведением цитологического исследования биопсийного материала [19].

## **УУР** С (УДД 5).

**Комментарий.** Диагностическая точность ТАБ из л/у повышается при исследовании смыва из иглы на ТГ или кальцитонин в зависимости от предполагаемой морфологической формы РЩЖ.

## Цитологическое исследование

• Рекомендуется использование 6 стандартных категорий заключений современной международной цитологической классификации (Bethesda Thyroid Classiëcation, 2009, 2017) при изучении пунктатов из узловых образований ЩЖ с целью повышения диагностической точности исследования [20].

## **УУР С (УДД 5).**

**Комментарии.** Международная цитологическая классификация пунктатов из узловых образований ЩЖ включает в себя 6 категорий.

Заключения, содержащие только описательную часть, а также заключения без конкретного цитологического диагноза неинформативны. В этих ситуациях необходимо проконсультировать готовые цитологические препараты у опытного морфолога или повторить ТАБ в специализированном лечебном учреждении.

## Компьютерная томография

• Компьютерная томография шеи и грудной клетки с контрастированием **рекомендована** при неподвижной опухоли, симптомах экстратиреоидного распространения, размере опухоли Т3–4, подозрении на экстратиреоидное распространение или наличии измененных регионарных л/у по данным УЗИ с целью уточнения распространенности опухоли [1, 8, 10].

## **УУР С (УДД 5).**

**Комментарии.** Магнитно-резонансную и позитронноэмиссионную томографию применяют для диагностики метастазов по индивидуальным показаниям. При шейногрудной локализации метастатического процесса эти методы значительно уступают диагностическому комплексу УЗИ + ТАБ + компьютерная томография [21].

## 2.5. Иные диагностические исследования Молекулярно-генетическое исследование

Для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ в рамках цитологического заключения III, IV и V групп по Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017 рекомендовано молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRAF и иных мутаций (RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR-y, TERT и т.д.) [22–26].

**УУР В (УДД 3).** 

## 3. Лечение

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинической рекомендации, направлено на обеспечение пациента 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 пациента.

## 3.1. Хирургическое лечение

Введение. Лечение и наблюдение пациентов с высокодифференцированным РЩЖ (ВДРЩЖ) должно проводиться в специализированных медицинских учреждениях, обладающих полноценным арсеналом средств диагностики и опытом лечения ВДРЩЖ [1, 6, 8].

 При IV, V и VI категории цитологического заключения по современной международной цитологической классификации (Bethesda Thyroid Classification, 2009) рекомендовано хирургическое лечение с целью повышения выживаемости пациентов [6, 20].

## УУРС (УДД 5).

**Комментарии.** При III категории (атипия неясного значения) необходима повторная пункция, по результатам которой уточняются степень риска злокачественности узла и показания к оперативному лечению. Показания к оперативному лечению при III и IV категориях цитологического заключения могут обсуждаться в индивидуальном порядке с пациентом в рамках применения молекулярногенетических панелей, дающих дополнительную информацию о риске ВДРЩЖ. Тем не менее в связи с крайне ограниченным опытом таких исследований в России группа экспертов на момент публикации этого документа не высказывает мнения ни «за», ни «против» [1, 6]. Первичный объем оперативного лечения при заключениях, в разной степени подозрительных в отношении ВДРЩЖ (ПІ-V категории), зависит от тактики, принятой в конкретном специализированном учреждении. Основополагающим является окончательный объем оперативного лечения по результатам планового гистологического исследования. Применение срочного интраоперационного морфологического исследования при III и IV категории цитологического заключения не является обязательным, так как обладает низкой чувствительностью в диагностике ВДРЩЖ, а при

V и VI категории не показано. Современные технологии позволяют получить результаты планового исследования в сроки, когда повторное вмешательство может быть осуществлено вне формирования рубцового процесса [27–29].

• При опухоли размером >4 см или при опухоли с выраженной экстратиреоидной инвазией (клинически Т4), клинически выраженными метастазами (сN1) или отдаленными метастазами (М1) в качестве первичного лечения рекомендуется тиреоидэктомия с максимальной хирургической аблацией опухолевой ткани в пределах возможных противопоказаний с целью повышения выживаемости пациентов [10, 30].

## **УУР** С (УДД 5).

• Гемитиреоидэктомия **рекомендована** пациентам с папиллярным РЩЖ группы низкого риска (без семейного анамнеза РЩЖ и облучения головы и шеи) с целью снижения хирургической травмы и повышения качества жизни [28, 31, 32].

## **УУР В (УДД 2).**

**Комментарии.** Возможный выбор тиреоидэктомии связан с решением о послеоперационной радиойодтерапии (РЙТ) и упрощенном наблюдении или с предпочтениями пациента. При опухоли размером от 1 до 4 см без экстратиреоидной инвазии (определяемой клинически или по данным УЗИ) и/или метастатических л/у (сN0) возможна как тиреоидэктомия, так и гемитиреоидэктомия [10,30,33].

## Хирургическое вмешательство на л/у шеи

Удаление л/у центральной зоны (VI уровень) с целью повышения выживаемости пациентов рекомендовано, если по данным дооперационного обследования есть подозрение на наличие метастазов в этой зоне (cN1) или эти метастазы выявлены интраоперационно [6].

## УУРС (УДД 5).

 Профилактическая центральная лимфаденэктомия (VI уровень, ипси- или билатеральная) рекомендована при распространенной форме первичной опухоли (Т3-4) или дооперационно верифицированных метастазах в л/у боковой клетчатки шеи (cN1b) с целью повышения эффективности лечения [6, 8].

## **УУР С (УДД 5).**

**Комментарий.** Профилактическая центральная лимфаденэктомия при размере опухоли <2 см увеличивает частоту осложнений, не оказывая влияния на летальность, однако снижает число рецидивов и повторных вмеша-

тельств (частота микрометастазирования в центральной клетчатке составляет 25-30%). Большинство экспертов высказываются против этой процедуры. Часть экспертов высказываются за проведение аблационной РЙТ пациентам моложе 50 лет с учетом высокой частоты микрометастазирования. Однако, с другой стороны, лечебная необходимость РЙТ при Т1N0МО сомнительна, и в большинстве случаев применение радиоактивного йода не показано [34,35].

Существует проблема неточности послеоперационного определения стадии N в условиях невыполненной центральной лимфаденэктомии. В данной ситуации решение о проведении РЙТ в аблационном режиме или при вираже ТГ может быть принято индивидуально [1].

• Удаление клетчатки II–V уровней фасциально-клетчаточного пространства шеи рекомендуется только при доказанном метастатическом поражении л/у этих зон по результатам ТАБ с целью повышения качества жизни пациентов [8].

## **УУР** С (УДД 5).

Комментарии. Селективное удаление метастатических л/у вне футлярно-фасциального блока нецелесообразно.

## Послеоперационная стратификация риска рецидива вдрщж

Введение. Стадирование послеоперационного риска необходимо для определения оптимальной тактики послеоперационного ведения пациента.

Современные принципы стадирования послеоперационного риска основаны на рекомендациях Американской тиреоидологической ассоциации 2015 г. Выделяют 3 группы: высокого, промежуточного и низкого риска [10,36].

Группа низкого риска:

- без локорегионарных или отдаленных метастазов;
- удалена макроскопически вся опухолевая ткань;
- отсутствие экстратиреоидной инвазии;
- отсутствие сосудистой инвазии;
- неагрессивный гистологический вариант;
- тиграфии с <sup>131</sup>I;
- cN0 или pN1 при поражении не более 5 л/у, микрометастазы (<0,2 см в наибольшем измерении);
- интратиреоидный, высокодифференцированный фолликулярный РЩЖ с капсулярной инвазией или без нее и минимальной сосудистой инвазией (<4 очагов);
- интратиреоидный папиллярный рак < 4 см при отсутствии мутации BRAFV600E;
- интратиреоидная папиллярная микрокарцинома, унифокальная или мультифокальная, независимо от мутации BRAFV600E.

Группа промежуточного риска:

- агрессивный гистологический вариант;
- интратиреоидный папиллярный рак размером <4 см при наличии мутации BRAF V600E;
- cN1 или pN1 при поражении >5 л/у, макрометастазы (размером <3 см в наибольшем измерении);
- микроскопическая экстратиреоидная инвазия;
- папиллярный рак с сосудистой инвазией;
- мультифокальная папиллярная микрокарцинома с микроскопической экстратиреоидной инвазией и мутацией BRAF V600E;
- наличие метастатических очагов на шее, накапливающих радиоактивный йод, по данным 1-й сцинтиграфии

Группа высокого риска:

- резидуальная опухоль;
- опухоль при сочетании индуцирующих агрессивное течение мутаций (TERT ± BRAF);
- pN1 с любым метастатическим л/у размером >3 см в наибольшем изменении:
- макроскопическая экстратиреоидная инвазия;
- широкоинвазивный фолликулярный рак (>4 очагов);

- доказанные отдаленные метастазы;
- высокая концентрация ТГ в крови, характерная для отдаленных метастазов.
- После выполнения органосохраняющих операций в случаях, когда по результатам стратификации риска рецидива пациент относится к группе промежуточного или высокого риска, рекомендуется выполнение окончательной тиреоидэктомии для последующего лечения радиоактивным йодом [6, 37].

## **УУР** С (УДД 4).

## 3.2. Лечение радиоактивным йодом

• С целью подготовки к РЙТ всем пациентам рекомендуется отменить левотироксин натрия\* за 4 нед до процедуры [6].

## **УУР С (УДД 5).**

Комментарии. РЙТ проводится на фоне 2-недельной диеты с низким содержанием йода. Для РЙТ требуется высокая концентрация ТТГ крови (>30 мЕд/л). Последний может достигаться путем эндогенной стимуляции при отмене левотироксина натрия\* на 4 нед (у детей – на 3 нед) или введения тиротропина альфа [6,38].

- Применение тиротропина альфа для подготовки к РЙТ рекомендуется:
- у пациентов группы низкого и промежуточного риска (T1-T3, N0/Nx/N1a, M0) с целью обеспечения лучшего качества жизни без значительной разницы в отдаленных результатах;
- пациентов группы промежуточного риска с обширным поражением регионарных л/у в качестве альтернативы отмене левотироксина:
- пациентов группы высокого риска (повышение концентрации ТТГ в течение нескольких недель после отмены левотироксина может привести к прогрессии заболевания):
- пациентов любой группы риска в случае, если гипотиреоз может привести к декомпенсации сопутствующих соматических или психических заболеваний.

## УУРС (УДД 5).

Комментарий. РЙТ позволяет уничтожить остатки • отсутствие метастатических очагов по данным 1-й сцин- тиреоидной ткани и накапливающие радиоактивный йод очаги опухоли. Оказывает положительное влияние на общую и безрецидивную выживаемость в группе пациентов промежуточного и высокого риска. Сцинтиграфия всего тела, проведенная после РЙТ, позволяет выявлять метастазы ВЛРШЖ.

> • В связи с отсутствием влияния на показатели смертности РЙТ в группе пациентов низкого риска не рекомендуется [34].

## **УУР В (УДД 3).**

РЙТ рекомендована больным группы промежуточного и высокого риска, поскольку достоверно уменьшает вероятность прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость [1, 39, 40].

## **УУР С (УДД 5).**

Комментарии. В группе пациентов промежуточного риска выполняется РЙТ по индивидуальным показаниям активностью от 30 мКи (1,1 ГБк) до 100 мКи (3,7 ГБк). В группе пациентов высокого риска выполняется радиойодаблация активностью от 30 до 150 мKu (1,1–5,5  $\Gamma E\kappa$ ). Терапия радиоактивным йодом (после радиойодаблации) проводится активностями от 100 до 200 мКи  $(\hat{3},7-7,4 \ \text{МБк}),$  при наличии клинических показаний – до 300 МБк (11,1 ГБк). При планировании РЙТ активностью 120 мКи (4,4 ГБк) и выше необходимо применение биодозиметрии крови с целью индивидуального контроля лучевой нагрузки на кровь/костный мозг.

## 3.3. Терапия левотироксином натрия

Заместительная терапия левотироксином натрия\* направлена на коррекцию послеоперационного гипотиреоза, супрессивная – на подавление ТТГ-зависимого роста остаточных опухолевых клеток.

• В группе пациентов низкого риска и биохимической ремиссии проведение супрессивной терапии левотироксином натрия не рекомендуется ввиду отсутствия уве-

личения выживаемости и ухудшения качества жизни, вместо этого рекомендуется проведение заместительной терапии [41]

**УУР** С (УДД 5).

- В группах пациентов промежуточного риска, биохимического рецидива и неопределенного опухолевого статуса рекомендуется супрессивная терапия с целью повышения показателей выживаемости пациентов [41]. **УУР** С (УДД 5).
- В группе пациентов высокого риска и структурного рецидива с целью повышения показателей выживаемости рекомендуется супрессивная терапия, кроме пациентов с фибрилляцией предсердий, которым проводится мягкая супрессия [41].

ÝУР С (УДД 5).

Комментарии. Целевые диапазоны уровня ТТГ в различных режимах [1, 6, 8]:

- супрессивная терапия: уровень ТТГ <0,1 мЕд/л, уровень свободного тироксина не превышает верхнюю границу нормы;
- мягкая супрессия: уровень ТТГ 0,1–0,5 мЕд/л;
- заместительная терапия: уровень ТТГ 0,5-2,0 мЕд/л.

## 3.4. Таргетная терапия

• Системная таргетная терапия препаратами, зарегистрированными в РФ по данным медицинским показаниям (сорафениб\* и ленватиниб\*), рекомендуется при неэффективности РЙТ и доказанном прогрессировании опухоли в течение 3–12 мес согласно критериям RECIST 1.1 с целью увеличения выживаемости пациентов [6, 30].

**УУР** С (УДД 5).

Комментарий. РЙТ считается неэффективной в следующих случаях:

Рекомендуется индивидуальный подбор препарата для системной таргетной терапии на основе прогноза эффективности и безопасности для каждого конкретного пациента с целью улучшения выживаемости пациентов и переносимости лечения [6].

## **УУР С (УДД 5)**

• В случае прогрессирования опухоли или развития угрожающей жизни токсичности на фоне применения одного препарата рекомендуется перевод пациента на прием другого препарата [6, 8].

**УУР** С (УДД 5).

## 3.5. Дистанционная лучевая терапия

• Дистанционная лучевая терапия в отдельных случаях рекомендуется пациентам с солитарными опухолевыми метастазами РЩЖ, не накапливающими радиоактивный йод и хирургически нерезектабельными, а также в качестве паллиативного лечения при болевом или компрессионном синдроме (например, при сдавлении трахеи, спинного мозга) [42, 43].

УУР С (УДД 4).

Комментарий. Применение дистанционной лучевой терапии ограничено в связи с низкой чувствительности ВДРЩЖ к данному виду лечения.

## 3.6. Лечение анапластического рака щитовидной железы

• После постановки диагноза анапластичского РЩЖ рекомендуется в короткие сроки определить возможность радикального удаления опухоли и в случае операбельности выполнить радикальную тиреоидэктомию с избирательной резекцией всех пораженных локальных или регионарных структур и л/у с целью увеличения показателей выживаемости пациентов [44].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Способов радикального лечения анапластической карциномы практически не существует. Медиана выживаемости с момента постановки диагноза составляет от 3 до 7 мес, 1 и 5-летняя выживаемость – 17 и 8% соответственно. В течение всего лечения необходимо обращать внимание на проходимость дыхательных путей и пищевода у пациента [45, 46].

• При анапластическом РЩЖ с паллиативной целью рекомендуется применять следующие режимы химиотерапии: паклитаксел\* 50 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин\* AUC 2 внутривенно еженедельно, или паклитаксел\* 30-60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно еженедельно, или #доцетаксел\* 60 мг/м<sup>2</sup> + доксорубицин\* 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно раз в 3-4 нед до неприемлемой токсичности, или #доцетаксел\* 20 мг/м² + доксорубицин\* 20 мг/м² внутривенно еженедельно, или #цисплатин\* 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно еженедельно до неприемлемой токсичности, или доксорубицин\* 60 мг/м² внутривенно раз в 3 нед, или доксорубицин\* 20 мг/м2 внутривенно еженедельно [47].

## **УУР** С (УДД 5).

Комментарии. С учетом неутешительных результатов существующего стандартного лечения рекомендуется всех пациентов независимо включать в клинические исследования. Необходимо рассматривать различные варианты таргетной терапии ингибиторами протеинкиназы как один из самых перспективных методов лечения [8].

## 3.7. Обезболивание

Порядок и рекомендации по обезболиванию при дифференцированном РЩЖ соответствуют рекомендациям «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи», представленным в рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России.

Диетотерапия – не применяется.

## 4. Реабилитация

Общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств, РЙТ, лучевой терапии и/или химиотерапии соответствуют таковым при злокаче-

ственных новообразованиях головы и шеи, представленным в клинических рекомендациях «Злокачественные новообразования полости рта».

## 5. Профилактика

## 5.1. Динамическая стратификация риска и диспансерное наблюдение пациентов

Принадлежность пациента к определенной группе риска не является постоянной и должна подлежать динамической переоценке в зависимости от ответа на проведенное лечение. Это позволяет индивидуализировать динамическое наблюдение, снизить финансовые затраты и своевременно выявить структурный рецидив заболевания, тем самым оказав положительное влияние на прогноз заболевания.

Динамическая стратификация риска позволяет разделить пациентов на следующие 4 основные группы по результатам проведенного лечения [6]:

1. Биохимическая ремиссия (вероятность рецидива составляет 1-4%).

## 2. Биохимический рецидив.

В данной группе примерно у 30% больных происходит спонтанное снижение биохимических показателей, у 20% – ремиссия после дополнительного лечения (РЙТ), у 20% – структурный рецидив. Смертность, связанная с РЩЖ, составляет < 1%.

При сохранении стабильной концентрации ТГ или ее снижении в большинстве случаев проводят наблюдение, при отсутствии специфических противопоказаний предпочтительна супрессия уровня ТТГ. При росте уровня ТГ или вираже антител к ТГ рекомендуются активное обследование и проведение дополнительных лечебных опций (РЙТ).

В качестве промежуточной группы между пациентами с биохимической ремиссией и с биохимическим рецидивом выделена группа больных с неопределенным опухолевым статусом.

## 3. Неопределенный опухолевый статус.

Неспецифические изменения могут быть стабильны или исчезнуть, вероятность структурного рецидива оценивается несколько меньше, чем в группе биохимического рецидива (15–20%), специфическая смертность составляет <1%. В большинстве случаев необходимо продолжить наблюдение (визуализация, определение уровня ТТ). При подозрительных изменениях следует прибегнуть к дополнительной визуализации и биопсии.

4. Структурный рецидив: структурные или функциональные признаки опухоли при любой концентрации ТГ и/или антител к ТГ.

Прогноз: около 50–60% пациентов сохраняют персистенцию, несмотря на дополнительное лечение. Смертность, связанная с РЩЖ, при шейных метастазах составляет 11%, при отдаленных – 50%. Выбор лечебной тактики зависит от размера, локализации, объема поражения, скорости роста, захвата <sup>131</sup>I или флудезоксиглюкозы [18F], гистологического варианта опухоли.

## 5.2. Определение тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину

Наиболее высокочувствительным методом динамического наблюдения является определение ТГ – специфического высокочувствительного маркера тиреоцитов, а также клеток папиллярного и фолликулярного РШЖ.

Присутствие в крови антител к ТГ может стать причиной ложноотрицательного результата исследования уровня ТГ. Определение ТГ должно осуществляться с помощью чувствительного иммунорадиометрического анализа (функциональная чувствительность – 0,2 нг/мл).

После первичного лечения ТГ может обнаруживаться в крови пациентов в течение нескольких месяцев, поэтому его определение целесообразно выполнять не ранее чем через 3 мес после проведения последнего лечебного этапа [1, 6, 8].

 Послеоперационное определение ТГ и антител к ТГ на фоне терапии левотироксином натрия\* рекомендовано всем пациентам каждые 6–12 мес с целью исключения рецидива заболевания [48, 49].

## **УУР В (УДД 3).**

В группе биохимической ремиссии интервал определения ТГ и антител к ТГ на фоне терапии левотироксином натрия\* рекомендуется изменить до 12–24 мес с целью повышения качества жизни пациентов и снижения экономических затрат [6].

## **УУР** С (УДД 5).

 Интервал определения ТТГ рекомендуется не более 12 мес для всех пациентов на фоне терапии левотироксином натрия\* с целью своевременного выявления рецидива заболевания [6].

## УУРС (УДД 5)

Динамическое определение ТГ не реже 6–12 мес рекомендуется в группах пациентов высокого риска, структурного рецидива, биохимического рецидива, неопределенного опухолевого статуса с целью повышения выживаемости пациентов [6].

## УУР С (УДД 5)

**Комментарии.** Повторное определение стимулированного ТГ рекомендовано в группах пациентов высокого риска; структурного рецидива; биохимического или неопределенного статуса рецидива; при снижении концентрации ТГ, спонтанном или последовавшем за проведенным лечением (контроль терапевтического эффекта) [50].

Повторное определение стимулированного ТГ не рекомендовано в группах пациентов низкого риска и биохи-

мической ремиссии ввиду низкой диагностической эффективности [6].

## **УУР** С (УДД 5).

## 5.3. Послеоперационное ультразвуковое исследование

 После оперативного лечения УЗИ шеи рекомендуется через 6–12 мес в зависимости от группы риска и динамики концентрации ТГ с целью выявления структурного рецидива [6].

## **УУР С (УДД 5).**

При выявлении при УЗИ подозрительных л/у максимальным размером >0,8-1,0 см рекомендуется прицельная ТАБ, которая дополняется определением ТТ в смыве из иглы с целью морфологической или биохимической верификации рецидива заболевания [6].

## **УУР** С (УДД 5).

**Комментарий.** При меньшем размере л/у возможно динамическое наблюдение (если размеры узла остаются стабильными и нет угрозы прорастания жизненно важных структур).

## 5.4. Сцинтиграфия всего тела

- У пациентов с биохимической ремиссией после РЙТ проведение плановой сцинтиграфии костей всего тела не рекомендуется ввиду низкой диагностической ценности [51].
   УУР С (УДД 4).
- Сцинтиграфия костей всего тела рекомендуется через 6—12 мес после РЙТ у пациентов групп высокого и промежуточного риска без достижения биохимической ремиссии и с персистенцией заболевания с целью оценки прогрессии заболевания [6].

## **УУР** С (УДД 5).

## 5.5. Компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография

• Компьютерная томография мягких тканей шеи и органов грудной клетки **рекомендуется** при сомнениях в адекватной оценке распространенности заболевания при УЗИ, подозрении на прорастание трахеи, гортани, глотки, пищевода, выявления метастазов в легкие и л/у средостения у пациентов группы высокого риска с повышенной концентрацией ТГ (как правило, >10 нг/мл) или с виражом антител к ТТ независимо от результатов сцинтиграфии всего тела с целью адекватной оценки распространенности заболевания [6].

## УУР С (УДД 5).

Магнитно-резонансная томография головного мозга, скелета, брюшной полости рекомендуется пациентам группы высокого риска с повышенной концентрацией ТГ (как правило, >10 нг/мл) при отсутствии метастазов в легкие, л/у шеи и средостения или наличии характерных симптомов метастатического поражения органов указанных локализаций с целью адекватной оценки распространенности заболевания и выявления структурного рецидива [6].

## **УУР С (УДД 5).**

• Позитронно-эмиссионная томография всего тела рекомендуется пациентам группы высокого риска при высокой концентрации ТГ (>10 нг/мл) и отрицательных данных сцинтиграфии всего тела с целью исключения структурного прогрессирования болезни, начального стадирования при низкодифференцированном или широкоинвазивном фолликулярном РЩЖ или оценки результатов лечения при радиойодрезистентных формах ВДРЩЖ [6].

## **УУР С (УДД 5).**

## 5.6. Рак щитовидной железы и беременность

ВДРЩЖ в большинстве случаев является опухолью с латентной прогрессией, и его выявление во время беременности не является показанием к ее прерыванию. Беременность не является фактором, способствующим прогрессированию ВДРЩЖ. Большинство исследований свидетельствуют о том, что отдаленный прогноз ВДРЩЖ, диагностированного

во время беременности, ничем не отличается от прогноза РЩЖ, выявленного в других ситуациях. Нет никаких различий в показателях летальности и персистенции ВДРЩЖ у беременных, оперированных во ІІ триместре до 24-й недели, и у женщин, оперированных после родов. Более того, по данным ретроспективных исследований, прогноз не ухудшается даже при проведении оперативного лечения спустя год после первичной диагностики ВДРЩЖ во время беременности.

Если при пункционной биопсии и цитологическом исследовании у беременной поставлен диагноз ВДРЩЖ, ей показано оперативное лечение, однако решение о сроках проведения операции должно быть индивидуализировано.

Существуют исследования, в которых сообщается о более высокой частоте специфических и неспецифических осложнений у женщин, перенесших операцию в период беременности, по отношению к небеременным женщинам, что потребовало более длительного пребывания в стационаре и повышенных затрат на лечение. Объем комплексного лечения пациенток с ВДРЩЖ может быть индивидуализирован исходя из факта планирования беременности (терапия радиоактивным йодом может быть в ряде случаев отложена) [6].

• Прерывание беременности не рекомендовано при выявлении ВДРЩЖ [52].

## **УУР** С (УДД 5).

• При выявлении ВДРЩЖ во время беременности рекомендовано оперативное лечение с целью повышения контроля над заболеванием [53].

## УУР С (УДД 5).

Комментарий. Сроки хирургического лечения определяются индивидуально, при этом в большинстве случаев

оно может быть отложено до послеродового периода. При ВДРЩЖ, диагностированном цитологически на ранних сроках беременности, показано динамическое УЗИ с частотой 1 раз в месяц.

- При прогрессирующем увеличении опухоли или появлении измененных регионарных л/у рекомендовано оперативное лечение во II триместре беременности в сроке до 24-й недели с целью повышения выживаемости [6]. УУР С (УДД 5).
- Планирование беременности женщинами, получившими лечение по поводу ВДРЩЖ, рекомендовано спустя 6-12 мес после РЙТ с целью снижения риска невынашивания беременности [53].

## УУРС (УДД 5).

Комментарии. Мужчинам, прошедшим лечение радиоактивным йодом, не рекомендуют участвовать в планировании беременности в течение 120 дней (период жизни сперматозоида) [6].

• При планировании беременности после оперативного вмешательства на ЩЖ рекомендуется поддержание стойкого эутиреоза с целью снижения риска рецидива и нормального развития плода [10].

## УУР C (УДД 5).

Комментарии. Целесообразно назначение заместительной терапии левотироксином натрия\* (в дозе около 2 мкг/кг массы тела) с целевым показателем концентрации ТТГ 0,1-2,5 мЕд/л. Контролировать содержание ТТГ в крови во время беременности необходимо 1 раз в 6-8 нед. Женщинам, которые получили лечение по поводу ВДРЩЖ, не противопоказано грудное вскармливание [6].

## 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 врачамиспециалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичонкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При подозрении на РЩЖ или выявлении его у пациента врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют больного 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, 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 больным с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественных новообразований ЩЖ, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

При подозрении на РЩЖ или выявлении его в ходе оказания скорой медицинской помощи больного 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 больного 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 ЩЖ или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза злокачественного новообразования ЩЖ (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патологоанатомических 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 онкологическими заболеваниями, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, которые требуют использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию больного.

Показания для 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.

# Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

1) наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания пациенту специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;

2) наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т.д.) онкологического заболевания.

## Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

- 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, в том числе контактная, дистанционная и другие виды лучевой терапии, лекарственная терапия, РЙТ и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

## Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

- 1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях:
- 2) отказ больного 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) несоблюдение пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка лечебно-профилактического учреждения, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих;
- 4) необходимость перевода больного в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

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

#### 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Факторы, влияющие на исход РЩЖ:

- распространенность опухолевого процесса;
- локализация метастатических очагов;

- способность опухоли и метастазов накапливать радиоактивный йод:
- развитие нежелательных явлений препаратов для таргетной терапии.

#### Критерии оценки качества медицинской помощи

Nº	Критерий качества	УУР	УДД
1	Выполнено исследование уровня ТТГ в крови (при установлении диагноза)	В	2
2	Выполнено исследование уровня кальцитонина в крови при установлении диагноза	С	4
3	Выполнена оценка клинических и анамнестических факторов принадлежности больного к группе агрессивных форм РЩЖ	В	2
4	Выполнено УЗИ ЩЖ и всех уровней регионарных л/у по протоколу EU-TIRADS с оценкой подвижности голосовых складок	В	3
5	Выполнена прицельная (под контролем УЗИ) ТАБ ЩЖ с последующим цитологическим исследованием по протоколу Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017	В	3
6	Выполнена компьютерная томография органов шеи и грудной клетки при подозрении на распространенный опухолевый процесс	В	2
7	Выбран и выполнен оптимальный объем оперативного вмешательства на ЩЖ и регионарных л/у шеи	В	3
8	Выполнена заместительная гормональная терапия после хирургического вмешательства	В	2
9	Выполнена видеоларингоскопия на дооперационном этапе	В	3
10	Выполнено исследование уровней ТТГ, ТГ и антител к ТГ в сыворотке крови через 6–12 мес после операции	В	3

#### Литература/References

c. 33. 151 (in Russian).1

- Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 [Rumyantsev P.O., Ilyin A.A., Rumyantseva U.V., Saenko V.A. Thyroid cancer: modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (in Russian).]
- Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2017; с. 33, 151. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena - filial FGBU NMIRTs Minzdrava Rossii, 2017;
- Allelein S. Ehlers M. Morneau C et al. Measurement of Basal Serum Calcitonin for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer. Hormone Metab Res 2017; 50 (1): 23-8.
- Матякин Е.Г., Подвязников С.О. Опухоли щитовидной железы. Онкология: справочник практикующего врача. Под ред. И.В. Поддубной. М.: МЕДпресс-информ, 2009;
  - [Matyakin E.G., Podyvaznikov S.O. Tumors of the thyroid gland, Oncology: a handbook of a practicing physician. Ed. I.V. Poddubnaya. Moscow: MEDpress-inform, 2009; p. 177-85 (in Russian).]
- Бржезовский В.Ж. Опухоли щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 5-е изд., доп. и перераб. М.: Практическая медицина. 2013: с. 339-59. [Brzhezovsky V.Zh. Tumors of the thyroid gland. Tumors of the head and neck. 5th ed., Add. and revised Moscow: Prakticheskaia meditsina, 2013; p. 339-59 (in Russian).]
- Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Эндокринная хирургия. 2017; 1 (11): 6-27. IBel'tsevich D.G., Vanushko V.E., Rumiantsev P.O. et al. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu vysokodifferentsirovannogo raka shchitovidnoi zhelezy u vzroslykh. Endokrinnaia khirurgiia. 2017; 1 (11): 6-27 (in Russian).]
- Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Кропотов М.А. и др. Рак щитовидной железы. Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. М.И. Давыдова. М.: Издательская группа РОНЦ. 2015: c. 538-47.
  - [Alieva S.B., Alymov Yu.V., Kropotov M.A. and other Thyroid cancer. Oncology. Clinical guidelines. Ed. M.I. Davydov. Moscow: Publishing group RONTs, 2015; p. 538-47 (in Russian).]
- 8. Злокачественные опухоли головы и шеи. Под ред. С.О. Подвязникова. А.М. Мудунова, М.В. Болотина и др. Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США). М.: АБВ-пресс, 2019. [Malignant tumors of the head and neck, Ed. S.O. Podyvaznikova, A.M. Mudunova, M.V. Bolotina et al. Clinical guidelines for the treatment of head and neck tumors from the National Cancer Network (USA). Moscow: ABV-press, 2019 (in Russian).]
- Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. В.И. Чиссова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006: с. 125-39. [Oncology. Clinical guidelines. Ed. IN AND. Chissova. Moscow: GEOTAR-Media, 2006; p. 125-39 (in Russian).]
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006; 16: 109-42.
- 11. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012: 97: 2682-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22622023
- 12. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. J Natl Cancer Inst 2014; 106: dju097. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24824312
- 13. Bonavita JA, Mayo J, Babb J et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? AJR Am J Roentgenol 2009; 193: 207-13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24824312
- 14. Alexander EK, Cooper D. The importance, and important limitations, of ultrasound imaging for evaluating thyroid nodules. JAMA Intern Med 2013; 173: 1796-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979653
- 15. Friedrich-Rust M, Meyer G, Dauth N et al. Interobserver agreement of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) and strain elastography for the assessment of thyroid nodules. PLoS One 2013; 8: e77927. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24205031
- Kamran SC, Marqusee E, Kim MI et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 564-70. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23275525
- 17. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. Cancer 2007; 111: 306-15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17680588
- 18. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A et al. Diagnostic Accuracy of Conventional Versus Sonography-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. Thyroid 1998; 8 (1): 15-21. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24205031
- 19. Trimboli P, D'Aurizio F, Tozzoli R, Giovanella L. Measurement of thyroglobulin, calcitonin, and PTH in FNA washout fluids. Clin Chem Lab Med 2017; 55 (7). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24205031
- 20. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid 2017; 27: 1341-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29091573

- Pacini F, Capezzone M, Elisei R et al. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tq levels after initial treatment. J Clin Endocrinol Metab 2002: 87: 1499–501, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27581851
- Giordano TJ, Beaudenon-Huibregtse S, Shinde R et al. Molecular testing for oncogenic gene mutations in thyroid lesions: a case-control validation study in 413 postsurgical specimens. Hum Pathol 2014; 45: 1339-47. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24830619
- Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3390-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880806
- Musholt TJ, Fottner C, Weber MM et al. Detection of papillary thyroid carcinoma by analysis of BRAF and RET/PTC1 mutations in fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules. World J Surg 2010; 34: 2595-603. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20652698
- Liu R, Bishop J, Zhu G et al. Mortality Risk Stratification by Combining BRAF V600E and TERT Promoter Mutations in Papillary Thyroid Cancer: Genetic Duet of BRAF and TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer Mortality. JAMA Oncol 2017; 3 (2): 202-8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27581851
- Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, Hassell L. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 87: 411-7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666074
- Bilimoria KY, Zanocco K, Sturgeon C. Impact of surgical treatment on outcomes for papillary thyroid cancer. Adv Surg 2008; 42: 1-12. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18953806
- Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ et al. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? Surgery 1998; 124: 958-64; discussion 964-56. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9854569
- Dackiw AP. Zeiger M. Extent of surgery for differentiated thyroid cancer. Surg Clin North Am 2004; 84: 817-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145237
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid Carcinoma. Version 3.2019. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27581851
- Cady B. Hayes Martin Lecture. Our AMES is true: how an old concept still hits the mark: or, risk group assignment points the arrow to rational therapy selection in differentiated thyroid cancer. Am J Surg 1997; 174: 462-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9374215
- Matsuzu K, Sugino K, Masudo K et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: longterm follow-up study of 1.088 cases. World J Surg 2014: 38: 68-79. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24081532
- Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. World J Surg 1996; 20: 88-93. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8588420
- Sacks W, Fung CH, Chang JT et al. The Effectiveness of Radioactive Iodine for Treatment of Low-Risk Thyroid Cancer: A Systematic Analysis of the Peer-Reviewed Literature from 1966 to April 2008. Thyroid 2010; 20 (11): 1235–45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24081532
- Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM et al. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. Cancer 2011; 117: 4439-46. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432843
- Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. Laryngoscope 2004; 114: 393-402. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15091208
- Scheumann GF, Seeliger H, Musholt TJ et al. Completion thyroidectomy in 131 patients 37. with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Surg 1996; 162: 677-84. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8908447
- Mazzaferri EL. Thyroid remnant 1311 ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid 1997; 7: 265-71. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9133698
- Buffet C, Ghander C, le Marois E, Leenhardt L. Indications for radioiodine administration in follicular-derived thyroid cancer. Annales d'Endocrinologie 2015; 76 (1): 1S2-1S7. DOI: 10.1016/s0003-4266(16)30008-7
- Castagna MG, Cantara S, Pacini F. Reappraisal of the indication for radioiodine thyroid ablation in differentiated thyroid cancer patients. J Endocrinol Investig 2016; 39 (10): 1087-94. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8908447
- Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. Thyroid 2010; 20: 135-46. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20151821
- Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3637-42. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9360519
- Lo SS, Lutz ST et al. Expert Panel on Radiation Oncology-Bone Metastases. ACR Appropriateness Criteria (R) spinal bone metastases. J Palliat Med 2013: 16: 9-19. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167547
- Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. Cancer 2005; 103: 1330-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15739211
- Shaha AR. Airway management in anaplastic thyroid carcinoma. Laryngoscope 2008; 118: 1195-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438260
- Junor EJ, Paul J, Reed NS. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. Eur J Surg Oncol 1992; 18: 83-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1582515

- 47. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid 2012; 22: 1104-39. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23130564
- 48. Ernaga-Lorea A, Hernández-Morhain MC, Anda-Apiñániz E et al. Prognostic value of change in anti-thyroglobulin antibodies after thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. Clin Translational Oncol 2017; 20 (6): 740-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-
- 49. Pacini F, Lari R, Mazzeo S et al. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 1985; 23: 405-11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4064348
- 50. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five

- years later. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5047-57. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-
- Sherman SI, Tielens ET, Sostre S et al. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 629-34. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8126134
- O'Connell TB, O'Doherty MJ. Differentiated thyroid cancer and pregnancy. Nuclear Med Commun 2000; 21 (2): 127-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8126134
- Gibelli B, Zamperini P, Proh M, Giugliano G. Management and follow-up of thyroid cancer in pregnant women. Acta Otorhinolaryngol Ital 2011; 31 (6): 358-65. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22323846
- McDougall IR, Weigel RJ. Recombinant human thyrotropin in the management of thyroid cancer. Cur Opin Oncol 2001; 13 (1): 39-43. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8908447

## Приложение А1. Состав рабочей группы

Бельцевич Дмитрий Германович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. E-mail: belts67@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7098-4584; SPIN-код: 4475-6327

Мудунов Али Мурадович – д-р мед. наук, проф. РАН, зав. отд. опухолей головы и шеи, Клинический госпиталь «Лапино», президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи. E-mail: ali.mudunov@info.ru; ORCID: 0000-0002-0918-3857; SPIN-код: 3516-6616

Ванушко Владимир Эдуардович – д-р мед наук, гл. науч. сотр. отд. хирургии эндокринных органов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. E-mail: vanushko@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6338-7490; SPIN-код: 6097-8990

Румянцев Павел Олегович – д-р мед наук, и.о. зам. дир. Центра – дир. Института онкоэндокринологии, зав. отд. радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», член Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи. E-mail: pavelrum@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7721-634X; SPINкод: 7085-7976

Мельниченко Галина Афанасьевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. E-mail: teofrast2000@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5634-7877; SPIN-код: 8615-0038

**Кузнецов Николай Сергеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. эндокринной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. E-mail: kuznetsovnikolays@yandex.ru; SPIN-код: 8412-1098

Подвязников Сергей Олегович – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, вице-президент Российского общества специалистов по ОПУХОЛЯМ головы и шеи. E-mail: podvs@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-1341-0765; SPIN-код: 7353-1895

Алымов Юрий Владимирович – канд. мед. наук, врач-онколог хирургического отд-ния опухолей головы и шеи Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи. E-mail: allmedperevod@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6851-9867

Поляков Андрей Павлович – д-р мед. наук, рук. отд-ния микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, член Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи. E-mail: appolyakov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5894-1917

Фадеев Валентин Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: walfad@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3026-6315; SPIN-код: 6825-8417

Болотин Михаил Викторович - канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния опухолей головы и шеи Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи

Севрюков Феликс Евгеньевич – зав. отд. лучевого и хирургического лечения заболеваний головы и шеи Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба - филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Крылов Валерий Васильевич – д-р мед. наук, зав. отднием радиохирургического лечения открытыми нуклидами радиологического научного центра Медицинского им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Феденко Александр Александрович – зав. отд. лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-ния химиотерапии отд. лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Жаров Андрей Александрович – патологоанатом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

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

Филоненко Елена Вячеславовна – зав. Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

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

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба филиала ФГБУ «Национальный 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 no conflict of in-

#### Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомен-

- 1. Врачи-онкологи.
- 2. Врачи-хирурги.
- 3. Врачи-эндокринологи.
- 4. Врачи-радиологи.
- 5. Врачи общей практики.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных, по ключевым словам, связанным с РЩЖ и соответствующими разделами клинических рекомендаций, оценка качества и релевантности найденных источников.

Базы данных, использованные для сбора/селекции доказательств. Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библио-

Примечание. РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

теку, базы данных Embase и MedLine. Глубина поиска составляла до 40 лет.

Методы, использованные для определения качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности (табл. 1-3).

Порядок обновления клинических рекомендаций. Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, при наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

	Таблица 1. Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств) Table 1. 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				

Таблица 2. Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) Table 2. 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 3. Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3. Scale for assessing the strength of recommendations for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation methods (prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation interventions

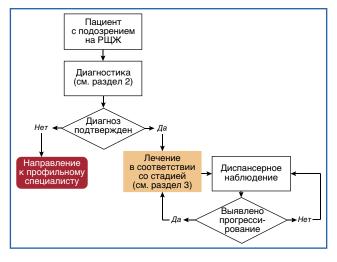
УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация: все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными
В	Условная рекомендация: не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными
С	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

#### Приложение А3. Связанные документы

1. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых (2015 г.). Эндокринная хирургия. 2016; 1: 5–12.

2. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного РЩЖ у взрослых, 2017 г. Эндокринная хирургия. 2017; 11 (1): 6-27. DOI: 10.14341/serg201716-27

#### Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



#### Приложение В. Информация для пациентов

- 1. Послеоперационный прием препаратов левотироксина натрия\* в качестве заместительной терапии не оказывает отрицательного виляния на качество жизни.
  - 2. Беременность не приводит к прогрессированию РЩЖ.
- 3. РЩЖ не является показанием для прерывания беременности.
- 4. После лечения радиоактивным йодом беременность не рекомендуется планировать в течение 6 мес.
- 5. Мужчинам не рекомендуется участвовать в планировании беременности в течение 120 дней после лечения радиоактивным йодом.
- 6. Пациенткам, получившим комплексное лечение по поводу РЩЖ, не противопоказано грудное вскармливание.
- 7. Подготовку к диагностике или послеоперационной терапии радиоактивным йодом можно проводить как с помощью 4-недельной отмены левотироксина натрия\*, так и с помощью инъекций рекомбинантного человеческого ТТГ.

#### Приложение Г.

Не предусмотрено.

#### Информация об авторах / Information about the authors

**Бельцевич Дмитрий Германович** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: belts67@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7098-4584; SPIN-код: 4475-6327

Мудунов Али Мурадович – д-р мед. наук, проф. РАН, зав. отд. опухолей головы и шеи, КГ «Лапино», президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи. E-mail: ali.mudunov@info.ru; ORCID: 0000-0002-0918-3857; SPIN-код: 3516-6616

Ванушко Владимир Эдуардович – д-р мед наук, гл. науч. сотр. отд. хирургии эндокринных органов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: vanushko@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6338-7490; SPIN-код: 6097-8990

Румянцев Павел Олегович – д-р мед наук, и.о. зам. дир. Центра – дир. Института онкоэндокринологии, зав. отд. радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», член Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи. E-mail: pavelrum@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7721-634X; SPIN-код: 7085-7976

Мельниченко Галина Афанасьевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: teofrast2000@mail.ru: ORCID: 0000-0002-5634-7877: SPIN-код: 8615-0038

Кузнецов Николай Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд. эндокринной хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: kuznetsovnikolays@yandex.ru; SPIN-кол: 8412-1098

Подвязников Сергей Олегович – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО, вице-президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи. E-mail: podvs@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-1341-0765; SPIN-код: 7353-1895

Алымов Юрий Владимирович – канд. мед. наук, врач-онколог хирургического отд-ния опухолей головы и шеи НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», исп. дир. Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи. E-mail: allmedperevod@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6851-9867

Поляков Андрей Павлович – д-р мед. наук, рук. отд-ния микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», член Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи. E-mail: appolyakov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5894-1917

Фадеев Валентин Викторович — чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: walfad@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3026-6315;

Болотин Михаил Викторович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния опухолей головы и шеи НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи Dmitrii G. Bel'tsevich – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Endocrinology. E-mail: belts67@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7098-4584; SPIN code: 4475-6327

Ali M. Mudunov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Clinical Hospital "Lapino". E-mail: ali.mudunov@info.ru; ORCID: 0000-0002-0918-3857; SPIN code: 3516-6616

Vladimir E. Vanushko – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Endocrinology. E-mail: vanushko@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6338-7490; SPIN code: 6097-8990

Pavel O. Rumiantsev – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Endocrinology. E-mail: pavelrum@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7721-634X; SPIN code: 7085-7976

Galina A. Mel'nichenko – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Endocrinology. E-mail: teofrast2000@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5634-7877; SPIN code: 8615-0038

Nikolai S. Kuznetsov – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Endocrinology. E-mail: kuznetsovnikolays@yandex.ru; SPIN code: 8412-1098

Sergei O. Podvyaznikov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: podvs@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-1341-0765; SPIN code: 7353-1895

Yuri V. Alymov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: allmedperevod@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6851-9867

Andrei P. Poliakov – D. Sci. (Med.), Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology. E-mail: appolyakov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5894-1917

Valentin V. Fadeev – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: walfad@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3026-6315; SPIN code: 6825-8417

Mikhail V. Bolotin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

#### Информация об авторах / Information about the authors

Севрюков Феликс Евгеньевич – зав. отд. лучевого и хирургического лечения заболеваний головы и шеи МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Крылов Валерий Васильевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием радиохирургического лечения открытыми нуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ

Феденко Александр Александрович – зав. отд. лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-ния химиотерапии отд. лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-4879-2687

Жаров Андрей Александрович – патологоанатом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

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

Филоненко Елена Вячеславовна – зав. Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ

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 организационнометодической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

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

Feliks E. Sevriukov – department head, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Valerii V. Krylov - D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center branch of the National Medical Research Radiological Center

Aleksandr A. Fedenko - department head, Herzen Moscow Research Institute of Oncology branch of the National Medical Research Center for Radiology

Larisa V. Bolotina - D. Sci. (Med.), Herzen Moscow Research Institute of Oncology branch of the National Medical Research Center for Radiology. ORCID: 0000-0003-4879-2687

Andrei A. Zharov - pathologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

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

Elena V. Filonenko - Head of Herzen Moscow Research Institute of Oncology branch of the National Medical Research Center for Radiology

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

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

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

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

# Страница Кокрейновской библиотеки The Cochrane Library page

## Современная Онкология



## От главного редактора журнала «Современная Онкология»

17 ноября 2020 г. подписано трехстороннее соглашение между журналом «Современная Онкология», его изда-телем и издательством John Wiley & Sons, Ltd. (Wiley), Великобритания, в отношении совместной публикации контента из Кокрейновской базы данных систематических обзоров («Обзоры») в журнале «Современная Онкология» и на связанных с ним веб-сайтах https://modernonco.orscience.ru и https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/sovremennaya-onkologiya.

Публикация на постоянной основе данных Кокрейновской библиотеки расширит своевременное ознакомление российской аудитории журнала «Современная Онкология» с новейшими достижениями в области клинической онкологии.

Академик И.В. Поддубная

## От руководителя Кокрейн Россия

В журнале «Современная Онкология» мы начинаем публикацию переводов на русский язык резюме на простом языке (Plain Language Summaries) систематических обзоров, опубликованных в базе Кокрейновской библиотеки. Переводы на русский язык подготовлены в Координационном центре Кокрейн Россия. Оригинальные версии резюме на английском языке этих и других Кокрейновских обзоров, а также их переводы на русский язык заинтересованные читатели могут найти в открытом доступе на сайтах www.cochrane.org и www.russia.cochrane.org/ru.

Кокрейновские обзоры обновляются регулярно, по мере появления новых доказательств и в ответ на отзывы. Для получения самой последней версии обзора следует обращаться к Кокрейновской базе данных систематических обзоров: https://www.cochranelibrary.com

Профессор Л.Е. Зиганшина

https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.200545

## Пероральные антикоагулянты у онкологических пациентов (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Пероральные антикоагулянты у онкологических пациентов». Оригинальная публикация: Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Matar CF, Barba M, Yosuico VED, Terrenato I, Sperati F, Schünemann H, Akl EA. Oral anticoagulation in people with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD006466. DOI: 10.1002/14651858.CD006466.pub6

Ключевые слова: пероральное введение; антикоагулянты; мелкоклеточная карцинома; кровоизлияние; гепарин; новообразования легких; новообразования; пиразолы; пиридоны; рандомизированные контролируемые испытания как тема; тромбоэмболия; временные факторы; варфарин

# Oral anticoagulation in people with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation (Russian Translation of Cochrane Plain Language Summary – PLS)

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Matar CF, Barba M, Yosuico VED, Terrenato I, Sperati F, Schünemann H, Akl EA. Oral anticoagulation in people with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD006466. DOI: 10.1002/14651858.CD006466.pub6

Keywords: administration, oral; anticoagulants; carcinoma, small cell; hemorrhage; heparin; lung neoplasms; neoplasms; pyrazoles; pyridones; randomized controlled trials as topic; thromboembolism; time factors; warfarin

#### Актуальность

Доказательства из исследований позволяют предположить, что средства, разжижающие кровь (называемые антикоагулянтами), могут не только предотвратить образование жизнеугрожающих тромбов, но и оказывать прямое противораковое действие. Однако антикоагулянты могут также увеличить риск серьезного и смертельного кровотечения. Поэтому важно понимать плюсы и минусы лечения, чтобы пациенты и их врачи были осведомлены о балансе рисков и пользы.

#### Характеристика исследований

Мы провели поиск научной литературы на предмет исследований антикоагулянтов у больных раком. Доказательства актуальны на декабрь 2017 г.

#### Основные результаты

Мы проанализировали 7 исследований с участием 1486 человек, страдающих раком. Большинство исследований включали участников с различными типами рака, в особенности раком легкого и поджелудочной железы. Мы нашли 6 исследований использования варфарина и одно исследование применения апиксабана. При рассмотрении

людей с онкологическими заболеваниями в целом варфарин не влиял на смертность (частоту смертей) или риск образования тромбов. Однако он повысил риск большого кровотечения на 107 человек на 1 тыс. населения и малого кровотечения на 167 человек на 1 тыс. населения. Апиксабан не повлиял на смертность, рецидив тромбообразования в кровеносных сосудах, большое или малое кровотечение, однако эти выводы основаны только на одном исследовании.

#### Определенность доказательств

Сравнивая результаты лечения с варфарином и без него, мы пришли к выводу, что определенность доказательств (степень нашей уверенности в результатах) умеренная в отношении смертности в течение одного года, а также большого и малого кровотечения, низкая в отношении симптоматического тромбоза глубоких вен (тромб в глубокой вене, чаще всего в ногах) и очень низкая в отношении тромбоэмболии легких (тромб в кровеносных сосудах легких). Сравнивая результаты лечения с апиксабаном и без него, мы оценили определенность доказательств как низкую в отношении смертности, большого и малого кро-

вотечения, тромбоэмболии легких и симптоматического тромбоза глубоких вен.

Примечание редактора. Это живой систематический обзор. Живые систематические обзоры предлагают новый подход к обновлениям обзоров, при котором последний постоянно обновляется, внедряя соответствующие свежие доказательства по мере их появления. Пожалуйста, обратитесь к Базе данных систематических обзоров Кокрейн, чтобы узнать текущий статус этого обзора.

Перевод: Александрова Эльвира Григорьевна. Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна. Координация проекта по переводу на русский язык: Кокрейн Россия на базе РМАНПО. По вопросам, связанным с этим переводом, обращайтесь по адресу: cochranerussia@gmail.com Источники: https://www.cochrane.org/ru/CD006466/ GYNAECA\_peroralnye-antikoagulyanty-u-onkologicheskih-pacientov https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006466.pub6/full/ru

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd.

https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.200819

## Трансфузии тромбоцитов для лечения кровотечений в сравнении с их профилактическим использованием у людей с онкогематологическими заболеваниями, получающих интенсивную терапию (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Пероральные антикоагулянты у онкологических пациентов». Оригинальная публикация: Crighton GL, Estcourt LJ, Wood EM, Trivella M, Doree C, Stanworth SJ. A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD010981. DOI: 10.1002/14651858.CD010981.pub2

**Ключевые слова:** причина смерти; гематологические заболевания; кровоизлияние; переливание тромбоцитов; рандомизированные контролируемые испытания как тема; трансплантация стволовых клеток; тромбоцитопения; факторы времени

# A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation (Russian Translation of Cochrane Plain Language Summary – PLS)

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Crighton GL, Estcourt LJ, Wood EM, Trivella M, Doree C, Stanworth SJ. A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD010981. DOI: 10.1002/14651858.CD010981.pub2

Keywords: cause of death; hematologic diseases; hemorrhage; platelet transfusion; randomized controlled trials as topic; stem cell transplantation; thrombocytopenia; time factors

#### Вопрос обзора

Мы оценили доказательства в отношении того, является ли переливание тромбоцитов пациентам с кровотечением и низким числом тромбоцитов (в терапевтических целях) таким же эффективным и безопасным, как и регулярное переливание тромбоцитов для предотвращения кровотечения (с профилактической целью). Нашей целевой группой стали люди, страдающие раком крови, которые получали интенсивную миелосупрессивную (вызывающую снижение выработки кровяных клеток) химиотерапию или трансплантацию стволовых клеток.

#### Актуальность

У людей с раком крови может быть низкое число тромбоцитов из-за самого рака. Для лечения рака крови могут применять химиотерапию и трансплантацию стволовых клеток, что способно привести к снижению числа тромбоцитов. Переливание тромбоцитов можно проводить, когда число тромбоцитов опускается ниже определенного значения (например, 10×10<sup>9</sup>/л) для предотвращения кровотечения или лечения кровотечения (например, длительное кровотечение из носа или множественные синяки). Рутинное использование переливания тромбоцитов для предотвращения кровотечения у этих пациентов ранее не поддерживалось доказательствами высокого качества.

#### Характеристика исследований

Доказательства актуальны по состоянию на июль 2015 г. В этом обновлении мы выявили семь рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали переливание тромбоцитов только для лечения кровотечений с переливанием тромбоцитов для предотвращения и лечения кровотечений. В одно клиническое исследование все еще продолжается набор участников, и оно еще не завершено. Мы провели обзор б рандомизированных контролируемых исследований с участием 1195 человек. Эти клинические исследования осуществлялись в период с 1978 по 2013 г. В 5 из них участвовали взрослые, которые получали химиотерапию или перенесли трансплантацию стволовых клеток для лечения рака крови. В одном клиническом иссле-

довании участвовали дети, получающие химиотерапию при лейкемии. В 4 из 6 исследований сообщили об источниках финансирования; это были благотворительные или правительственные фонды.

#### Основные результаты

Переливание тромбоцитов для предотвращения и лечения кровотечений у пациентов с низким числом тромбоцитов из-за рака крови или его лечения может уменьшить риск возникновения кровотечений по сравнению с переливанием тромбоцитов только для лечения кровотечения.

Переливание тромбоцитов только с лечебной целью (в сравнении с их применением с профилактической и лечебной целью), возможно, не приводит к повышению риска смерти или побочных эффектов, но у нас не имелось достаточных доказательств, чтобы быть в этом уверенными.

Переливание тромбоцитов только при возникновении кровотечения, вероятно, снижает число вводимых тромбоцитов.

Ни в одном из 6 исследований не сообщалось о каком-либо влиянии на качество жизни.

#### Качество доказательств

Доказательства в отношении большинства результатов были низкого или умеренного качества, так как пациенты и их врачи знали, в какую группу исследования определен пациент; исходы, указанные в исследованиях, трудно сравнить, так как оценка кровотечений и представление информации о них различались, а в отношении некоторых исходов имелась неточность, так как они встречались редко (например, смерть).

> Перевод: Александрова Эльвира Григорьевна. Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна.

Координация проекта по переводу на русский язык: Кокрейн Россия на базе РМАНПО. По вопросам, связанным с этим переводом, обращайтесь по адресу: cochranerussia@gmail.com

Источники: https://www.cochrane.org/ru/CD010981/HAEMATOL\_transfuzii-trombo $citov-dlya-lecheniya-krovotecheniy-v-\bar{s}ravnenii-s-ih-profilakticheskim-ispolzovaniem$ https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010981.pub2/full/ru Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd.

https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200568

#### Материалы конференций

# Виртуальный форум по вопросам диагностики и лечения метастатического рака молочной железы с мутацией РІКЗСА

## 16 октября 2020 г. Обзор мероприятия

#### Эксперты

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, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов, Москва, Россия

Джозеф Глигоров (Joseph Gligorov) - проф. медицинской онкологии в Университете Сорбонны, врач отд-ния медицинской онкологии больницы Тенон (АРНР), исполнительный директор Университетского института онкологии (АРНР.6), Университет Сорбонны, Париж, Франция

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, проф., зам. директора по онкологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Коваленко Елена Игоревна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Фролова Мона Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

#### Аннотация

16 октября 2020 г. состоялся виртуальный форум по вопросам диагностики и лечения метастатического рака молочной железы с мутацией РІКЗСА. Эксперты-онкологи из Франции и России обменялись информацией и опытом применения первого ингибитора PI3K - препарата алпелисиб.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, мутация РІКЗСА, ингибитор РІЗК, алпелисиб.

Для цитирования: Виртуальный форум по вопросам диагностики и лечения метастатического рака молочной железы с мутацией РІКЗСА. Обзор мероприятия. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 47-55. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200568

## **Conference Proceedings**

## The virtual forum on the diagnosis and treatment of PIK3CA-mutated metastatic breast cancer

**October 16th, 2020 Event review** 

#### **Experts**

Irina V. Poddubnaya, Joseph Gligorov, Lyudmila G. Zhukova, Elena I. Kovalenko, Mona A. Frolova

The virtual forum on the diagnosis and treatment of PIK3CA-mutated metastatic breast cancer was held on 16th October 2020. The French and Russian oncology experts shared information and exchanged experience concerning the application of the first PI3K inhibitor - alpelisib. Key words: breast cancer, PIK3CA mutation, PI3K inhibitor, alpelisib.

For citation: The virtual forum on the diagnosis and treatment of PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. Event review. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 47-55. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200568

Формат онлайн-мероприятия предполагал как выступление спикеров, так и ответы на практические вопросы, присылаемые слушателями. Предлагаем вниманию читателей обзоры выступлений и ответы экспертов на вопросы, затрагивающие наиболее сложные и актуальные темы.

#### Новые возможности персонализированного лечения пациенток с метастатическим раком молочной железы сегодня Обзор выступления академика РАН И.В. Поддубной

Проблема рака молочной железы (РМЖ) очень актуальна для нашей страны. По данным на 2019 г. РМЖ занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости, составляя 18,3% всех случаев рака, зарегистрированных в Российской Федерации. Среди 100 тыс. населения на долю РМЖ приходились 489,6 случая, на учете в 2019 г. состояли 718 803 пациента, зарегистрированы 66 990 новых случаев РМЖ (І стадия -27.8%, ІІ -43.9%, ІІІ -20.2%, IV -7.5%). Было отмечено снижение одногодичной летальности, в 2009 г. составляющей 9,5%, а в 2018 г. - 5,5% [1]. Общая выживаемость (ОВ) при метастатическом РМЖ (мРМЖ) зависит от молекулярно-биологического подтипа: в настоящее время более благоприятно протекают люминальный подтип А и благодаря таргетной терапии (TT) – HER2+ подтип.

Эндокринная терапия (ЭТ) больных HR+ HER2- РМЖ может затрудняться из-за развития первичной или вторичной резистентности, вызванной разными причинами, включающими снижение уровня экспрессии или мутации эстрогенового рецептора; активацию ферментов, метаболизирующих тамоксифен; активацию сигнальных каскадов, стимулирующих деление клеток независимо от эстрогенового рецептора (циклин D/CDK4/6, PI3K/AKT/mTOR).

С введением в клиническую практику ингибиторов CDK4/6 (иCDK4/6) удалось достоверно увеличить продолжительность жизни пациенток с HR+ HER2- распространенным РМЖ (рРМЖ). Достоверное увеличение ОВ продемонстрировано в двух исследованиях рибоциклиба и в одном исследовании абемациклиба [2-4].

В настоящее время иСDK4/6 рекомендуются для терапии метастатического HR+, HER2- РМЖ (мРМЖ) в комбинации с гормонотерапией фулвестрантом или ингибитором ароматазы (ИА) [5]. Также есть возможность использования абемациклиба в монорежиме. В клинических рекомендациях подчеркнуто, что комбинация иСDK4/6 с ЙА или с фулвестрантом является предпочтительной опцией 1 и 2-й линий терапии, поскольку для этой категории пациенток доказан значимый выигрыш в выживаемости без прогрессирования (ВБП) при приемлемом профиле токсичности.

Профессор И.В. Поддубная подчеркнула, что переход от универсальных подходов к персонализированному выбору терапии – тенденция настоящего времени. Определение молекулярного профиля позволяет выявить прогностические маркеры лекарственной чувствительности и маркеры нежелательных явлений (НЯ). Подобрать препарат для конкретной пациентки с РМЖ бывает непросто, в том числе по причине появления с течением времени новых мутаций в гетерогенной популяции опухолевых клеток, что приводит

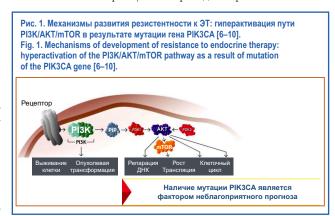
к активации деления клеток и развитию резистентности к терапии.

Феномен изменения генетического профиля опухоли при РМЖ приводит к тому, что общая популяция опухолевых клеток меняет свои свойства. Со временем генетические изменения обусловливают резистентность к терапии, если нет возможности применить на новом этапе развития болезни препарат, имеющий соответствующую биологическую мишень.

**Мутации гена РІКЗСА**, кодирующего фосфатидилинозитол-3-киназу (РІЗК), становятся причиной гиперактивации сигнального пути PI3K/AKT/mTOR и развития резистентности к ЭТ (рис. 1) [6-10].

Около 40% пациентов с HR+ HER2- pPMЖ имеют мутацию гена *PIK3CA* в опухоли [8−11]. Наличие мутации *PIK3CA* является фактором неблагоприятного прогноза [6, 7]. В настоящее время в руках онкологов появился ингибитор РІЗК (иРІЗК) алпелисиб, действующий на данную молекулярную мишень. В настоящее время алпелисиб (Пикрэй), селективный ингибитор альфа-субъединицы белка РІЗК, является единственным таргетным препаратом для данной клинической ситуации с доказанной клинически и статистически значимой эффективностью и контролируемым профилем переносимости.

Препарат Пикрэй зарегистрирован в России в июне 2020 г. для применения в комбинации с фулвестрантом для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) рРМЖ или мРМЖ с мутацией гена РІКЗСА с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов ЭТ.



#### Особенности течения мРМЖ с мутацией РІКЗСА Обзор выступления профессора Дж. Глигорова

В начале своего выступления профессор Дж. Глигоров напомнил некоторые положения Международного консенсуса по рРМЖ Европейской школы онкологов (ESO) -Европейского общества медицинской ОНКОЛОГИИ  $(E\bar{S}MO) - 2020$  [12].

- Определение эндокринорезистентности в соответствии с данным документом:
  - Первичная эндокринорезистентность: рецидив в течение первых 2 лет адъювантной терапии или прогрессирование заболевания в течение первых 6 мес 1-й линии ЭТ мРМЖ,
  - Вторичная (приобретенная) эндокринорезистентность: рецидив более чем через 2 года после начала адъювантной терапии, или рецидив в течение первых 12 мес после завершения адъювантной терапии, или прогрессирование заболевания через 6 мес после начала ЭТ мРМЖ.
- Лечение HR-положительного HER2-отрицательного pPMЖ (HR+ HER2- pPMЖ):

- Для женщин в пременопаузе, для которых выбрана ЭТ, овариальная супрессия/абляция в сочетании с дополнительной ЭТ является предпочтительным выбором [12].
- В случае развития метастатического сценария для женщин в пременопаузе ЭТ не отличается от ЭТ для женщин в постменопаузе, если они гормоночувствительны. Начальной целью терапии является достижение менопаузального статуса с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона или хирургической кастрации.
- Предпочтительный препарат ЭТ 1-й линии зависит от типа и продолжительности адъювантной ЭТ, а также от времени, прошедшего с окончания адъювантной ЭТ; это может быть ИА, тамоксифен или фулвестрант [12]
- Оптимальная последовательность ЭТ не определена и зависит от того, какие агенты использовались ранее [в (нео)адъювантной терапии], от продолжительности эффекта этих препаратов, тяжести заболевания, предпочтений пациентки и доступности лекарственных средств.

- Рекомендованные варианты 1 и 2-й линии включают ИА/фулвестрант + иСDК4/6, ИА/тамоксифен/фулвестрант + эверолимус, фулвестрант + алпелисиб (при наличии мутации гена *PIK3CA*), ИА, тамоксифен, фулвестрант [12].
- иCDK4/6 являются стандартом лечения. Большинство членов экспертной панели предпочитают назначать иCDK4/6 в 1-й линии терапии большинству своих пациентов (уровни достоверности доказательств/уровни убедительности рекомендаций: экспертное мнение 100%) [12].

Завершая эту часть своего выступления, профессор Дж. Глигоров отметил следующее:

- До появления иСDK4/6: в 1-й линии лечения HR+ HER2мРМЖ применялась моноэндокринная терапия; наилучшие значения ВБП составляли 18 мес; чувствительность и резистентность к ЭТ определялись на основании клинических признаков.
- В последнее время стандартом лечения стали иСDK4/6; введены в практику новые предиктивные биологические маркеры для ТТ – HER2, мутации PIK3CA, мутации BRCA.

Далее профессор Дж. Глигоров сфокусировался на роли мутации гена *PIK3CA*.

Мутация гена *PIK3CA*, кодирующего PI3K, является одной из причин патологической активации сигнального пути PI3K/AKT/mTOR (рис. 2) [13]. Данный сигнальный путь универсален и крайне значим для всех пролиферирующих клеток организма, как здоровых, так и опухолевых. Он отвечает не только за деление, но и рост, метаболизм, блокаду апоптоза.

При стимуляции рецепторов факторов роста, например, HER2, FGFR1 и IGF1R, происходит активация PI3K, что, в свою очередь, приводит к фосфорилированию белка АКТ. Далее протеинкиназа АКТ активирует комплекс mTOR. Эта последовательность взаимодействий обеспечивает рост и пролиферацию клеток. С помощью таргетных препаратов возможно осуществлять специфический контроль сигнального пути PI3K/AKT/mTOR в верхней его точке — на уровне киназы PI3K.

В клетках человека экспрессируется несколько изоформ PI3K (рис. 3) [14]. Мутации гена *PIK3CA* приводят к гиперактивации лишь одной из них – PI3K-α. Селективность алпелисиба в отношении альфа-изоформы позволяет эффективно контролировать деление опухолевых клеток и в то же время демонстрирует благоприятный профиль переносимости.

Мутации в гене *PIK3CA* могут происходить в разных положениях, в основном клинически значимые мутации затрагивают экзоны 9 и 20 (рис. 4).

Нарушения в PI3K-зависимом каскаде характерны для всех типов РМЖ [11]. Около 40% пациенток с распростра-

ненным HR+ HER2- pPMЖ имеют мутацию *PIK3CA* в опухолевых клетках, приводящую к гиперактивации PI3K-зависимого молекулярного каскада [16–18].

Нарушения в сигнальном пути PI3K/AKT/mTOR при РМЖ ассоциированы с резистентностью к ЭТ [19, 20]. В этом случае добавление алпелисиба к ЭТ значимо повышает эффективность терапии и возможности контроля заболевания [21–23].

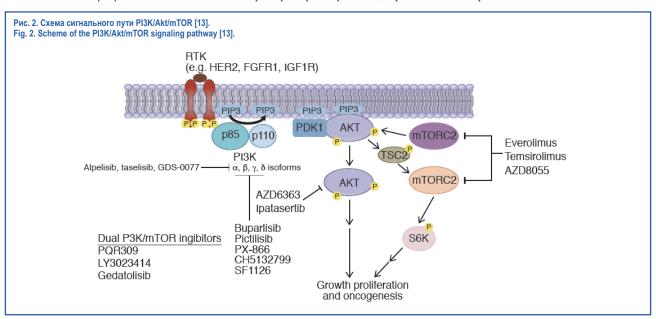
PIK3CA — это одна из первых и, вероятно, одна из наиболее консервативных мутаций. Она обнаруживается уже на ранних стадиях в первичной опухоли и сохраняется в очагах метастазирования на более поздних стадиях [24]. Наличие мутаций можно определить с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на основании материала тканевой биопсии.

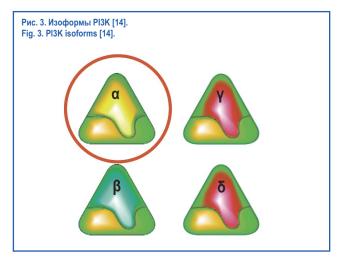
Мутация *PIK3CA* представляет собой биологический маркер негативного прогноза. Так, в работе F. Mosele и соавт. (2020 г.), опубликованной в «Annals of Oncology», показана достоверная корреляция между наличием мутации *PIK3CA* и плохим прогнозом: наличие мутации снижает ОВ у пациенток с HR+ HER2- мРМЖ [25]. В исследовании Bolero-2 изменения гена *PIK3CA* снизили ВБП на терапии препаратами эверолимус/экземестан [26]. В исследовании Monaleesa-3 рибоциклиб улучшил ВБП при мРМЖ: +5,3 мес при наличии мутации *PIK3CA*mut, +5,6 мес – при ее отсутствии [27].

Высокая частота встречаемости мутаций *PIK3CA*, их стабильность и связь с неблагоприятным прогнозом даже при применении ингибиторов mTOR или CDK4/6 делают PI3K важной терапевтической мишенью у пациенток с HR+ HER2- pPMЖ.

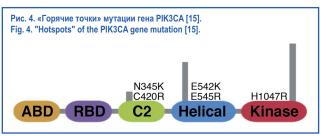
Подходы к терапии. Для проведения эффективной ТТ необходимо применять высокоспецифичный иРІЗК. К настоящему времени были исследованы следующие препараты: бупарлисиб, пиктилисиб, таселесиб и алпелисиб. Из них первые три — бупарлисиб, пиктилисиб, таселесиб, — блокирующие несколько изоформ РІЗК, продемонстрировали неблагоприятный профиль переносимости [28–32]. Алпелисиб представляет собой первый селективный ингибитор, блокирующий только альфаизоформу РІЗК, доказавший свою эффективность в клинических исследованиях.

Профессор Дж. Глигоров напомнил о положительном решении Европейского медицинского агентства (ЕМА) о регистрации алпелисиба в Европе. ЕМА рекомендовало одобрить Пикрэй (алпелисиб) в сочетании с фулвестрантом для лечения женщин в постменопаузе и мужчин со статусом HR+ HER2- при местно-распространенном РМЖ или рРМЖ с мутацией *PIK3CA* после прогрессирования заболевания на фоне эндокринной монотерапии.





В заключение выступления Дж. Глигоров поделился собственным опытом применения алпелисиба в Парижском университете Сорбонны. Алпелисиб получили 19 пациентов. Все пациенты ранее получали иСDK4/6, 2/3 пациентов ранее получали фулвестрант. Клинический ответ: 50% (оценены 14 пациентов со сроком наблюдения >6 мес; 5 из 7 продолжают терапию), у 3 пациентов произошло прогрессирование через 2 мес, 2 продолжают терапию (срок



менее 6 мес). Основные НЯ (3-я степень): сыпь (16%), гипергликемия (32%), диарея (16%). Сыпь и гипергликемия требуют особого контроля.

Основные выводы выступления, касающиеся мутации гена PIK3CA в лечении HR+ HER2- pPMЖ:

- Мутация гена РІКЗСА ассоциируется с более агрессивным течением заболевания и со сниженным ответом на противоопухолевую терапию.
- Мутация *PIK3CA* появляется на ранних этапах онкогенеза и является стабильным биомаркером.
- Определение мутации РІКЗСА проводят по образцам первичной опухоли и/или метастазов (тканевая биопсия) или по циркулирующей опухолевой ДНК (жидкостная биопсия) с помощью ПЦР в реальном времени или секвенирования нового поколения.
- Выявление мутации РІКЗСА влияет на выбор стратегии лечения рРМЖ.

#### ВОПРОСЫ ПО ОКОНЧАНИИ ВЫСТУПЛЕНИЯ Что вы назначите пациентке в 1-й линии терапии с de novo pPMK, метастазы в печень, с мутацией РІКЗСА?

Ответ профессора Дж. Глигорова. Безусловно, мы должны знать статус мутации РІКЗСА, поскольку тогда появляется возможность применения алпелисиба, возможно, достаточно рано. В данном случае оптимальным может быть назначение комбинации иСDK4/6 + ИА в 1-й линии, затем комбинации алпелисиб + фулвестрант во 2-й линии. Поскольку пациентка имеет мутацию РІКЗСА, фулвестрант не должен назначаться вне комбинации с алпелисибом.

Профессор Л.Г. Жукова согласилась с такой тактикой. Медиана ВБП (мВБП) даже на комбинаторном режиме химиотерапии в 1-й линии составляет максимум 5-8 мес, по данным некоторых исследований II фазы. Ожидаемая мВБП комбинации uCDK4/6 с ИА при наличии мутации РІКЗСА, в частности, составляет 12-16 мес, возможно, больше. В соответствии с результатами исследований при отсутствии висцерального криза рекомендуется использовать комбинацию uCDK4/6 с ИА; если же установлен положительный статус мутации PIK3CA, появляется возможность использовать в дальнейшем алпелисиб с фулвестрантом в качестве одной из возможных лекарственных опций.

М.А. Фролова отметила позитивную роль возможности выбора различных вариантов комбинированной ЭТ 1 и 2-й линий. Исследование PARSIFAL не показало преимущества назначения фулвестранта по сравнению с ИА. Все зависит от конкретных клинических ситуаций, однако более предпочтительной в 1-й линии видится комбинация ИÂ с иCDK4/6 и фулвестрант во 2-й линии, в том числе в комбинации с алпелисибом при наличии мутации РІКЗСА.

#### Насколько легко поддается контролю гипергликемия на фоне терапии алпелисибом?

Ответ профессора Дж. Глигорова. Гипергликемия не относится к обычным проявлениям токсичности, в случае применения алпелисиба она становится последствием блокады пути РІКЗ/АКТ/тТОК. Важен исходный отбор пациентов для терапии. Следует проявлять осторожность с пациентами, у которых исходно имели

место предиабет или диабет, необходимо рано подключать к терапии метформин, регулярно мониторировать уровень глюкозы, особенно на 15–28-й дни терапии алпелисибом. Применение метформина может быть достаточным для коррекции гипергликемии у подавляющего большинства пациентов.

#### Нужна ли вам консультация эндокринолога для назначения метформина?

Профессор Дж. Глигоров рассказал о применяемой тактике. Если после назначения метформина в течение 1 нед гликемия нормализуется, пациента продолжает наблюдать онколог. Если через 1 нед -10 дней положительной динамики нет, привлекается диабетолог.

По мнению **профессора Л.Г. Жуковой**, при развитии гипергликемии 1–2-й степени у пациентки без диабета в исходный период назначить метформин следует лечащему врачу-онкологу. Больному с исходным предиабетом или диабетом при повышении уровня глюкозы рекомендуется консультация эндокринолога.

## Возможности таргетной терапии мРМЖ с мутацией РІКЗСА Обзор выступления профессора Л.Г. Жуковой

Таргетная терапия (ТТ) – это системная терапия, способная возлействовать предпочтительно на опухолевую ткань и имеющая конкретную мишень, минимизируя при этом токсическое повреждение других органов и систем. Мишень при этом должна играть одну из ключевых ролей в активации опухолевой прогрессии, иметь прогностическое значение и обладать предсказательной способностью ожидаемого ответа на ТТ. По мнению профессора Л.Г. Жуковой, среди изученных и используемых в повседневной практике вариантов терапии направленного действия при РМЖ актуальны ЭТ, анти-HER2-терапия, ингибиторы PARP и иммунотерапия. Из этих вариантов лечения критериям ТТ полностью отвечают только два направления – ЭТ и анти-HER2-терапия, поскольку они имеют четко изученную мишень, имеющую принципиальное значение для функционирования опухолевой клетки, ее прогрессии, ее развития и влияющие на прогноз заболевания.

Можноли отнести иРІЗК к варианту ТТ? Мишенью этого препарата является белок РІЗК, активированный в результате мутации гена РІКЗСА и играющий ключевую роль в нарушении пути активации сигнального каскада РІЗК/АКТ/mTOR и последующей опухолевой прогрессии. Патологическая активация РІЗК/АКТ/mTOR — одна из основных причин развития резистентности к ЭТ при РМЖ. Кроме того, по результатам всех имеющихся метаанализов и отдельных исследований, мутация гена РІКЗСА имеет негативное прогностическое значение для ОВ, ВБП и безрецидивной выживаемости.

Обладает ли знание о мутации PIK3CA предсказательной способностью ожидаемого ответа на ТТ? Ответ на этот вопрос был получен в исследовании SOIAR-1 [33,34].

**SOLAR-1** – рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы, проводимое для оценки эффективности и безопасности иРI3К алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у пациентов с HR+ HER2-рРМЖ с мутацией гена *PIK3CA*, получавших ранее ЭТ. Исследование проводили в 34 странах из Азиатского, Североамериканского, Европейского, Австралийского регионов, что позволяет делать вывод о репрезентативности выборки, частоте встречаемости мутации в гене *PIK3CA* при РМЖ и возможностях лечения этих пациентов. Набор пациентов шел с 2015 до 2017 г. Включены 572 пациента, из которых у 341 пациента была обнаружена мутация *PIK3CA*.

Критерии включения: мужчины и женщины в постменопаузе с HR+ HER2- pPMЖ; предшествующая терапия ИА (обязательное условие); определенный статус гена *PIK3CA* (подтвержденное наличие или отсутствие мутации); измеряемые проявления заболевания или >1 литического повреждения костей; ECOG 1. В исследование изначально включали как чувствительных, так и резистентных к ЭТ пациентов, однако после промежуточного анализа набор ограничен только гормонорезистентными пациентами. В исследование включены более 100 пациентов, получивших комбинацию фулвестранта с алпелисибом либо плацебо в качестве 1-й линии терапии, и примерно такое же число пациентов, получивших данный вариант лечения в качестве 2-й линии.

Определение мутационного статуса *PIK3CA* проводили двумя методами — тканевой и жидкостной биопсией (оба метода демонстрировали сопоставимые результаты). Поскольку мутация гена *PIK3CA* — стабильный биомаркер, для тканевой биопсии использовали как свежий, так и архивный материал.

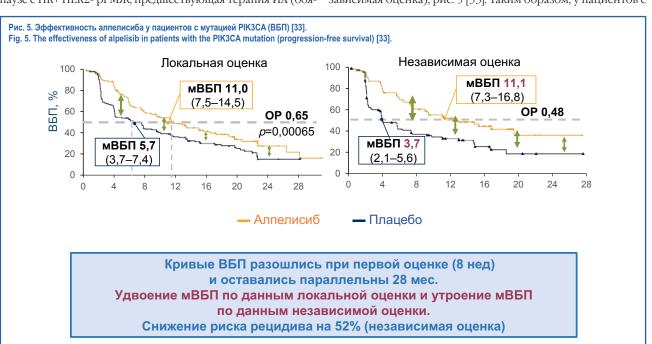
K нетипичным критериям исключения отнесены сахарный диабет 1-го типа (СД 1) и неконтролируемый СД 2-го типа (СД 2).

Проведена рандомизация в 4 подгруппы (когорта пациентов с мутацией *PIK3CA*: 1-я – алпелисиб 300 мг ежедневно/фулвестрант 500 мг и 2-я – плацебо/фулвестрант 500 мг; когорта пациентов без мутации *PIK3CA*: 3-я – алпелисиб 300 мг ежедневно/фулвестрант 500 мг и 4-я – плацебо/фулвестрант 500 мг).

Основной целью исследования была оценка ВБП у пациентов с мутацией РІКЗСА. Вторичными целями данного исследования являлись оценка ОВ в когортах пациентов с мутацией и без нее, ВБП в когортах с мутацией РІЗКСА, обнаруженной на материале тканевой биопсии и в циркулирующей опухолевой ДНК, частоты объективного ответа (ОО) и безопасности проводимого лечения.

Результаты исследования. Эффективность алпелисиба у пациентов без мутации РІКЗСА (ВБП): у пациентов без мутации РІКЗСА статистической значимости отличий ВБП нет, эффективность алпелисиба у пациентов без мутации сопоставима с плашебо.

Эффективность алпелисиба у пациентов с мутацией РІКЗСА (ВБП): продемонстрировано статистически значимое увеличение мВБП (удвоение мВБП по данным локальной оценки и утроение мВБП по данным независимой оценки); кривые ВБП разошлись при первой оценке (8 нед) и оставались параллельны в течение 28 мес; наблюдалось снижение относительного риска (ОР) рецидива на 52% (независимая оценка); рис. 5 [33]. Таким образом, у пациентов с



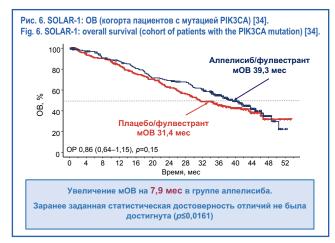


Рис. 7. SOLAR-1: ОВ у пациентов с метастазами в печени и легких [34]. Fig. 7. SOLAR-1: overall survival in patients with metastases in the liver and lungs [34]. Алпелисиб/фулвестрант мОВ 37,2 мес 80 60 OB, 40 Плацебо/фулвестрант 20 мОВ 22,8 мес OP 0,68 (0,46-1,00) ี่ 8 12 20 24 28 32 36 40 16 44 Время, мес Увеличение мОВ на 14,4 мес в подгруппе пациентов с метастазами в печени и легких

мутацией гена РІКЗСА в опухоли при использовании комбинации фулвестранта с алпелисибом ОР прогрессирования болезни снижался более чем в 2 раза.

Эффективность алпелисиба у пациентов с мутацией РІКЗСА (уменьшение размеров очагов и частота ОО). Скорость наступления ОО – важный параметр, особенно в ситуациях, как отметила профессор Л.Г. Жукова, когда необходимо быстро «вытащить» пациентку из симптомов болезни, что позволит ей в дальнейшем получить тот или иной вариант лечения. В исследовании продемонстрировали, что комбинация алпелисиба с фулвестрантом у 3 из 4 пациентов приводит к существенному уменьшению размера опухоли, а также к двукратному увеличению уровня ОО (35,7% в группе алпелисиб/фулвестрант vs 16,2% в группе плацебо/фулвестрант).

В исследовании SOLAR-1 было продемонстрировано увеличение медианы OB (мOB) на 7,9 мес в группе алпелисиб/ фулвестрант, однако заранее заданная статистическая достоверность отличий не достигнута ( $p \le 0,0161$ ); рис. 6 [34]. Подгрупповой анализ ОВ демонстрирует, что в подавляющем большинстве случаев пациенты вне зависимости от статуса коэкспрессии рецепторов прогестерона в опухоли, вне зависимости от линии, когда назначалась комбинация фулвестранта с алпелисибом, выигрывали в отношении ОВ за исключением пациентов, имеющих только костные метастазы.

У наиболее тяжелой группы пациентов с метастазами в печени и легких мОВ в группе алпелисиба была на 14,4 мес больше, чем в группе плацебо (37,2 мес vs 22,8 мес соответственно); рис. 7 [34].

Важным показателем эффективности терапии является время до назначения химиотерапии. Применение алпелисиба позволило увеличить медиану времени до назначения химиотерапии на 8,5 мес [34].

В исследование SOLAR-1 были включены несколько пациентов, получавших ранее иСDK4/6. Впоследствии было организовано отдельное исследование BYLieve II фазы для изучения эффективности алпелисиба у этой субпопуляции пациентов. Оба исследования продемонстрировали эффективность алпелисиба после прогрессирования на фоне терапии иCDK4/6.

В этом году на конгрессе ESMO представлены результаты анализа эффективности терапии пациентов с мутацией РІКЗСА, прогрессирующих на комбинации иСDK4/6. В анализ включены 120 пациентов из исследования BYLieve и 855 пациентов из общей базы данных, получающих стандартную терапию (химиотерапию, гормонотерапию, эверолимус). Сравнительный анализ показал практически двукратное увеличение мВБП при применении алпелисиба: 7,3 мес vs 3,4 мес соответственно [35].

Анализ мВБП в разных подгруппах пациентов с мутацией РІКЗСА в исследовании SOLAR-1 показал, что наибольший эффект от назначения алпелисиба получают пациенты:

- демонстрирующие резистентность к ЭТ, как первичную, так и вторичную;
- имеющие метастатическое поражение печени или легких;
- получавшие в предшествующей терапии иСDK4/6 [33].

НЯ при использовании алпелисиба были ожидаемыми, в большинстве случаев обратимыми и управляемыми. Основные НЯ – гипергликемия и сыпь – связаны с ингибированием РІЗК. Гипергликемию, как отметила профессор Л.Г. Жукова, можно корректировать с помощью метформина. Отмена препарата из-за гипергликемии потребовалась всего 6% пациентов. Общая интенсивность дозы алпелисиба, по данным SOLAR-1, составила более 82%.

Подытоживая свое выступление, эксперт подчеркнула, что по результатам исследований алпелисиб можно отнести к таргетным препаратам. Это селективный иРІЗК с доказанной клинически и статистически значимой эффективностью и приемлемым профилем безопасности для лечения HR+ HER2- pPMЖ у пациентов с мутацией гена РІКЗСА, резистентным к предшествующей ЭТ. В исследовании SOLAR-1 у пациентов с мутацией PIK3CA комбинация алпелисиба с фулвестрантом в сравнении с комбинацией плацебо + фулвестрант значимо увеличивала мВБП; профиль переносимости был предсказуемым и контролируе-

По данным исследования SOLAR-1, алпелисиб может принести максимальную пользу следующим группам пациентов с HR+ HER2- pPMЖ с мутацией гена PIK3CA, резистентным к гормонотерапии:

- пациентам с прогрессированием на фоне лечения мРМЖ комбинация с (моноэндокринная терапия или uCDK4/6) – алпелисиб во 2-й линии;
- пациентам с прогрессированием во время проведения адъювантной ЭТ или в течение 1 года после ее завершения – алпелисиб в 1-й линии.

Назначение алпелисиба не рекомендуется пациентам, чувствительным к ЭТ, и пациентам с СД 1 и неконтролируемым СД 2, поскольку такие пациенты не включались в исслелование SOLAR-1.

Профессор Л.Г. Жукова выразила надежду на то, что в ближайшем будущем появится возможность использовать эту комбинацию в российской повседневной клинической практике, поскольку комбинация алпелисиба с фулвестрантом включена в Российские рекомендации по лечению РМЖ.

#### ВОПРОСЫ ПО ОКОНЧАНИИ ВЫСТУПЛЕНИЯ

Что вы назначите пациентке с HR+ HER2- РМЖ с наличием мутации PIK3CA при прогрессировании на фоне адъювантной терапии?

**Профессор Л.Г. Жукова** отметила, что в настоящее время в арсенале имеются три иСDK4/6, которые демонстрируют высокую, хотя и несколько отличающуюся эффективность в разных клинических ситуа-

циях. Предпочтительным вариантом 1-й линии следует рассматривать комбинацию иСDK4/6 с ИА, затем алпелисиб + фулвестрант.

Отвечая на этот вопрос, **профессор Дж. Глигоров** подчеркнул существенные отличия проявлений резистентности у разных пациентов, определяющие осторожность при выборе терапевтической тактики. В случае небольшой опухоли, раннего рецидива на фоне

адъювантной ЭТ и при положительном статусе РІКЗСА, возможно, следует выбрать алпелисиб. Если опухоль большая, 4–5 узлов, рецидив через 3–4 года после начала адъюванта, тактика будет иной.

## Что назначить пациентке с мутацией PIK3CA при прогрессировании на фоне монотерапии летрозолом в 1-й линии?

Ответ профессора Дж. Глигорова. Из двух существующих опций – uCDK4/6 и uPIK3CA – в этом конкретном случае для 2-й линии предпочтительна комбинация алпелисиб/фулвестрант. Если она окажется эффективной, спустя длительное время можно будет привлечь uCDK4/6. Если после прогрессирования на летрозоле выбрать uCDK4/6, который следует назначать с

фулвестрантом, и у пациентки вновь проявится резистентность, это может исключить дальнейшее использование алпелисиба.

**М.А. Фролова** согласилась с профессором Дж. Глигоровым и отметила возможность в дальнейшем назначения абемациклиба в монорежиме.

## Что назначить пациентке с мутацией PIK3CA, у которой прогрессирование наступило на фоне терапии комбинацией ИА с uCDK4/6 в 1-й линии терапии?

По мнению **профессора Дж. Глигорова**, в данном случае предпочтительна комбинация алпелисиб/фулве-

странт, что следует из результатов исследования SOLAR-1 и BYLieve.

#### С чем связано прогрессирование на фоне терапии препаратом алпелисиб?

Отвечая на этот вопрос, профессор Л.Г. Жукова предположила возможное включение дополнительных путей активации опухолевой прогрессии помимо пути

PI3K/AKT/mTOR на фоне комбинации алпелисиб/фулвестрант, а также появление новых мутаций в гене PIK3CA, определяющих резистентность.

## Какую терапию выбрать пациентке в постменопаузе с HR+ мРМЖ с метастазами в кости через 1 год после адъювантной терапии тамоксифеном при наличии мутации PIK3CA?

**Профессор Л.Г. Жукова** назвала предпочтительной для 1-й линии комбинацию uCDK4/6 с ИА, поскольку речь идет уже не о первичной гормонорезистентности.

Для 2-й линии выбрана комбинация алпелисиб/фулвестрант по поводу метастатической болезни.

## Определение мутации PIK3CA: кому, когда, как Обзор выступления Е.И. Коваленко

Мутация гена *PIK3CA* — это соматическая мутация, стабильный биомаркер, который обнаруживается уже на ранних стадиях в первичной опухоли и сохраняется в очагах метастазирования на более поздних стадиях. Это показано в работе L. Arthur и соавт. (2014 г.) [24], а затем подтверждено в последующих исследованиях. В работе L. Arthur и соавт. стабильность мутации прослеживалась у 120 пациентов в первичной опухоли и при рецидиве: у 43% мутация *PIK3CA* определялась исходно, у 41% — при рецидиве, и только у 8% пациентов произошло изменение статуса (в 4 случаях — приобретение мутации, в 2 — ее потеря).

Эксперт отметила, что наиболее часто соматические мутации встречаются в горячих точках субъединицы р110а РІЗК. Так, наиболее значимы 11 мутаций в экзонах 7 (РКСгомологичный домен), 9 (хеликазный домен) и 20 (киназный домен) гена *PIK3CA*.

Благодаря тому, что мутация в гене *PIK3CA* стабильна, есть возможность использовать:

- как материал биопсии первичной опухоли, так и материал метастатического очага;
- архивный или свежий материал;
- парафиновый блок или образец в формалине;
- ПЦР или секвенирование нового поколения.

Е.И. Коваленко проинформировала слушателей о возможности определить мутацию PIK3CA в рамках программы

RUSSCO Cancergenome [36]. Исследование проводится для пациентов бесплатно.

Клинические ситуации, требующие уточнения статуса *PIK3CA* у пациента:

- Прогрессирование РМЖ на фоне адъювантной терапии или после ее завершения.
- Прогрессирование на фоне терапии мРМЖ.
- De novo мРМЖ.

Мутация гена *PIK3CA* — фактор прогностический (ассоциируется с агрессивным течением мРМЖ и сниженным ответом на терапию) и предиктивный (позволяет выбрать эффективную терапию — и*PIK3CA*). Определение мутации упорядочивает принятие решений и помогает формировать долгосрочную стратегию как минимум в пределах 2 линий терапии лечения мРМЖ, например, может обсуждаться на значение алпелисиба в комбинации с фулвестрантом в 1-й линии или во 2-й после применения иCDK4/6. Желательно, чтобы уточнение статуса *PIK3CA* происходило до назначения терапии.

В заключение своего выступления Е.И. Коваленко сообщила, что в настоящее время необходимость определения мутации *PIK3CA* включена в рекомендации Национальной комплексной онкологической сети [37] и ABC5 ESO–ESMO [12] наряду с определением статуса гормональных рецепторов, HER2/neu, BRCA1/2.

#### ВОПРОС ПО ОКОНЧАНИИ ВЫСТУПЛЕНИЯ

#### У каких пациенток с мРМЖ следует уточнять статус мутации РІКЗСА?

**Ответ М.А. Фроловой.** В идеале – всем больным РМЖ при первичном прогрессировании, чтобы иметь возможность грамотно выстроить стратегию терапии.

**Профессор Дж. Глигоров** подчеркнул обязательность во Франции тестирования при РМЖ на наличие мутаций *PIK3CA*, BRAF, уровень HER2.

#### Баланс эффективности и переносимости терапии алпелисибом Обзор выступления М.А. Фроловой

Начиная свое выступление, эксперт обратилась к результатам исследования SOLAR-1, касающимся профиля безопасности препарата алпелисиб [33]. Наиболее тяжелые НЯ в группе алпелисиба – гипергликемия 3-й степени тяжести у 32,7% пациентов и сыпь 3-й степени тяжести у 9,9%. Остальные НЯ выраженной степени тяжести встречались реже. Отмечено, что к полной отмене терапии алпелисибом гипергликемия привела лишь в 6% случаев, а сыпь – в 3%.

Механизм развития гипергликемии. Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR задействован во многих процессах в клетке, в том числе он регулирует метаболизм глюкозы, участвуя в передаче внутриклеточного сигнала от рецептора инсулина (рис. 8) [38].

Применение иРІЗК приводит к блокаде РІЗК, после чего процесс усвоения глюкозы клеткой нарушается, развивается гипергликемия, которая может стать причиной и гиперинсулинемии [38].

В исследование SOLAR-1 не включали пациентов с неконтролируемыми СД 2 и СД 1, других ограничений, связанных с нарушением обмена глюкозы, нет. В исходный период 40% пациентов имели нормальный уровень глюкозы, у 56% диагностирован предиабет (уровень глюкозы 5,6-7,0 ммоль и/или гликированный гемоглобин 5,7–6,5%), у 4% – СД 2. На фоне терапии алпелисибом у больных с нормальным уровнем глюкозы существенного повышения гликемии не наблюдалось. Повышение уровня глюкозы наиболее выражено у пациентов с диабетом и предиабетом. Примерно 1/2 больных пришлось снизить дозу в связи с гипергликемией или временно прекратить терапию, однако полное прекращение терапии алпелисибом потребовалось, как говорилось ранее, всего у 6% больных. Наибольшая вероятность отклонения уровня глюкозы в плазме наблюдалась в первые 2 нед терапии, и далее уровень глюкозы снижался до исходного уровня в течение 6 дней. У 87% таких пациентов коррекция проводилась антидиабетическими средствами, наиболее часто – метформином [33, 39]. Подчеркнуто, что метформин снижает уровень глюкозы у пациентов, по-

Рис. 8. Роль PI3K в регуляции уровня глюкозы [38].
Fig. 8. The role of PI3K in the regulation of glucose levels [38].

Рецептор инсулина

Рецептор инсулина

Синтез гликогена

GSK3

AKT

РОК1/2

РОК1/2

РОК1/2

РОК1/2

РОК1/2

лучающих терапию иРІЗК, и у большинства пациентов позволяет продолжить терапию.

Важным является тот факт, что у 96% пациентов, которые продолжили лечение фулвестрантом после прекращения лечения алпелисибом, уровень гликемии вернулся к исходным значениям [40].

Второе наиболее частое тяжелое НЯ выраженной степени, связанное с приемом алпелисиба, - сыпь. В исследовании SOLAR-1 часть пациентов с профилактической целью получали антигистаминные препараты. Сыпь у этих пациентов возникала реже по сравнению с общей популяцией: сыпь любой степени тяжести – 27% в группе профилактики и 54% без нее, сыпь 3-й степени – соответственно 12 и 20%, сыпь, приведшая к полному прекращению лечения алпелисибом, - соответственно 3,5 и 4,2% [39]. В клинических рекомендациях ESO-ESMO ABC5 присутствует указание: «Пациентам, начинающим прием алпелисиба, рекомендуется профилактический прием антигистаминных препаратов без седативного эффекта при начале терапии. Прием антигистаминных препаратов можно прекратить через 4 нед. поскольку сыпь развивается, как правило, в течение первых 2 нед от начала приема».

Также в выступлении М.А. Фроловой рассказано о применении алпелисиба в рамках программы расширенного доступа в онкологическом отделении лекарственных методов лечения №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина». Протестированы на мутацию гена *PIK3CA* 13 пациентов, из них мутация *PIK3CA* обнаружена у 5. Лечение получили 4 пациентки.

Также приведены клинические примеры из собственной практики. В одном из примеров сыпь 3-й степени тяжести (80% тела) возникала у пациентки через 2 нед после начала терапии алпелисибом. Был назначен прием антигистаминного препарата дезлоратадина, через 2 дня сохранялась только неактивная сыпь на конечностях, через 4 дня сыпь полностью купирована и прием алпелисиба возобновлен в прежней дозе. Еще через 1 нед после начала терапии алпелисибом у этой же пациентки развились повышение температуры до 39°C, боль в горле, алпелисиб был отменен, через 4 дня температура нормализовалась, после возобновления приема алпелисиба вновь отмечалось повышение температуры. Лихорадка представляет собой одно из возможных НЯ, приведенных в инструкции по медицинскому применению препарата алпелисиб. О возможности его возникновения следует помнить при его возникновении и поиске причины этого явления.

Подводя итоги выступления, эксперт привела выдержку из рекомендаций ESO—ESMO по pPMЖ ABC5: «Для соблюдения баланса эффективности и токсичности чрезвычайно важно тщательно отбирать пациентов, принимая во внимание критерии включения/исключения исследования SOLAR-1 и сопутствующую патологию, в особенности наличие диабета в анамнезе и исходный уровень гликированного гемоглобина».

Запись трансляции доступна по ссылке: http://www.med4sbare.ru/calendar/web-20201016-01

Статья опубликована по заказу и при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством РФ.

#### Литература/References

- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. [The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starin-
  - [The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shahzadova. Moscow: Moscow Scientific Research Institute named after P.A. Herzen branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020 (in Russian).]
- Slamon DJ et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382: 514–24.
- Im S-A et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 381: 307–16.
- Sledge G et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2020; 6 (1): 116–24.
- 5. Эл. pecypc: http://cr.rosminzdrav.ru/#//schema/236 [Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/#//schema/236 (in Russian).]
- Sobhani N et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A metaanalysis. J Cell Biochem 2018; 119 (6): 4287–92.
- 7. Mosele F et al. ESMO Breast Cancer Congress. May 2–4, 2019. Berlin, Germany.
- 8. Tolaney et al. AACR Annual Meeting. March 29 April 3, 2019. Atlanta, GA.
- Di Leo A, Johnston S, Seok Lee K et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19 (1): 87–100.
- Moynahan ME, Chen D, He W et al. Correlation between PIK3CA mutations in cell-free DNA and everolimus efficacy in HR+, HER2 - advanced breast cancer: results from BOLERO-2. Br J Cancer 2017; 116 (6): 726–30. https://www.pik3ca.com/PI3K-PATHWAY/
- Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. The Cancer Genome Atlas Network. Nature 2012; 490 (7418): 61–70. DOI: 10.1038/nature11412. https://www.hcp.novartis.com/products/piqray/metastatic-breast-cancer/pik3ca-mutation/
- Cardoso F et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 2020; 321 (12): 1623–49.
- Vasan N et al. Overview of the relevance of PI3K pathway in HR-positive breast cancer. Ann Oncol 2019. 30 (10). DOI: 10.1093/annonc/mdz281
- 14. Burke J. PNAS, 2013.
- Cai L et al. Protective cellular immunity generated by cross-presenting recombinant overlapping peptide proteins. Oncotarget 2017; 8: 76516–24.
- Mayer IA et al. A Phase Ib Study of Alpelisib (BYL719), a PI3Ka-Specific Inhibitor, with Letrozole in ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res 2017; 23 (1): 26–34.
- Loi S et al. PIK3CA mutations associated with gene signature of low mTORC1 signaling and better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2010: 107 (22): 10208–13.
- Stemke-Hale K et al. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. Cancer Res 2008; 68 (15): 6084–91.
- Miller TW et al. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29 (33): 4452–61.
- Bosch A et al. PI3K inhibition results in enhanced estrogen receptor function and dependence in hormone receptor-positive breast cancer. Sci Transl Med 2015; 7 (283): 283ra51.

- Miller TW et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. J Clin Invest 2010: 120 (7): 2406–13.
- Crowder RJ et al. PIK3CA and PIK3CB inhibition produce synthetic lethality when combined with estrogen deprivation in estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer Res 2009: 69 (9): 3955–62.
- Miller TW et al. ERa-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer. Cancer Discov 2011; 1 (4): 338–51.
- Arthur L et al. Changes in PIK3CA mutation status are not associated with recurrence, metastatic disease or progression in endocrine-treated breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2014: 147: 211–9.
- Mosele F et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. Ann Oncol 2020; 31 (3): 377–86.
- Hortobagyi G et al. Correlative Analysis of Genetic Alterations and Everolimus Benefit in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From BOLERO-2. J Clin Oncol 2016; 34 (5): 419–26. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.1971
- 27. Neven (Abstract # PD2-05), SABCS'2018
- Courtney KD et al. The PI3K pathway as drug target in human cancer. J Clin Oncol 2010; 28 (6): 1075–83.
- Maira SM et al. Identification and characterization of NVP-BKM120, an orally available pan-class I PI3-kinase inhibitor. Mol Cancer Ther 2012; 11 (2): 317–28.
- Dienstmann R et al. Picking the point of inhibition: a comparative review of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors. Mol Cancer Ther 2014; 13 (5): 1021–31.
- Fritsch C et al. Characterization of the novel and specific PI3Ka inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials. Mol Cancer Ther 2014; 13 (5): 1117–29.
- Ndubaku CO et al. Discovery of 2-{3-[2-(1-isopropyl-3-methyl-1H-1,2-4-triazol-5-yl)-5,6-di-hydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl]-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropanamide (GDC-0032): a b-sparing phosphoinositide 3-kinase inhibitor with high unbound exposure and robust in vivo antitumor activity. J Med Chem 2013; 56 (11): 4597–610.
- Andre F et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 1929–40.
- Andre F et al. Overall survival (os) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib
   (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth
   factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). Ann Oncol 2020; 31
   (Suppl. 4): S1142-215. DOI: 10.1016/annonc/annonc325
- 35. Turner S et al. ESMO 2020. Presentation # 309P E-poster.
- 36. Эл. pecypc: http://cancergenome.ru/ [Available from: http://cancergenome.ru/ (in Russian).]
- [Available Iron: http://cancergenome.ra/ (Irritassian).] 87. Эл. ресурс: https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/default.aspx
- [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/default.aspx (in Russian).]
- Świderska E et al. Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. Blood Glucose Levels 2018.
- Rugo H et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. Ann Oncol 2020: 31 (8): 1001–10. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.001
- 40. Piqray [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp, 2019.

https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200566

Материалы конференций

## Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб

## Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество клинической онкологии

#### Состав рабочей группы:

H.B. Мазурина<sup>≥1</sup>, Е.В. Артамонова<sup>2</sup>, М.Ф. Белоярцева<sup>2</sup>, Е.И. Волкова<sup>3</sup>, И.П. Ганьшина<sup>2</sup>, Е.А. Трошина<sup>1</sup>, С.А. Тюляндин<sup>2</sup>, В.А. Чубенко⁴

1ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

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

<sup>4</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

<sup>™</sup>natalyamazurina@mail.ru

#### Аннотация

Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов с гормонозависимым НЕR2-отрицательным метастатическим раком молочной железы, получающих терапию препаратом алпелисиб, составлен экспертами Российской ассоциации эндокринологов и Российского общества клинической онкологии. В консенсусе представлены рекомендации по оценке риска развития гипергликемии, профилактике и коррекции данного нежелательного явления в зависимости от исходного метаболического статуса пациента.

Ключевые слова: консенсус, гипергликемия, алпелисиб, рак молочной железы, мутация РІКЗСА.

Для цитирования: Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф. и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 56-59. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200566

#### Conference Proceedings

## The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib

## Russian Association of Endocrinologists, Russian Society of Clinical Oncology

Natalya V. Mazurina<sup>⊠1</sup>, Elena V. Artamonova², Maria F. Beloyartseva², Ekaterina I. Volkova³, Inna P. Ganshina², Ekaterina A. Troshina<sup>1</sup>, Sergey A. Tjulandin<sup>2</sup>, Viacheslav A. Chubenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia <sup>™</sup>natalyamazurina@mail.ru

The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib was developed by the experts of the Russian Association of Endocrinologists and the Russian Society of Clinical Oncology. The consensus contains recommendation on risk assessment, prophylaxis and correction of hyperglycemia regarding the baseline metabolic status of the patients.

Key words: consensus, hyperglycemia, alpelisib, breast cancer, PIK3CA mutation.

For citation: Mazurina N.V., Artamonova E.V., Beloyartseva M.F. et al. The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 56-59. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200566

репарат алпелисиб представляет собой ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), который применяется для лечения гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы с мутацией гена PIK3CA [1]. Эта мутация является причиной повышенной активации PI3K, которая стимулирует рост и деление раковых клеток [2]. Блокада PI3K с помощью препарата алпелисиб позволяет контролировать этот процесс, однако сопровождается развитием нежелательных явлений (НЯ), наиболее частым из которых является гипергликемия [3].

По данным регистрационного исследования, гипергликемия различной степени выраженности развивается у 64% пациентов, получающих алпелисиб, а у 33% пациентов уровень гликемии достигает 14–28 ммоль/л, что приводит к развитию гиперинсулинемии и может снижать эффективность противоопухолевой терапии [3, 4].

Развитие гипергликемии на фоне применения препарата алпелисиб является физиологической реакцией в ответ на блокирование белка РІЗК, который регулирует передачу сигнала от рецепторов инсулина [5]. Гипергликемия, развивающаяся на фоне применения препарата алпелисиб, является временным НЯ, которое разрешается после отмены лечения, не формируя хронического нарушения метаболизма [2, 3].

## Стратификация риска перед началом терапии (выполняет лечащий врач-онколог)

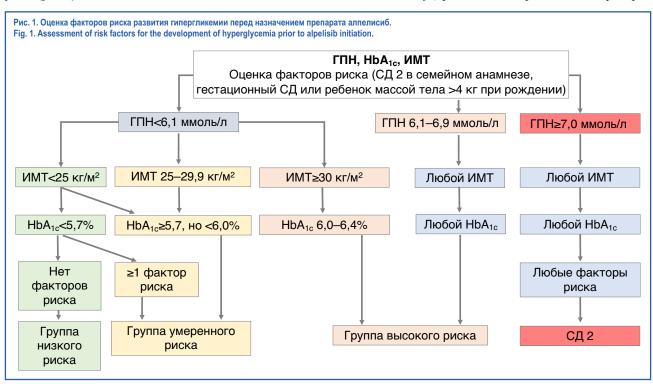
- 1. С целью диагностики нарушений углеводного обмена и оценки степени риска развития гипергликемии до начала терапии алпелисибом рекомендуются исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и определение глюкозы плазмы натощак (ГПН) всем пациентам.
- 2. Перед началом терапии алпелисибом лечащему врачу-онкологу рекомендуется оценить вероятность развития гипергликемии с учетом индекса массы тела (ИМТ) пациента и показателей углеводного обмена (стратификация риска).
- 3. Дополнительно рекомендуется оценить такие факторы риска, как наличие семейного анамнеза по сахарному диабету 2-го типа (СД 2), наличие гестационного СД в анамнезе пациентки или факт рождения детей с массой тела более 4 кг. Выявление хотя бы одного из перечисленных факторов автоматически переводит пациентку в группу умеренного риска (рис. 1).

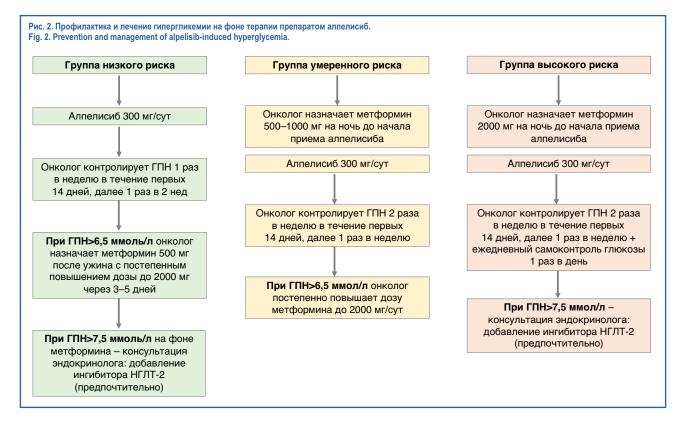
- Пациент может быть отнесен к группе низкого риска при соответствии всем перечисленным критериям:  $ИMT<25 \ \kappa r/m^2$ ,  $I\Pi H<6,1 \ ммоль/л, HbA<sub>1c</sub><5,7%.$
- Пациент может быть отнесен к группе умеренного риска при сочетании нормального уровня ГПН (<6,1 ммоль/л) с  $HbA_{1c}$  5,7—5,9% и/или наличием избыточной массы тела или хотя бы одного из дополнительных факторов риска.
- К группе высокого риска могут быть отнесены пациенты с избыточной массой тела или ожирением в сочетании с уровнем HbA<sub>1c</sub> 6,0–6,4% и/или диагностированным ранее предиабетом (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе).
- 4. Пациентов с предсуществующим СД 2 и HbA $_{1c}$  $\gg$ 6,5, но <7,5% до начала терапии алпелисибом рекомендовано направить на консультацию эндокринолога для коррекции сахароснижающей терапии.
- 5. Пациентам с предсуществующим СД 2 и  ${\rm HbA_{Ic}} > 7,5\%$  алпелисиб рекомендуется назначать только после достижения целевых показателей гликемии на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами под наблюдением эндокринолога.

#### Мониторинг

- 6. Перед назначением алпелисиба всех пациентов рекомендуется предупредить о возможности развития гипергликемии, сообщить о необходимости контроля уровня глюкозы и рассказать о симптомах гипергликемии (сухость во рту, полиурия и др.). Всем пациентам рекомендуется соблюдение диеты (см. п. 11).
- 7. В группе низкого риска рекомендуется контроль уровня ГПН 1 раз в неделю в течение первых 14 дней терапии алпелесибом. Контроль результатов осуществляется врачомонкологом.
- 8. В группе умеренного риска рекомендуется лабораторный контроль уровня ГПН 1 раз в 3–4 дня в течение первых 14 дней терапии. При уровне глюкозы выше 6,1 ммоль/л частота определения гликемии определяется в индивидуальном порядке лечащим врачом.
- 9. В группе высокого риска рекомендуются ежедневный самоконтроль гликемии 1 раз в сутки и лабораторный контроль уровня ГПН 2 раза в неделю в течение первых 14 дней терапии и далее 1 раз в неделю.

**Комментарий.** При соответствии уровня глюкозы диагностическим критериям СД рекомендуется выставить диагноз «СД, индуцированный лекарственными препара-





тами» (код Международной классификации болезней 10-го пересмотра из рубрики E13 «Другие уточненные формы сахарного диабета»).

10. При уровне ГПН>13,9 ммоль/л рекомендуется определение уровня кетоновых тел в моче или сыворотке крови.

#### **Профилактика и лечение** (рис. 2) [7–12]

11. Всем пациентам рекомендуется диета с исключением легкоусвояемых углеводов, умеренным ограничением медленноусвояемых углеводов [6].

Комментарий. Пациентам должна быть рекомендована диета, богатая клетчаткой (35 г/сут) с достаточным количеством некрахмалистых овощей (400 г/сут), полным исключением легкоусвояемых углеводов и простых сахаров (кондитерских изделий, соков, морсов, компотов, сладких газированных напитков, сладких фруктов, меда, сахара, варенья) и ограничением сложных углеводов (крупы, каши, крахмалистые овощи, бобовые, хлебобулочные и макаронные изделия) до 50% от калорийности суточного рациона (200-250, но не менее 150 г углеводов). Калорийность рациона должна быть восполнена за счет потребления белков (яйца, творог, белые сыры, рыба, птица, морепродукты, мясо).

Кроме того, пациенты должны быть проинформированы о том, что модификация образа жизни оказывает положительный эффект не только на контроль показателей углеводного обмена, но и на исходы противоопухолевой терапии. В зависимости от физического состояния пациента ему могут быть предложены низкоинтенсивные физические нагрузки (ходьба, лечебная физкультура, йоготерапия) продолжительностью 20-30 мин в день (не менее 150 мин в неделю) с максимальным приростом частоты сердечных сокращений не более 20% исходной (в состоя-

12. В группе низкого риска при уровне ГПН на фоне терапии алпелисибом выше 6,5 ммоль/л рекомендуется назначение метформина врачом-онкологом в начальной дозе 500 мг/сут после ужина с постепенным повышением дозы до 2000 мг/сут (увеличение дозы на 500 мг/сут 1 раз в 3-5 дней при условии удовлетворительной переносимости).

**Комментарий.** Постепенное повышение дозы метформина необходимо для снижения частоты НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта, поскольку диарея является одним из наиболее частых побочных эффектов алпелисиба. Целесообразно отдавать предпочтение пролонгированным формам. Назначение метформина в дозе 2000 мг/сут возможно только при скорости клубочковой  $\phi$ ильтрации >45 мл/мин/1,73 м $^2$ .

13. В группе умеренного риска врач-онколог рекомендует профилактический прием метформина в суточной дозе 500-1000 мг на ночь до начала терапии алпелисибом, при ГПН>6,5 ммоль/л на фоне лечения – увеличение дозы до 2000 мг/сут, при необходимости назначается комбинация с другими сахароснижающими препаратами после консультании энлокринолога.

14. В группе высокого риска всем пациентам до начала терапии алпелисибом врач-онколог назначает метформин в дозе 2000 мг/сут. При ГПН>7 ммоль/л рекомендуется комбинация метформина с другими сахароснижающими препаратами после консультации эндокринолога.

15. При снижении или нормализации уровня глюкозы дозы сахароснижающих препаратов могут быть снижены вплоть до полной отмены терапии после консультации с эндокринологом.

16. При неудовлетворительном контроле гликемии на фоне монотерапии метформином в максимальной дозе 2000 мг/сут (ГПН>7,5 ммоль/л или уровень глюкозы в любое время суток >10 ммоль/л) пациент должен быть направлен к эндокринологу для коррекции терапии.

17. В качестве препаратов 2-й линии сахароснижающей терапии рекомендуется назначать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – НГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин) после консультации эндокринолога и при его наблюдении.

18. При необходимости интенсификации сахароснижающей терапии рекомендуется назначение комбинации 3-5 препаратов, предпочтительным является выбор лекарственных средств, улучшающих чувствительность к инсулину.

#### Показания для консультации эндокринолога:

- ГПН>7,5 ммоль/л или уровень глюкозы в любое время суток >10 ммоль/л на фоне терапии метформином в максимальной дозе (2000 мг/сут);
- наличие кетонурии (кетоновые тела в моче ++ и выше по данным лабораторного исследования или при определении тест-полосками).

## Показания для госпитализации в отделение интенсивной терапии или эндокринологическое отделение

При кетонурии и/или кетонемии, сопровождающейся повышением глюкозы плазмы крови выше 13 ммоль/л показана госпитализация в отделение интенсивной терапии.

**Комментарий**. Диабетический кетоацидоз – требующая экстренной госпитализации острая декомпенсация СД с гипергликемией (уровень глюкозы плазмы >13 ммоль/л у взрослых), сопровождающаяся гиперкетонемией (>5 ммоль/л), кетонурией (++) или метаболическим ацидозом (pH<7,3, уровень бикарбоната <15 ммоль/л) с различной степенью нарушения сознания или без нее [6].

# Временная приостановка приема алпелисиба и возобновление приема в меньшей дозе из-за гипергликемии требуется:

• при развитии гипергликемии 3 и 4-й степени (уровень ГПН>13,9 ммоль/л) [13];

при невозможности компенсировать показатели углеводного обмена на фоне комбинированной сахароснижающей терапии, включая инсулинотерапию [13].

Начальная доза алпелисиба составляет 300 мг/сут. При необходимости она может быть снижена до 250, а затем до 200 мг/сут [13].

#### Отмена алпелисиба из-за гипергликемии требуется:

- при развитии диабетического кетоацидоза;
- при невозможности компенсировать показатели углеводного обмена на фоне комбинированной сахароснижающей терапии, включая инсулинотерапию, после снижения дозы алпелисиба до 200 мг/сут.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

#### Литература/References

- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (3s2). https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. Malignant Tumors. 2020; 10 (3s2). https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf (in Russian).]
- Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Клименко В.В. и др. Применение алпелисиба для лечения НR+ HER2-метастатического рака молочной железы у пациентов с мутацией РIK3CA: результаты исследования SOLAR-1. Фарматека. 2020; 27 (7): 15–23. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.7.15-23 [Semiglazova T.Iu., Semiglazov V.V., Klimenko V.V. et al. Primenenie alpelisiba dlia lechenia HR+ HER2-metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy u patsientov s mutatsiei PIK3CA: rezul'taty issledovaniia SOLAR-1. Farmateka. 2020; 27 (7): 15–23. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.7.15-23 (in Russian).]
- Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 1929–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
- Rugo HS, André F, Yamashita T et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. Ann Oncol 2020; 31 (8): 1001–10. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.001
- Świderska E, Strycharz J, Wroblewski A et al. Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. 2018. DOI: 10.5772/intechopen.80402
- Дедов И.И., Шестаков М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2019; 22 (1S1): 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1
  - [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. et al. Standards of specialized diabetes care. Diabetes mellitus. 2019; 22 (1S1): 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020; 23 (S1). DOI: 10.14341/DM23S1
  - [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Iu. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov. Sakharnyi diabet 1 tipa u vzroslykh. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (S1). DOI: 10.14341/DM23S1 (in Russian).]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020; 23 (S2). DOI: 10.14341/DM23S2 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Iu. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi as
  - juedov I.I., Snestakova M.V., Malorov A.Iu. et al. Kilnicheskie rekomendatsii Hossiiskoi assotsiatsii endokrinologov. Sakharnyi diabet 2 tipa u vzroslykh. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (S2). DOI: 10.14341/DM23S2 (in Russian).]
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl. 1): S13–S28. DOI: 10.2337/dc19-S002
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl. 1): S90–S102. DOI: 10.2337/dc19-S009
- Classification of diabetes mellitus. World Health Organization, 2019. https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018; 61: 2461–98. DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5/
- Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй ЛП-006279 от 19.06.2020.
  - [Instructions for medical use of the drug Pikray LP-006279 dated 06/19/2020 (in Russian).]

#### Информация об авторах / Information about the authors

Мазурина Наталия Валентиновна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8077-9381

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Белоярцева Мария Феликсовна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: mfb1973@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7897-3422

Волкова Екатерина Игоревна – врач-эндокринолог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: volkowa\_endocrinology@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3717-1148

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID 0000-0002-0105-9376

Трошина Екатерина Анатольевна — чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института клинической эндокринологии, зам. дир. ФГБУ "НМИЦ эндокринологии". E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: clingen@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9807-2229

Чубенко Вячеслав Андреевич – канд. мед. наук, зав. онкологическим химиотерапевтическим отд-нием (противоопухолевой лекарственной терапии) солидных опухолей ГБУЗ СПб КНпЦСВМП(о). E-mail: vchubenko@me.com; ORCID: 0000-0001-6644-6687

Natalya V. Mazurina – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8077-9381

Elena V. Artamonova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Maria F. Beloyartseva – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: mfb1973@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7897-3422

Ekaterina I. Volkova – endocrinologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: volkowa\_endocrinology@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3717-1148

Inna P. Ganshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID 0000-0002-0105-9376

Ekaterina A. Troshina – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702

Sergey A. Tjulandin – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: clingen@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9807-2229

Viacheslav A. Chubenko – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological). E-mail: vchubenko@me.com; ORCID: 0000-0001-6644-6687

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.12.2020 Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020 https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200495

Обзор

## Современные возможности терапии метастатического трижды негативного рака молочной железы

#### И.П. Ганьшина<sup>™</sup>, О.О. Гордеева, М.Ш. Манукян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Москва. Россия <sup>™</sup>ganshinainna77@gmail.com

#### Аннотация

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) остается наиболее агрессивным подтипом рака молочной железы. При наличии отдаленных метастазов медиана общей выживаемости не превышает 14 мес. ТНРМЖ – чрезвычайно гетерогенная группа опухолей, она включает в себя как высокочувствительные к химиотерапии опухоли, так и те, что требуют назначения таргетной или иммунотерапии для достижения наилучших результатов лечения. Такие особенности подтипа обусловливают трудности разработки единой стратегии лечения для всех пациентов. Существующие на данный момент представления о механизмах резистентности и молекулярных драйверах прогрессии позволили расширить терапевтические возможности для метастатического ТНРМЖ (мТНРМЖ). Так, за последние несколько лет в клиническую практику в Российской Федерации вошли ингибиторы контрольных точек и PARP-ингибиторы. В настоящем обзоре представлены данные клинических исследований, а также алгоритм выбора терапии для пациентов с мТНРМЖ, основанный на результатах последних клинических исследований. Обзор посвящен препаратам, зарегистрированным на территории РФ, что позволяет применить перечисленные опции в повседневной клинической практике. Перспективные направления в терапии мТНРМЖ, еще не зарегистрированные в РФ, будут рассмотрены в отдельном обзоре в следующем номере журнала «Современная онкология». Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, химиотерапия, антиангиогенная терапия, иммунотерапия, PARP-ингибиторы, лекарственная терапия.

Для цитирования: Ганьшина И.П., Гордеева О.О., Манукян М.Ш. Современные возможности терапии метастатического трижды негативного рака молочной железы. Современная онкология. 2020; 22 (4): 60-65. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200495

#### Review

## Novel therapeutic strategies for patients with metastatic triple-negative breast cancer

## Inna P. Ganshina<sup>™</sup>, Olga O. Gordeeva, Mariam Sh. Manukian

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia ⊠ganshinainna77@gmail.com

Triple-negative breast cancer (TNBC) remains the most aggressive subtype of breast cancer. In the presence of distant metastases, the median overall survival does not exceed 14 months. TNBC is an extremely heterogeneous group of tumors, it includes both tumors extremely sensitive to chemotherapy and tumors that require targeted or immunotherapy for the best treatment outcomes. Such subtype features make it difficult to develop a single treatment strategy for all patients. Current perceptions of resistance mechanisms and molecular drivers' progression have increased therapeutic opportunities for metastatic TNBC (mTNBC). For example, in the last few years, checkpoint inhibitors and PARP inhibitors have entered into clinical practice in the Russian Federation. This review presents clinical trial data, as well as an algorithm for choosing therapy for patients with TNBC, based on the results of recent clinical studies. The review focuses mainly on drugs registered at the territory of the Russian Federation, that allows to apply these options in everyday clinical practice. Promising directions therapy of mTNBC not registered at the territory of the Russian Federation yet will be showed in a separate review in the next issue in the Journal of Modern Oncology.

Key words: triple negative breast cancer, chemotherapy, antiangiogenic therapy, immunotherapy, PARP inhibitors, drug therapy. For citation: Ganshina I.P., Gordeeva O.O., Manukian M.Sh. Novel therapeutic strategies for patients with metastatic triple-negative breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 60-65. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200495

#### Проблема гетерогенности трижды негативного рака молочной железы

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2. В настоящий момент этот подтип характеризуется наиболее агрессивным течением и наименьшей медианой общей выживаемости (OB) среди всех подтипов РМЖ [1].

ТНРМЖ является диагнозом исключения, в связи с чем представляет собой не единый подтип, а скорее группу множества видов опухолей, объединенных отсутствием экспрессии гормональных рецепторов и HER2. В связи с такой гетерогенностью предпринимались неоднократные попытки классифицировать ТНРМЖ с целью дальнейшего подбора оптимальной стратегии лечения [2-4].

Впервые классификация ТНРМЖ представлена В. Lehmann и соавт. в 2011 г. (система Vanderbildt) [2]. Авторы предложили разделение на шесть молекулярных подтипов, основываясь на генетическом анализе 587 опухолей молочных желез. Два подтипа относились к базальноподобным (BL1 и BL2). Они характеризовались интенсификацией клеточного цикла и пролиферации, а также активацией сигнальных путей. По предположению авторов, такие опухоли должны обладать наибольшей чувствительностью к цитотоксической терапии. И действительно, при сравнении достижения полной патоморфологической регрессии у 130 пациенток с ТНРМЖ, получавших неоадъювантную химиотерапию (ХТ), показано, что те из них, чьи опухоли соответствовали базальноподобным подтипам, имели уровень 52%, тогда как пациентки с мезенхимальными опухолями – 31%, а пациентки с экспрессией андрогенов – 10% (p=0,043) [5]. Подтип ВL2 характеризовался активацией генов, отвечающих рСR за сигнальные пути факторов роста (ЕGF, NGF, МЕТ, Wnt/ $\beta$ -катенин), а также активацией гликолиза и глюконеогенеза.

Иммуномодуляторный (IM) подтип характеризуется большим количеством иммунных клеток, инфильгрирующих опухоль, а также активацией сигнальных путей в иммунных клетках (TH1/TH2, NK, BCR, DC) и сигнальных путей, ассоциированных с цитокинами. Кроме того, в таких опухолях активированы процессы антигенного процессинга и презентации, а также основные пути передачи сигнала (NFKB, TNF, JAK/STAT). Мезенхимальный (М) и мезенхимальный подтип с характеристиками стволовых клеток (MSL) характеризуется активацией сигнальных путей, ассоциированных с миграцией опухолевых клеток. Помимо этого, подтип MSL часто характеризуется наличием сигнальных путей, связанных с факторами роста: EGFR, PDGF, ERK1/2, но при этом низким уровнем генов пролиферации. Низкая экспрессия клаудинов 3, 4 и 7 также свойственна подтипу MSL.

Последний, LAR-подтип, характеризуется высокой экспрессией рецепторов андрогенов. Несмотря на, казалось бы, очевидную мишень терапии, в исследованиях по использованию антиандрогенов (например, бикалутамида) при AR-позитивном ТНРМЖ не продемонстрировано эффективности данного подхода [6].

Позднее представлены еще несколько классификаций [3, 4], выделяющих схожие подтипы.

В настоящее время широко распространено деление ТНРМЖ на 4 подтипа: люминальноподобный, мезенхимальный, базальноподобный с иммуносупрессией и базальноподобный иммуноактивированный [4].

Эти классификации не получили широкого распространения в связи с дороговизной проведения исследования. Тем не менее они позволяют расширить представления о возможных точках приложения терапии (например, иммунотерапии для базальноподобного иммуноактивированного подтипа); см. рисунок.

## Место XT в лечении метастатического ТНРМЖ

Несмотря на обилие молекулярных сигнатур, которые могут быть потенциально использованы с целью подбора оптимальной терапии, в настоящий момент XT остается основным методом лечения пациентов с метастатическим ТНРМЖ (мТНМРЖ) [7–9].

Основными препаратами для лечения мТНРМЖ остаются таксаны, препараты платины и антрациклины. ХТ в 1-й линии позволяет достичь частоты объективного ответа (ЧОО) в районе 20–30% [10]. Тем не менее ОВ при использовании стандартных методов лечения не превышает 12–14 мес [11, 12].

Спорным остается вопрос об использовании монотерапии или комбинации препаратов. В большинстве случаев клинические рекомендации сходятся на использовании монотерапии [7–9]. В тех случаях, когда необходимо достижение быстрого ответа на терапию, общий функциональный статус, а также сопутствующие заболевания пациента позволяют назначить более токсичное лечение, возможно использование комбинированной терапии [13].

# Существует несколько основных механизмов резистентности к XT при мТНРМЖ

Изучение механизмов резистентности лежит в основе разработки новых препаратов, которые могут улучшить результаты лечения больных.

Прежде всего при быстром росте опухоли может развиваться хроническая гипоксия [14]. Низкий уровень кислоро-

да стабилизирует фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), который позволяет клеткам выживать в сложных условиях. Гипоксия способствует развитию химиорезистентности несколькими способами. Во-первых, плохо развитая сосудистая сеть препятствует проникновению лекарственных препаратов [14]. Во-вторых, отсутствие кислорода и кислая среда снижают эффективность некоторых препаратов [15]. В-третьих, гипоксия индуцирует фенотип стволовых клеток опухоли [16]. В-четвертых, гипоксия активирует иммуносупрессивные сигнальные пути и действует как барьер для иммунных эффекторных клеток [17].

Еще один механизм связан с транспортными белками ABC (ATP-binding cassette), которые используют аденозинтрифосфат для переноса различных соединений через клеточную мембрану, как в клетку, так и из клетки [18]. Клетки с повышенной активностью ABC-транспортеров могут стать устойчивы к химиопрепаратам, перенося молекулы за пределы опухолевых клеток, не давая таким образом реализовать их терапевтический потенциал.

Одним из ключевых признаков опухолевой прогрессии является дисрегуляция сигнальных путей: активация отвечающих за пролиферацию и рост клеток и подавление ингибирующих опухолевый рост [19]. К таким сигнальным путям относятся Notch; Wnt/β-catenin; Hedgehog; NF-κB; JAK/STAT; PI3K-AKT-mTOR [20–28].

Все перечисленные пути взаимосвязаны между собой, и эти связи до конца не изучены. Проблема использования ингибиторов данных путей заключается в их токсичности и влиянии на нормальные стволовые клетки человека.

#### Антиангиогенная терапия

Использование антиангиогенной терапии при мРМЖ имеет сложную историю. Несколько клинических исследований III фазы продемонстрировали свою эффективность с точки зрения выживаемости без прогрессирования (ВБП) при добавлении бевацизумаба к ХТ 1–2-й линии лечения метастатического НЕR2-РМЖ [32–34]. Препаратами-партнерами в этих исследованиях стали таксаны, антрациклины или капецитабин.

В регистрационном исследовании E2100 для когорты пациентов с мТНРМЖ добавление бевацизумаба к паклитакселу в 1-й линии лечения вело к увеличению медианы ВБП на 5,3 мес (p<0,0001) [32]. Метаанализ трех перечисленных выше исследований продемонстрировал достоверное увеличение медианы ВБП: 9,2 мес против 6,2 мес (отношение рисков – OP 0,64; 95% доверительный интервал – ДИ 0,57–0,71) [35].

Тем не менее медиану ОВ достоверно увеличить не удалось. С учетом этих результатов, а также принимая во внимание увеличение токсичности терапии при добавлении бевацизумаба, первичная регистрация Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, полученная в 2008 г., отозвана в 2011 г. Стоит отметить, что в настоящее время специфическая токсичность, возникающая на фоне бевацизумаба, уже хорошо знакома практикующему химиотерапевту и поддается терапии. Более того, несмотря на то, что ОВ является «золотым стандартом» при оценке эффективности той или иной терапии, значимое увеличение ВБП также играет существенную роль в судьбе пациента и не должно расцениваться как несущественный результат.

Уже после отозванной регистрации в 2014 г. опубликованы результаты открытого исследования III фазы IMELDA, изучавшего роль поддерживающей терапии бевацизумабом в монотерапии или в комбинации с капецитабином при НЕR2- мРМЖ (после эффекта на фоне 1-й линии терапии в режиме доцетаксел + бевацизумаб) [36]. Медиана ВБП от момента начала лечения составила 16,4 мес в группе комбинации против 8,6 мес в группе монотерапии (ОР 0,38; 95% ДИ 0,27–0,55). В когорте мТНРМЖ этот показатель равен 7,6 мес против 3,3 мес соответственно.

Таким образом, в настоящее время бевацизумаб представляет собой эффективную опцию, способную улучшить результаты стандартной ХТ, и должен быть рассмотрен в случае невозможности применения передовых методов терапии (иммунная терапия, РАRР-ингибиторы) и при отсутствии противопоказаний для проведения антиангиогенной терапии.

#### Иммунотерапия

Иммунотерапия сегодня является эффективной опцией для большого количества солидных опухолей. Клинические исследования продемонстрировали возможность использования иммунотерапии и для ТНРМЖ.

Несколько ключевых характеристик делают ТНРМЖ более склонными к ответу на иммунотерапию, чем другие подтипы РМЖ. Во-первых, ТНРМЖ имеет большее количество TILs [37], что в настоящее время имеет доказанную предсказательную и прогностическую роль. Во-вторых, ТНРМЖ имеет более высокие уровни экспрессии PD-L1 как на опухолевых, так и на иммунных клетках, обеспечивая прямые мишени для иммунотерапии [38]. Также ТНРМЖ имеет большее количество несинонимичных мутаций, которые приводят к появлению специфичных для опухолей неоантигенов, активирующих неоантиген-специфические Т-клетки для создания противоопухолевого иммунного ответа, который может быть усилен с помощью ингибиторов контрольных точек [40].

IMpassion 130 – рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в которое включались пациенты старше 18 лет с метастатическим или нерезектабельным местно-распространенным ТНРМЖ [41]. Пациенты могли получать монотерапию таксанами в (нео)адъювантном режиме, но ранее не получали XT или таргетную терапию по поводу метастатической болезни. В исследование допускались пациенты с асимптоматичными метастазами в головном мозге.

Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы: атезолизумаб плюс наб-паклитаксел или плацебо плюс наб-паклитаксел. Стратификация проводилась по наличию/отсутствию метастазов в печени, применению неоадъювантной или адъювантной XT и экспрессии PD-L1. Пациенты получали атезолизумаб/плацебо в дозе 840 мг в 1, 15-й дни + наб-паклитаксел в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  в 1, 8, 15-й дни, курс каждые 28 дней. Двумя главными первичными конечными точками являлись ВБП и ОВ. Вторичные контрольные точки – частота и продолжительность объективного ответа. Исходные характеристики пациентов хорошо сбалансированы между двумя группами исследования.

В каждую группу входил 451 пациент. Медиана ВБП составила 7,2 мес в исследуемой группе по сравнению с 5,5 мес в контрольной группе (p=0,0025). Среди пациентов с PD-L1-положительными опухолями медиана ВБП составила 7,5 и 5,0 мес соответственно (p<0,001). При оценке медианы OB в общей популяции получены следующие финальные результаты: в группе комбинированной терапии ОВ составила 21 мес, а в группе плацебо – 18,7 мес, ОР 0,87 (0,75–1,02), p=0,077. Среди пациентов с PD-L1-положительными опухолями медиана ОВ составила 25,4 мес в группе атезолизумаба и 17,9 мес – в группе плацебо, ОР 0,67 (0,53-0,86) [39]. ЧОО в группе атезолизумаба составила 56%, в контрольной группе – 45,9%. Полный ответ в исследуемой группе атезолизумаба достигнут у 7,1% пациентов, 1,6% – в группе плацебо. У пациентов с PD-L1-позитивным статусом на фоне комбинированной терапии объективный ответ регистрировался 58,9% случаев, а полный ответ – у 10,3% пациентов. Медиана длительности ответа в группе атезолизумаб + наб-паклитаксел составила 7,4 мес, а пациентов с PD-L1 позитивным статусом — 8,5 мес.

Частота нежелательных явлений (НЯ) 3 и 4-й степени, ассоциированных с лечением, составила 42 и 30% в группе атезолизумаб + наб-паклитаксел и плацебо + наб-паклитаксел соответственно [42].

Среди НЯ 3-4-й степени чаще всего встречались нейтропения (6% vs 3%), периферическая нейропатия (2% vs 2%), слабость (4% vs 3%) и анемия (3% vs 3%). Периферическая нейропатия 3 и 4-й степени выше у пациентов, получающих атезолизумаб и наб-паклитаксел (5% против 3%). Имунноопосредованные НЯ – в основном 1 или 2-й степени, не требовали прекращения лечения [41].

Таким образом, наибольшая эффективность иммунотерапии продемонстрирована для пациентов с экспрессией PD-L1. По этому показанию препарат зарегистрирован как Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, так и в Российской Федерации.

При назначении терапии следует учитывать, что существуют разные системы оценки экспрессии PD-L1, которые могут давать разные результаты и таким образом искажать представление о целесообразности назначения атезолизумаба. Стоит отметить, что для отбора пациентов, наиболее чувствительных к атезолизумабу, необходимо использовать антитела Ventana SP142 – именно этот тест применялся в исследовании IMpassion 130 для определения экспрессии PD-L1 и доказал предсказательную ценность. Не рекомендуется использование альтернативных тест-систем ввиду их низкой предиктивной силы.

Противоположные результаты получены в исследовании III фазы IMpassion 131, доложенном на ESMO 2020 [42]. В схожей когорте больных изучалась роль атезолизумаба/плацебо в комбинации с паклитакселом. Выигрыша как в ВБП, так и в ОВ не получено. Это может быть объяснено в первую очередь использованием дексаметазона как компонента обязательной премедикации перед паклитакселом, который может снижать активность иммунного цитотоксического ответа. С другой стороны, возможно специфическое взаимодействие между атезолизумабом и наб-паклитакселом, обеспечивающее взаимное потенциирование эффективности препаратов. В любом случае, исследование IMpassion 131 продемонстрировало невозможность замены наб-паклитаксела на паклитаксел, что необходимо учитывать при назначении лекарственной терапии.

Еще один иммуноонкологический препарат, изучавшийся при мТНРМЖ, – пембролизумаб. Ранее он одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США как первый препарат-агностик при наличии микросателлитной нестабильности (MSI), т.е. используемый вне зависимости от локализации опухоли [43].

#### PARP-ингибиторы

Примерно у 5% всех пациентов с РМЖ встречается герминальная мутация BRCA1 и/или BRCA2 (BRCA-mut) [46]. Среди ТНРМЖ этот показатель достигает 15% даже при отсутствии отягощенного семейного анамнеза [47]. Ввиду высокой частоты встречаемости BRCA-мутации среди ТНРМЖ и появившихся в последнее время опций терапии для таких пациентов, тестирование на наличие мутации должно проводиться всем пациентам, отвечающим критериям NCCN, а именно всем пациентам мТНРМЖ моложе 60 лет и пациентам с мТНРМЖ любого возраста при наличии отягощенного семейного анамнеза [48].

Ранее свою эффективность для пациентов с наличием BRCA-мутации продемонстрировали препараты платины в исследовании TNT: карбоплатин значимо превосходил доцетаксел с точки зрения ЧОО и ВБП [49].

РАRР-ингибиторы – это группа препаратов, которая усугубляет дефицит гомологичной рекомбинации, который и так присутствует у пациентов с мутацией BRCA, приводя к гибели опухолевой клетки. На данный момент в РФ зарегистрировано два препарата, которые могут применяться у пациентов с мРМЖ и наличием мутаций в генах BRCA1/2: олапариб и талазопариб.

OlympiAD – это открытое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы у взрослых с BRCA-mut и HER2-отрицательным мРМЖ (трижды негативным или положительным по рецепторам гормона) с двумя или меньшим количеством линий XT по поводу метастатической болезни [50]. Пациенты рандомизированы в соотношении 2:1, 1-я группа получала олапариб (300 мг 2 раза в сутки, таблетированная форма), 2-я – XT в монорежиме (капецитабин, эрибулин или винорелбин) по выбору исследователя. По исходным характеристикам пациентов две группы хорошо сбалансированы. Пациенты стратифицированы по экспрессии гормональных рецепторов, количеству линий предшествующей терапии, использованию в предыдущих линиях препаратов платины. Лечение продолжено до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой в исследовании являлась ВБП. Вторичные конечные точки - ОВ, безопасность, ЧОО.

На момент проведения анализа (август 2017 г.) медиана ВБП заболевания значительно выше в группе олапариба, чем в группе стандартной терапии (7,0 мес по сравнению с 4,2 мес; p<0,001). При подгрупповом анализе ВБП выше у всех подгрупп на фоне приема олапариба. Максимальный эффект – у пациентов с трижды негативным раком и у пациентов с мутацией в гене BRCA1. По результатам данного исследования не выявили статистической значимой разницы в медиане ОВ между терапией PARP-ингибиторами или XT (ОР смерти 0,90; 95% Д $\hat{\mathbf{H}}$  0,63–1,29; p=0,57). В подгруппе с ТНРМЖ медиана ОВ при терапии олапарибом составила 17,4 мес против 14,9 мес в подгруппе с ХТ (ОР 0,93; 95% ДИ 0,62-1,43). В подгруппе пациентов, которые ранее не получали XT по поводу метастатической болезни, получены лучшие результаты. Так, медиана ОВ при применении олапариба составила 22,6 мес против 14,7 мес в группе с XT (p=0,02). Полный ответ достигнут в 9% случаев у пациентов в группе с олапарибом и 1,5% – в группе с ХТ. НЯ в группе олапариба в основном 1 или 2-й степени тяжести и редко (<5%) приводили к окончательному прекращению лечения. Тошнота, анемия, рвота, слабость, кашель, снижение аппетита, боли в спине и головная боль регистрировались с относительно более высокой частотой (5%) в группе олапариба по сравнению с ХТ. НЯ: нейтропении, ЛПС, повышение уровня трансаминаз и алопеция возникали с более высокой частотой (5%) в группе с ХТ по сравнению с группой олапариба. Общая частота зарегистрированных НЯ 3-й степени составила 38,0% в группе олапариба и 49,5% в группе с XT, при этом причинно-следственная связь, связанная с лечением, подозревалась у 24,4 и 34,1% пациентов соответственно. Наиболее частые НЯ 3-й степени – анемия в группе олапариба (16,1%) и нейтропения (26,4%) в конт-

ЕМВКАСА – это открытое рандомизированное исследование III фазы, в котором изучалась роль талазопариба у пациентов с ВКСА-ассоциированным, местно-распространенным нерезектабельным и метастатическим НЕК2-отрицательным РМЖ [51]. Пациенты ранее получали не более 3 линий ХТ по поводу распространенного РМЖ (включая таксаны и антрациклины). Пациенты, получавшие препараты платины в нео/адъювантной терапии, включались при отсутствии прогрессирования не менее 6 мес с момента окончания лечения. В исследование не включались больные с наличием резистентности к препаратам платины (объективное прогрессирование заболевания во время платиносодержащей ХТ).

В исследование включен 431 пациент, которому назначены талазопариб или XT в монорежиме (капецитабин, эрибулин, гемцитабин или винорелбин) по выбору врача. Исходные характеристики в двух группах сбалансированные. Среди всех пациентов у 54% — заболевание, положительное по рецепторам гормонов, и у 46% — с трижды негативным подтипом. Мутации в гене BRCA1 определялись у 45%, а в гене BRCA2 — у 55%. Первичной контрольной точкой являлась ВБП. Вторичные контрольные точки — ОВ, ЧОО.

Первичный анализ показал, что талазопариб увеличивал ВБП по сравнению с XT: медиана ВБП составила 8,6 мес против 5,6 мес (p<0,001). При оценке результатов ОВ выигрыш от назначения PARP-ингибиторов составил 22,3 мес против 19,5 мес при использовании XT (p=0,11). При подгрупповом анализе не выявлено статистически значимых различий медианы ВБП у пациентов, получавших и не получавших ранее лечения.

Наиболее частые НЯ при терапии талазопарибом — анемия (52,8%), тошнота (48,6%) и слабость (50,3%), а в группе со стандартным лечением — нейтропения (42,9%), тошнота (46,8%) и слабость (42,9%). НЯ 3 и 4-й степени встречались у 55 и 38% пациентов при терапии талазопарибом и ХТ соответственно. В связи с токсичностью терапия прекращена у 5,9% пациентов в группе талазопариба и у 8,7% пациентов в группе XT.

Таким образом, оба препарата на сегодняшний день продемонстрировали свою эффективность с точки зрения увеличения ВБП. Несмотря на отсутствие данных об увеличении ОВ, эта опция терапии играет важную роль в подгруппе пациентов с наличием мутации в генах BRCA1/2. Предполагаемый алгоритм выбора терапии 1-й линии у пациентки с мТНРМЖ

The algorithm of choice of first-line therapy in women with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC).

BRCA-мутация

+ 

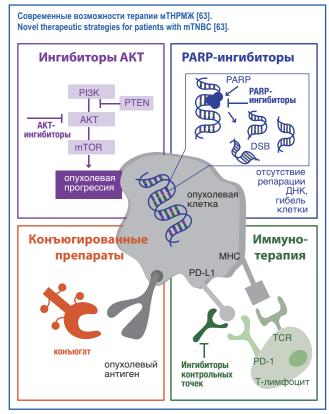
Иммунохимиотерапия

РАRР-ингибитор

XT

РАRР-ингибитор

±
Бевацизумаб



#### Рекомендации

Исходя из изложенных нами данных клинических исследований, разработали алгоритм принятия решения о выборе системной терапии для мТНРМЖ (см. таблицу).

До начала терапии у всех пациенток с мТНРМЖ должен быть определен статус PD-L1. У всех пациенток моложе 60 лет также должна быть определена мутация в генах BRCA1/2, а при наличии отягощенного семейного анамнеза – и у пациенток старше 60 лет.

При наличии PD-L1 экспрессии лечение должно проводиться с использованием атезолизумаба и наб-паклитаксела. Замена препарата-партнера (например, на паклитаксел) недопустима [42]. При наличии BRCA-мутации должны быть использованы PARP-ингибиторы. Если у пациентки выявлена и BRCA-мутация, и PD-L1 экспрессия, то, на наш взгляд, целесообразно использовать на первом этапе иммунотерапию, поскольку она продемонстрировала свою эффективность именно в когорте пациенток, ранее не получавших системного лечения.

Для пациенток, не имеющих ни мутации, ни экспрессии PD-L1, на наш взгляд, целесообразно использование XT совместно с антиангиогенной терапией, увеличивающей безрецидивную выживаемость [35].

При последующих линиях терапии использование комбинации препаратов целесообразно только тогда, когда необходимо достижение быстрого ответа на терапию, в остальных случаях монотерапия не уступает комбинированной [13].

В настоящий момент проводится большое количество клинических исследований, посвященных разработке новых препаратов для мТНРМЖ, и включение пациенток в клиническое исследование является предпочтительной опцией.

#### Заключение

За последнее время значительно увеличился спектр возможностей использования лекарственной терапии для мТНРМЖ. Гетерогенность подтипа и расширяющиеся воз-

можности молекулярной диагностики позволяют подобрать наиболее подходящую для конкретной опухоли стратегию лечения. Разработанные алгоритмы позволяют оптимизировать последовательность линий терапии и таким образом улучшить результаты лечения пациенток с мТНРМЖ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Литература/References

- Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98 (19): 10869–74.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest 2011; 121 (7): 2750–67.
- Jézéquel P, Loussouarn D, Guérin-Charbonnel C et al. Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response. Breast Cancer Res 2015; 17: 43.
- Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM et al. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-negative Breast Cancer. Clin Cancer Res 2015; 21 (7): 1688–98.
- Masuda H, Baggerly KA. Wang Y et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. Clin Cancer Res 2013: 19: 5533-40.
- Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 2013: 19: 5505–12.
- Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2020; 18 (4): 452–78.
   DOI: 10.6004/inccn.2020.0016: PMID: 32259783.
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 2020; 31 (12): 1623–49. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2019; 9: 128–63.
   [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2 2019; 9: 128–63 (in Russian)]
- André F, Zielinski CC. Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl. 6): vi46–51.
- Kassam F, Enright K, Dent R et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: Implications for clinical practice and trial design. Clin Breast Cancer 2009; 9: 29–33.
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res 2007; 13: 4429–34.
- Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. Breast Cancer: Basic and Clinical Research, 2016.
- Vaupel P. Hypoxia and Aggressive Tumor Phenotype: Implications for Therapy and Proanosis. Oncologist 2008; 13: 21–6.
- Gerweck LE, Vijayappa S, Kozin S. Tumor pH controls the in vivo e cacy of weak acid and base chemotherapeutics. Mol Cancer Ther 2006; 5: 1275–79.
- Kim H, Lin Q, Glazer PM, Yun Z. The hypoxic tumor microenvironment in vivo selects the cancer stem cell fate of breast cancer cells. Breast Cancer Res 2018; 20: 1–15.
- Chouaib S, Noman MZ, Kosmatopoulos K, Curran MA. Hypoxic stress: Obstacles and opportunities for innovative immunotherapy of cancer. Oncogene 2017; 36: 439–45.
- Sissung TM, Baum CE, Kirkland CT et al. Pharmacogenetics of membrane transporters: An update on current approaches. Mol Biotechnol 2010; 44: 152–67.
- Guille A, Chaffanet M, Birnbaum D. Signaling pathway switch in breast cancer. Cancer Cell Int 2013; 13 (1): 66.
- Nagamatsu I, Onishi H, Matsushita S et al. NOTCH4 is a potential therapeutic target for triple-negative breast cancer. Anticancer Res 2014; 34: 69–80.
- Zang S, Chen F, Dai J et al. RNAi-mediated knockdown of Notch-1 leads to cell growth inhibition and enhanced chemosensitivity in human breast cancer. Oncol Rep 2010; 23.
- Prosperi JR, Choudhury N, Olopade OI, Goss KH. b-Catenin is required for the tumorigenic behavior of triple-negative breast cancer cells. PLoS ONE 2015; 10: e0117097.
- Kwon Y-J, Hurst DR, Steg AD et al. Gli1 enhances migration and invasion via up-regulation of MMP-11 and promotes metastasis in ERa negative breast cancer cell lines. Clin Exp Metastasis 2011: 28: 437–49.
- 24. Begalli F, Bennett J, Capece D et al. Unlocking the NF-κB Conundrum: Embracing Complexity to Achieve Specificity. Biomedicines 2017; 5.

- Guanizo AC, Fernando CD, Garama DJ, Gough DJ. STAT3: A multifaceted oncoprotein. Growth Factors 2018; 36: 1–14.
- Qin JJ, Yan L, Zhang J, Zhang WD. STAT3 as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer: A systematic review. J Exp Clin Cancer Res 2019: 38: 1–16.
- Li L, Ross AH. Why is PTEN an important tumor suppressor? J Cell Biochem 2007; 102: 1368–74.
- Steelman LS, Navolanic PM, Sokolosky ML et al. Suppression of PTEN function increases breast cancer chemotherapeutic drug resistance while conferring sensitivity to mTOR inhibitors. Oncogene 2008; 27: 4086–95.
- Fabrice A et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. New Eng J Med 2019; 380: 1929–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
- Schmid P, Cortes J, Robson Met al. Abstract OT2-08-02: Capivasertib and paclitaxel in first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer: A phase III trial (CAPItello-290). Cancer Res 2020; 80 (Suppl. 4). DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-OT2-08-02
- Dent R, Kim S-B, Oliveira M et al. IPATunity130: A pivotal randomized phase III trial evaluating ipatasertib (IPAT) paclitaxel (PAC) for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered advanced triple-negative (TN) or hormone receptor-positive HER2-negative (HR /HER2-) breast cancer (BC). J ClinOncol 36 (Suppl. 15). DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.TPS1117
- Gray R, Bhattacharya S, Bowden C et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009: 27 (30): 4966–72.
- Pivot X, Schneeweiss A, Verma S et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel for the first-line treatment of elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: results from AVADO. Eur J Cancer 2011; 47 (16): 2387–95.
- Robert NJ, Diéras V, Glaspy J et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011: 29 (10): 1252–60.
- O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2010; 28 (Suppl. 15): 1005.
- Gligorov J, Doval D, Bines J et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer. Lancet Oncol 2014: 15 (12): 1351–60.
- Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. Lancet Oncol 2018; 19: 40–50.
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1837–46.
- 39. Emens LA et al. ESMO 2020. Abstract LBA16.
- Luen S, Virassamy B, Savas P et al. The genomic landscape of breast cancer and its interaction with host immunity. Breast 2016; 29: 241–50.
- Schmid P, Rugo HS, Adams S et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion 130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020; 21 (1): 44–59. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8; PMID: 31786121.
- Miles DW, Gligorov J, André F et al. Primary results from IMpassion 131, a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial of first-line paclitaxel (PAC)± atezolizumab (atezo) for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Ann Oncol 2020; 31 (Suppl. 4): S1142–215.
- Drugs@FDA [database on the Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration. BLA 125514/S-14 Approval Letter. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/appletter/2017/125514Orig1s014ltr.pdf
- Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017; 357 (6349): 409–13. DOI: 10.1126/science.aan6733
- Cortes J, Cescon DW, Rugo S et al. KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2020; 38 (Suppl. 15): 1000.

- mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. Cancer Res 2006; 66 (16): 8297-308.
- 47. Engel C, Rhiem K, Hahnen E et al. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer historv. BMC Cancer 2018: 18 (265).
- 48. NCCN Clinical Practice Guidelines. Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovaria, Pancreatic. Version 1.2021 - September 8, 2020.
- 49. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med 2018; 24 (5): 628-37. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7;. PMID: 29713086; PMCID: PMC6372067.
- 50. Robson M, Ruddy KJ, Im SA et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. Eur J Cancer 2019; 120: 20-30.
- 51. Ettl J, Quek RGW, Lee KH et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: Patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. Ann Oncol 2018; 29: 1939-47.
- 52. Pantelidou C. Sonzogni O. De Oliveria Taveira M et al. PARP Inhibitor Efficacy Depends on CD8+ T-cell Recruitment via Intratumoral STING Pathway Activation in BRCA-Deficient Models of Triple-Negative Breast Cancer. Cancer Discov 2019; 9 (6): 722-37. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1218: PMID: 31015319: PMCID: PMC6548644.
- 53. Domchek S, Postel-Vinay S, Im S et al. Phase II study of olaparib (O) and durvalumab (D) (MEDIOLA): updated results in patients (pts) with germline BRCA-mutated (gBRCAm) metastatic breast cancer (MBC). Ann Oncol 2019; 30 (Suppl. 5): v475-532.
- 54. Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg LS et al. TOPACIO/Keynote-162: Niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC), a phase 2 trial. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl. 15): 1011.

- 46. Malone KE, Daling JR, Doody DR et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 55. Amiri-Kordestani L et al. FDA approval: ado-trastuzumab emtansine for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Clin Cancer Res: 2014; 20 (17): 4436-41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0012
  - Keam SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. Drugs 2020; 80 (5): 501-8. DOI: 10.1007/s40265-020-01281-4: PMID: 32144719.
  - Zhao W, Kuai X, Zhou X et al. Trop2 is a potential biomarker for the promotion of EMT in human breast cancer. Oncol Rep 2018; 40 (2): 759-66.
  - Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT et al: Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2019; 380: 741-51.
  - U.S. Food and Drug Administration: FDA grants accelerated approval to sacituzumab govitecan-hziy for metastatic triple negative breast cancer. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-sacituzumab-govitecan-hziy-metastatic-triple-negative-breast-cancer
  - Bardia A et al. ASCENT: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). ESMO Virtual Congress 2020, LBA17. Presented September 19, 2020.
  - Dent R, Antunes De Melo e Oliveira M, Isakoff SJ et al: Final results of the double-blind placebo-controlled randomized phase II LOTUS trial of first-line ipatasertib plus paclitaxel for inoperable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer 2020 ESMO Breast Cancer Virtual Meeting. Abstract 1390. Presented May 23, 2020.
  - Schmid P et al. Capivasertib Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The PAKT Trial. J Clin Oncol 2020; 38 (5): 423-33. DOI: 10.1200/JCO.19.00368
  - Lyons TG. Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer. Curr Treat Options Oncol 2019; 20 (11): 82. DOI: 10.1007/s11864-019-0682-x; PMID: 31754897.

#### Информация об авторах / Information about the authors

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID 0000-0002-0105-9376

Гордеева Ольга Олеговна – врач-онколог онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: helga.stolz@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8266-0218

Манукян Мариам Шираковна - клин. ординатор отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: manukyanmariam6@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5084-4872

Inna P. Ganshina - Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID 0000-0002-0105-9376

Olga O. Gordeeva - oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: helga.stolz@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8266-0218

Mariam Sh. Manukian - Clinical Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: manukyanmariam6@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5084-4872

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.11.2020 Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020 https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200479

Оригинальная статья

## Роль полиморфизмов генов свертывающей системы крови в развитии инфаркта миокарда у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации

А.А. Королева<sup>™1</sup>, С.С. Герасимов<sup>1</sup>, П.В. Кононец<sup>1</sup>, Л.Н. Любченко<sup>1-3</sup>

1ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия <sup>™</sup>anna.korolyova@hotmail.com

#### **Аннотация**

Цель. Оценить роль полиморфных вариантов генов свертывающей системы крови (F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1) в развитии инфаркта миокарда у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации.

Материалы и методы. В исследование включены 143 пациента с опухолями торакоабдоминальной локализации, оперированные в онкологическом отделении хирургических методов лечения №11 (торакальной онкологии) торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в 2018-2019 гг. Исследуемую группу (n=62) составили пациенты с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе или в периоперационном периоде. В контрольную группу (п=81) включены больные, у которых отсутствовали тяжелые сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, в том числе в семейном анамнезе. Молекулярно-генетическое исследование с целью определения полиморфизмов генов свертывающей системы крови провели в лаборатории клинической онкогенетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с использованием реагентов «Кардиогенетика Тромбофилия» (ООО «ДНК-Технология», Россия, РУ №ФСР 2010/08414 от 22.11.2016). Оценку статистической достоверности полученных результатов произвели по t-критерию Стьюдента.

Результаты. В исследуемой группе в 90,3% (n=56) наблюдений определялся полиморфизм -675 5G>4G гена PAI-1 (SERPINE 1, ингибитор активатора плазминогена), ассоциированный со снижением активности фибринолитической системы и увеличением риска тромбообразования. В контрольной группе данная мутация отмечена статистически значимо реже - в 67,9% (n=55) случаев (p<0,001). В группе пациентов, перенесших инфаркт миокарда, полиморфизм 807 С>Т гена ITGA2 (интегрин a2), ответственный за агрегацию тромбоцитов, выявлен в 66,1% (n=41) по сравнению с 19,8% (n=16) в контрольной группе (p<0,0001). Полиморфизм 1565 T>C гена ITGB3 (тромбоцитарный рецептор фибриногена), отвечающий за фибриногенвызванную агрегацию тромбоцитов, отмечен в 25,8% (n=16) наблюдений в группе пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и в 12,4% (n=10) случаев - в группе пациентов без сопутствующей тяжелой сердечно-сосудистой патологии (p<0,05). У 48,4% (n=30) пациентов исследуемой группы также зарегистрированы генетические нарушения со стороны гена FGB (фибриноген, миссенс-мутация -455G>A), следствием которых является развитие дисфибриногенемии, приводящей к повышенной тромбогенности крови; в контрольной группе данная мутация встречалась в 2 раза реже – 25,9% (n=21) случаев (p<0,01). Полиморфизм 1691 G>A гена F5 (коагуляционный фактор V, фактор Лейдена), считающийся одним из наиболее значимых факторов генетического риска тромбозов у европеоидов, в нашем исследовании выявлен в 4,8% (n=3) случаев в исследуемой группе, в то время как в контрольной группе данная мутация не встречалась. Полиморфизм 20210 G>A гена F2 (коагуляционный фактор II протромбин), являющийся ключевым белком каскада коагуляции, ассоциированный с повышенным уровнем протромбина в крови, среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, отмечен в 3,2% (n=2), в контрольной группе носительство этого полиморфизма не найдено ни в одном случае. Также отмечены нарушения в генах, способствующих гипокоагуляции. Среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, полиморфизм 10976 G>A гена F7 (коагуляционный фактор VII) выявлен в 17,7% (n=11) случаев, полиморфизм 103 G>T гена F13 (коагуляционный фактор XIII) - в 41,9% (n=26) наблюдений. У пациентов контрольной группы эти генетические аберрации встречались: в 18.5% (n=15) случаев — мутация в гене F7 (p>0.05) и в 45.7% (n=37) — в гене F13 (p>0.05) соответственно.

Заключение. На основании полученных результатов молекулярно-генетического исследования факторов, ассоциированных с тромбогенным риском, выявлена статистически достоверная разница в частоте встречаемости полиморфизмов генов, вовлеченных в процесс тромбообразования (полиморфизмы: -455 G>A гена FGB, 807 C>T гена ITGA2, 1565 T>C гена ITGB3, -675 5G>4G гена PAI-1) у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших инфаркт миокарда, по сравнению с больными без тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Частота встречаемости полиморфизма 1691 G>A гена F5, одного из наиболее значимых факторов генетического риска тромбоза, достигла 4,8%. Полученные данные по использованию молекулярно-генетических маркеров тромбофилии у больных со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации позволяют выделить группу пациентов с высоким риском развития периоперационного инфаркта миокарда и предпринять дополнительные меры профилактики и лечения тромботических осложнений у данной категории больных.

Ключевые слова: полиморфизм генов, тромбофилия, инфаркт миокарда, система гемостаза, молекулярно-генетические

Для цитирования: Королева А.А., Герасимов С.С., Кононец П.В., Любченко Л.Н. Роль полиморфизмов генов свертывающей системы крови в развитии инфаркта миокарда у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 66-70. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200479

#### Original Article

# Gene polymorphisms role of blood coagulation in myocardial infarction development in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization

Anna A. Korolyova<sup>™</sup>1, Sergey S. Gerasimov¹, Pavel V. Kononets¹, Liudmila N. Lyubchenko¹-³

<sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

<sup>™</sup>anna.korolyova@hotmail.com

#### **Abstract**

**Aim.** To evaluate the role of polymorphic variants of blood coagulation genes (*F2*, *F5*, *F7*, *F13*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1*) in the development of myocardial infarction in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization.

Materials and methods. The study included 143 patients with thoracoabdominal tumors operated in the oncological Department of surgical methods of treatment No.11 (thoracic Oncology) of the thoracoabdominal Department of the Blokhin National Medical Research Center of Oncology in 2018–2019. The study group (n=62) consisted of patients with a history of myocardial infarction or in the perioperative period. The control group (n=81) included patients who did not have severe concomitant cardiovascular diseases, including a family history. Molecular genetic study to determine the gene polymorphisms of blood coagulation were performed in the laboratory of clinical oncogenetic of the Blokhin National Medical Research Center of Oncology with use of reagents "Cardiogenetic Thrombophilia" (LLC "DNA-Technology", Russia, RU No. FSR 2010/08414 from 22.11.2016).

Results. In the study group, 90.3% (n=56) of cases showed polymorphism -675 5G>4G of the PAI-1 gene (SERPINE1, a plasminogen activator inhibitor) associated with a decrease in the activity of the fibrinolytic system and an increased risk of thrombosis. In the control group, this mutation was observed significantly less frequently - in 67.9% (n=55) of cases (p<0.001). In the group of patients with myocardial infarction, polymorphism 807 C>T of the ITGA2 (integrin a2) gene responsible for platelet aggregation was detected in 66.1% (n=41) compared to 19.8% (n=16) in the control group (p<0.0001). Polymorphism 1565 T>C of the ITGB3 gene (platelet-derived fibrinogen receptor) responsible for fibrinogen-induced platelet aggregation was observed in 25.8% (n=16) of cases in the group of patients with myocardial infarction and in 12.4% (n=10) of cases in the group of patients without concomitant severe cardiovascular pathology (p<0.05). In 48.4% (n=30) of patients of the study group, genetic disorders of the FGB gene (fibrinogen, missense mutation -455G>A) were also registered, which resulted in the development of dysfibrinogenemia, leading to increased blood thrombogenicity; in the control group, this mutation was 2 times less common – 25.9% (n=21) of cases (p<0.01). Polymorphism 1691 G>A of the F5 gene (coagulation factor V, Leiden factor), which is considered one of the most significant genetic risk factors for thrombosis in Caucasians, was detected in 4.8% (n=3) of cases in the study group, while this mutation was not found in the control group. Polymorphism 20210 G>A of the F2 gene (coagulation factor II prothrombin), which is a key protein of the coagulation cascade associated with increased blood levels of prothrombin, was observed in 3.2% (n=2) of patients after myocardial infarction; in the control group, the carrier of this polymorphism was not found in any case. Disorders in the genes that promote hypocoagulation were also noted. Among patients who had a myocardial infarction, polymorphism 10976 G>A of the F7 gene (coagulation factor VII) was detected in 17.7% (n=11) of cases, polymorphism 103 G>T of the F13 gene (coagulation factor XIII) – in 41.9% (n=26) of cases. In patients of the control group, these genetic aberrations were found: in 18.5% (n=15) of cases – a mutation in the F7 gene (p>0.05) and in 45.7% (n=37) – in the F13 gene (p>0.05), respectively.

**Conclusion.** Based on the results of a molecular genetic study of factors associated with thrombogenic risk, a statistically significant difference in the frequency of occurrence of polymorphisms of genes involved in the process of thrombosis (polymorphisms: -455 G>A of the *FGB* gene, 807 C>T of the *ITGA2* gene, 1565 T>C of the *ITGB3* gene, -675 5G>4G of the *PAI-1* gene) in patients who had a myocardial infarction, compared with patients without severe concomitant cardiovascular diseases. The frequency of 1691 G>A polymorphism of the *F5* gene, one of the most significant genetic risk factors for thrombosis, reached 4.8%. The obtained data on the use of molecular genetic markers of thrombophilia in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization allow us to identify a group of patients with a high risk of developing perioperative myocardial infarction and take additional measures for the prevention and treatment of thrombotic complications.

**Key words:** gene polymorphism, thrombophilia, myocardial infarction, hemostasis system, molecular genetic markers.

For citation: Korolyova A.A., Gerasimov S.S., Kononets P.V., Lyubchenko L.N. Gene polymorphisms role of blood coagulation in myocardial infarction development in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 66–70. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200479

#### Введение

Острый инфаркт миокарда занимает одно из первых мест среди причин периоперационной летальности у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации. В настоящее время не решен вопрос о роли молекулярно-генетических факторов сердечно-сосудистого риска, которые должны быть учтены при прогнозировании подобных осложнений. Однако болезни сердца и сосудов относят к мультифакториальным заболеваниям, и одним из эндогенных факторов служит наследственная предрасположенность. В формировании подобной предрасположенности участвуют десятки генов [1-3].

В подавляющем большинстве случаев причиной инфаркта миокарда являются артериальные тромбозы. В настоящее время ключевое место в патогенезе тромбообразования отводится феномену «тромбофилии». Под этим термином подразумевают нарушения гемостаза и гемореологии, которые характеризуются повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов, в том числе и артерий разного калибра с последующей ишемией органов. Тромбофилия может носить как первичный (генетически обусловленный), так и вторичный (приобретенный) характер, что в свою очередь ведет к принципиальным различиям в патогенезе нарушений гемостаза и требует применения разных методов профилактики и лечения.

Однако до сих пор не дана оценка степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе острого инфаркта миокарда, у оперированных онкологических больных с учетом генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям.

#### Материалы и методы

В исследование включены 143 пациента, оперированные в онкологическом отделении хирургических методов лечения №11 (торакальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в 2018-2019 гг.

Исследуемую группу составили 62 пациента (мужчины – 57, женщины – 5): 23 человека с диагнозом – рак желудка, 28 – рак легкого, 11 – рак пищевода. Средний возраст в исследуемой группе – 67,7 года (от 53 до 89 лет). У 60 (96,8%) пациентов инфаркт миокарда зафиксирован в анамнезе (у 9 из них инфаркт повторно развился в течение 1 мес от начала предыдущего), в раннем послеоперационном периоде инфаркт диагностирован у 2 (3,2%) больных. Контрольная группа представлена 81 пациентом (мужчины - 64, женщины - 17) без тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в том числе в периоперационном периоде и семейном анамнезе: 35 человек с диагнозом – рак желудка, 34 – рак легкого, 12 – рак пищевода. Средний возраст в данной подгруппе составил 67,5 года.

Молекулярно-генетическое иссследование с целью определения мутаций в генах, ответственных за риск развития тромбофилии: ген F2 – коагуляционный фактор II протромбин (полиморфизм 20210 G>A), ген F5 - коагуляционный фактор V, фактор Лейдена (полиморфизм 1691 G>A), ген F7 – коагуляционный фактор VII (полиморфизм 10976 G>A), ген F13 – коагуляционный фактор XIII (полиморфизм 103 G>T), ген FGB - фибриноген (полиморфизм -455 G >A), ген ITGA2 – интегрин  $\alpha 2$  (полиморфизм 807 С>Т), ген ITGB3 - тромбоцитарный рецептор фибриногена (полиморфизм 1565 T>C), ген PAI-1 (SERPINE 1) - ингибитор активатора плазминогена (полиморфизм – 675 5G>4G), – выполнили в лаборатории клинической онкогенетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Для определения генетических полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени использовались реагенты «Кардиогенетика Тромбофилия» (ООО «ДНК-Технология», Россия, РУ №ФСР 2010/08414 от 22.11.2016). В исследовании использована цельная периферическая венозная кровь. Оценка статистической достоверности различий полученных результатов произведена по t-критерию Стьюдента.

#### Результаты

В исследовании наиболее часто отмечались нарушения, связанные с полиморфизмом -675 5G>4G в гене PAI-1 (SERPINE 1, ингибитор активатора плазминогена), ответственного за снижение активности фибринолитической системы и увеличение риска тромбообразования: в 90,3% (n=56) и в 67,9% (n=55) в исследуемой и контрольной группах соответственно (р<0,001). Среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в гомозиготной форме (4G/4G) данная мутация встретилась в 35,5% (n=22), тогда как в контрольной группе – в 19,8% (n=16; *p*<0,05).

Полиморфизм 807 C>T гена ITGA2, ассоциированного с агрегацией тромбоцитов, отмечен у 66,1% (n=41) пациентов в исследуемой группе, что значительно превышает этот показатель в контрольной группе 19,8% (n=16; p<0,0001). Гомозиготная форма мутации встречалась в группе пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией почти в 4 раза чаще, чем в контрольной группе: 24,2% (n=15) и 6,2% (n=5) соответственно (p < 0.01).

Нарушения в гене ITGB3 (полиморфизм 1565 T>C), кодирующем тромбоцитарный рецептор фибриногена и ассоциированным с фибриногенвызванной агрегацией тромбоцитов, зарегистрированы у 16 пациентов в исследуемой группе, что составило 25,8%; в контрольной группе – в 12,4% (n=10) случаев (p<0,05). И в той, и в другой группе данная мутация отмечена только в гетерозиготной форме.

У 30 (48,4%) пациентов исследуемой группы выявлена мутация гена фибриногена FGB (полиморфизм -455 G>A), индуцирующая развитие дисфибриногенемии, следствием чего является повышенная тромбогенность крови, что в свою очередь обусловливает развитие артериальных тромбозов, тогда как у пациентов без сердечно-сосудистой патологии этот вид генетических нарушений встречался в 2 раза реже (p<0,01). Гомозиготное носительство мутации в исследуемой группе выявили у 6 (9,7%) пациентов, в то же время в контрольной группе гомозиготная форма не встречалась.

Полиморфизм 1691 G>A гена F5 (коагуляционный фактор V, фактор Лейдена), один из наиболее значимых факторов генетического риска повышенной тромбогенности, в нашем исследовании в исследуемой группе встретился в 3 случаях, что составило 4,8%, и только в гетерозиготной форме. В контрольной группе данная мутация не встречалась.

Среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, полиморфизм 20210 G>A гена F2 (коагуляционный фактор II протромбин), являющийся ключевым белком каскада коагуляции и ассоциированный с повышенным уровнем протромбина в крови, отмечен в 3,2% (n=2), в то время как в контрольной группе носительство данной мутации не выявили ни в одном случае.

Кроме того, в нашем исследовании мы предприняли попытку оценить частоты полиморфных вариантов генов, ответственных за гипокоагуляцию (F7, F13). Достоверная разница в группе больных с сердечно-сосудистыми осложнениями и в контрольной группе пациентов не получена (р>0,05).

У всех пациентов исследуемой группы определялись сочетания 3-5 полиморфных вариантов, связанных с риском тромбофилии.

Результаты исследования представлены в таблице.

#### Обсуждение

По результатам нашего исследования у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших острый инфаркт миокарда, наиболее часто определялся полиморфизм -675 5G>4G гена PAI-1 (в 90,3% наблюдений), что соответствует литературным данным [1]. Следствием данной мутации является повышение уровня ингибитора активатора плазминогена, что в свою очередь приводит к снижению активности фибринолитической системы, а риск тромбообразования увеличивается в 2 раза [2]. Кроме того, РАІ-1 считается основным фактором, определяющим устойчивость к тромболизису [3]. В контрольной группе данный полиморфизм отмечен в 67,9% случаев (*p*<0,001). Интересна разница в частоте встречаемости гомозиготной формы (генотип 4G/4G) в исслеЧастота генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском тромбофилии, у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации в исследуемой и контрольной группах [n (%)]
Frequency of genetic polymorphisms associated with the risk of thrombophilia in patients with thoracoabdominal tumors in the study and control groups [n (%)]

F2	F5	F7	F13	FGB	ITGA2	ITGB3	PAI-1
Частота гомозиготного*носительства мутации							
_	_	1 (1,6)	3 (4,8)	6 (9,7)	15 (24,2)	_	22 (35,5)
_	_	1 (1,2)	3 (3,7)	_	5 (6,2)	_	16 (19,8)
Частота гетерозиготного носительства мутации							
2 (3,2)	3 (4,8)	10 (16,1)	23 (37,1)	24 (38,7)	26 (41,9)	16 (25,8)	34 (54,8)
-	-	14 (17,3)	34 (42,0)	21 (25,9)	11 (13,6)	10 (12,4)	39 (48,2)
Общая частота генетических полиморфизмов							
2 (3,2)	3 (4,8)	11 (17,7)	26 (41,9)	30 (48,4)	41 (66,1)	16 (25,8)	56 (90,3)
-	-	15 (18,5)	37 (45,7)	21 (25,9)	16 (19,8)	10 (12,4)	55 (67,9)
	- - 2 (3,2)	Частота го   Частота ге  2 (3,2) 3 (4,8)   Общая частота ге	Частота гомозиготного в       -     -     1 (1,6)       -     -     1 (1,2)       Частота гетерозиготного в       2 (3,2)     3 (4,8)     10 (16,1)       -     -     14 (17,3)       Общая частота генетич       2 (3,2)     3 (4,8)     11 (17,7)	Частота гомозиготного* носительства           -         -         1 (1,6)         3 (4,8)           -         -         1 (1,2)         3 (3,7)           Частота гетерозиготного носительств           2 (3,2)         3 (4,8)         10 (16,1)         23 (37,1)           -         -         14 (17,3)         34 (42,0)           Общая частота генетических полимо           2 (3,2)         3 (4,8)         11 (17,7)         26 (41,9)	Частота гомозиготного* носительства мутации           -         -         1 (1,6)         3 (4,8)         6 (9,7)           -         -         1 (1,2)         3 (3,7)         -           Частота гетерозиготного носительства мутации           2 (3,2)         3 (4,8)         10 (16,1)         23 (37,1)         24 (38,7)           -         -         14 (17,3)         34 (42,0)         21 (25,9)           Общая частота генетических полиморфизмов           2 (3,2)         3 (4,8)         11 (17,7)         26 (41,9)         30 (48,4)	Частота гомозиготного* носительства мутации           -         -         1 (1,6)         3 (4,8)         6 (9,7)         15 (24,2)           -         -         1 (1,2)         3 (3,7)         -         5 (6,2)           Частота гетерозиготного носительства мутации           2 (3,2)         3 (4,8)         10 (16,1)         23 (37,1)         24 (38,7)         26 (41,9)           -         -         14 (17,3)         34 (42,0)         21 (25,9)         11 (13,6)           Общая частота генетических полиморфизмов           2 (3,2)         3 (4,8)         11 (17,7)         26 (41,9)         30 (48,4)         41 (66,1)	Частота гомозиготного* носительства мутации         -       -       1 (1,6)       3 (4,8)       6 (9,7)       15 (24,2)       -         -       -       1 (1,2)       3 (3,7)       -       5 (6,2)       -         Частота гетерозиготного носительства мутации         2 (3,2)       3 (4,8)       10 (16,1)       23 (37,1)       24 (38,7)       26 (41,9)       16 (25,8)         -       -       14 (17,3)       34 (42,0)       21 (25,9)       11 (13,6)       10 (12,4)         Общая частота генетических полиморфизмов         2 (3,2)       3 (4,8)       11 (17,7)       26 (41,9)       30 (48,4)       41 (66,1)       16 (25,8)

<sup>\*</sup>Гомозиготная форма мутации в генах F2, F5, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1 ассоциирована с более высоким тромбогенным потенциалом в отличие от гетерозиготной формы.

дуемой и контрольной группах: 35,5 и 19,8% случаев соответственно (*p*<0,05). Генотип 4G/4G считается независимым фактором риска развития инфаркта миокарда [3], что подтверждено в нашем исследовании.

Полиморфный вариант -455 G > A гена *FGB* в исследуемой группе выявлен в 48,4% случаев. У этих пациентов имелась склонность к гиперфибриногенемии. Показано, что повышение уровня фибриногена в плазме на 1 г/л способствует более чем двукратному увеличению риска ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта [4], а аллель FGB -455A действует как независимый фактор риска острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда [5]. Почти в 2 раза реже в 25,9% – полиморфизм -455 G>A отмечался среди пациентов, в анамнезе которых не отмечена тяжелая сопутствующая сердечно-сосудистая патология (p<0,01). Некоторые авторы указывают на большую встречаемость А-аллеля гена FGB среди больных с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, причем у гомозигот по А-аллелю поражение крупных сосудов наблюдается чаще, чем у гетерозигот [6]. В нашем исследовании показано десятикратное увеличение риска развития тромботических осложнений у гомозиготных носителей mt FGB (p<0,01).

Достаточно часто среди пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе встречались нарушения в генах, ответственных за агрегацию тромбоцитов: mt *ITGA2* – в 66,1% (n=41), mt *ITGB3* – в 25,8% (n=16). В этих случаях отмечается вероятность повышения скорости адгезии и агрегации тромбоцитов, что приводит к усиленному тромбообразованию. Кроме этого, полиморфизм гена *ITGB3* связан с изменениями структуры атеросклеротических бляшек и повышенным риском инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST*. Данная генетическая аберрация способствует также тромбозу коронарного стента и рестенозу [7]. В контрольной группе нарушения в указанных генах отмечались значительно реже: в 19,8% (ген *ITGA2*; *p*<0,0001) и в 12,4% (ген *ITGB3*; *p*<0,05).

Ряд авторов указывают на значительный вклад в тромбогенный потенциал крови полиморфизмов генов F5, F2 [8]. Лейденская мутация F5 и однонуклеотидный полиморфизм F2 20210GA — доказанные факторы риска не только венозной тромбоэмболии, но и артериального тромбоза [9, 10]. В европейской популяции Лейденская мутация фактора FV свертывания крови — наиболее частая генетическая причина тромбофилии и встречается в 4–6% случаев [11], а у пациентов, перенесших тромбоэмболию легочной артерии и/или тромбоз глубоких вен, — в 20–40% случаев [12]. В нашем исследовании полиморфизм 1691 G>A гена F5 (фактор Лейдена) среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, выявлен в 4,8%. Встречаемость полиморфизма 20210 G>A гена F2, ассоциированного с избыточной продукцией II фактора свертыва-

ния, среди здоровых людей европеоидной расы составляет 3%, а при возникновении тромбоза -5-18% [12, 13]. Среди пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших инфаркт миокарда, данная генетическая аберрация отмечена у 2 (3,2%) пациентов. В контрольной группе мутации генов F2, F5 не встречались (p>0,05).

Полиморфизм 10976 G>A гена F7 и полиморфизм 103 G>T гена F13 способствуют гипокоагуляции и кровотечениям. В нашем исследовании разница в частоте встречаемости данных мутаций в исследуемой и контрольной группах незначительная (p>0,05).

В 100% случаев среди пациентов исследуемой группы отмечен синергизм факторов тромбоза (носительство нескольких мутантных аллелей генов системы гемостаза), тогда как в контрольной группе данный показатель в 2 раза меньше. По данным мировой литературы, риск тромботического осложнения у пациента с ИБС значительно возрастает при наличии в его генотипе нескольких однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбообразованием. Комбинированный эффект данных генетических детерминант может быть основой для дифференциации групп пациентов с высоким и низким риском развития инфаркта на фоне ИБС [14].

#### Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов молекулярно-генетического исследования факторов, ассоциированных с высоким тромбогенным риском, выявлена статистически достоверная разница в частоте встречаемости полиморфизмов генов, вовлеченных в процесс тромбообразования (полиморфизмы: -455 G>A гена FGB, 807 С>Т гена ITGA2, 1565 T>C гена *ITGB3*, -675 5G>4G гена *PAI-1*) у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших инфаркт миокарда, по сравнению с больными без тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Частота встречаемости полиморфизма 1691 G>A гена F5, одного из наиболее значимых генетических факторов риска тромбоза, достигла 4,8%. Полученные данные по использованию молекулярно-генетических маркеров тромбофилии у больных со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации позволяют выделить группу пациентов с высоким риском развития периоперационного инфаркта миокарда и предпринять дополнительные меры профилактики и лечения тромботических осложнений у данной категории пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

<sup>\*</sup>The homozygous form of mutation in the F2, F5, FGB, ITGA2, ITGB3, and PAI-1 genes is associated with a higher thrombogenic potential in contrast to the heterozygous form.

#### Литература/References

- Parpugga TK et al. The effect of PAI-1 4G/5G polymorphism and clinical factors on coronary artery occlusion in myocardial infarction. Dis. markers. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529953//
- Balta G, Altay C, Gurgey A. PAl-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in 9. vessels of internal organs. Am J Hematol 2002; 71 (2): 89–93.
- Onalan O et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G4G genotype is associated with myocardial infarction but not with stable coronary artery disease. J Thromb Thrombolysis 2008; 26 (3): 211–7.
- Danesh J et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA 2005; 294 (14): 1799–809.
- Martiskainen M. et al. Beta-fibrinogen gene promoter A-455 allele associated with poor longterm survival among 55–71 years old Caucasian women in Finnish stroke cohort. BMC neurol 2014. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4131463
- Scarabin PY, Arveiler D, Amouyel P et al. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. Atherosclerosis 2003: 166: 103–9.
- Kucharska-Newton AM et al. Association of the platelet GPIlb/Illa polymorphism with atherosclerotic plaquemorphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Atherosclerosis 2011; 216 (1): 151–6.

- Jusic-Karic A, Terzic R, Jerkic Z et al. Frequency and association of 1691 (G>A) FVL, 20210 (G>A) PT and 677 (C>T) MTHFR with deep vein thrombosis in the population of Bosnia and Herzegovina. Balkan J Med Genet 2016; 19 (1): 43–50.
- Mannucci PM et al. The association of factor V Leiden with myocardial infarction is replicated in 1880 patients with premature disease. J Thromb Haem 2010; 8 (10): 2116–21.
- Zdravkovic S et al. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. J Intern Med 2002; 252 (3): 247–54.
- Strandberg K, Stenflo J, Nilsson C, Svensson PJ. APC-PCI complex concentration is higher in patients with previous venous thromboembolism with Factor V Leiden. J Thromb Haemost 2005; 3 (11): 2578–80. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01617.x
- Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, Hathaway K. Laboratory markers in the diagnosis of venus thromboembolism. Circulation 2004; 109 (12 Suppl. 1): 14–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000122869.59485.36
- Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venus thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. Circulation 2010; 121 (17): 1896–903. DOI: 10.1161/CIR-CALATIONAHA.109.921460
- Martinelli N et al. Combined effect of hemostatic gene polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients with advanced coronary atherosclerosis. PLoS one 2008; 3 (2): e1523.

#### Информация об авторах / Information about the authors

Королева Анна Анатольевна — аспирант онкологического отд-ния хирургических методов лечения №11 (торакальной онкологии) торакоабдоминального отд. НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: anna.korolyova@hotmail.com

Герасимов Сергей Семенович – д-р мед наук, ст. науч. сотр. онкологического отд-ния хирургических методов лечения №11 (торакальной онкологии) торакоабдоминального отд. НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: s\_gerasimov@list.ru; ORCID: 0000-0002-0833-6452

Кононец Павел Вячеславович – канд. мед наук, дир. НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, зам. дир. по научной и лечебной работе, и. о. зав. онкологическим отд-нием хирургических методов лечения №11 (торакальной онкологии) торакоабдоминального отд. НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Блохина»

Любченко Людмила Николаевна — д-р мед наук, доц. каф. онкологии института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. отд. молекулярной генетики и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ радиологии», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: clingen@mail.ru; SPIN-код: 9589-9057; Author ID: 140311

Anna A. Korolyova – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: anna.korolyova@hotmail.com

Sergey S. Gerasimov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: s\_gerasimov@list.ru; ORCID: 0000-0002-0833-6452

Pavel V. Kononets – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Liudmila N. Lyubchenko – D. Sci (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), National Medical Research Radiological Centre, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: clingen@mail.ru; SPIN code: 9589-9057; Author ID: 140311

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.03.2020 Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020 https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200256

Оригинальная статья

## Хирургическое лечение метастатического поражения костей таза

А.В. Бухаров¹, В.А. Державин¹, Д.А. Ерин<sup>№1</sup>, А.В. Ядрина¹, М.Д. Алиев²

1 Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия <sup>™</sup>ErinDmAl@yandex.ru

#### Аннотация

Метастатическое поражение костей – одна из важных проблем современной онкоортопедии. Благодаря усовершенствованию методик системного лекарственного лечения злокачественных опухолей общая продолжительность жизни пациентов с генерализованным онкологическим заболеванием, в том числе с метастазами в кости, может составлять до 12-18 мес и более. Метастазы, локализующиеся в том числе в костях таза, снижают качество жизни пациентов, не только вызывая болевой синдром (БС), но и существенно ограничивая пациентов в передвижении, зачастую приводя к инвалидизации. Возможности хирургической коррекции современной онкоортопедии позволяют предотвратить патологические переломы, уменьшить БС и, как следствие, стабилизировать или улучшить функциональный статус больных.

Цель. Оценить результаты лечения пациентов с метастазами различных солидных опухолей в кости таза.

Материалы и методы. Представлен анализ лечения 67 пациентов, которым выполнялись различные виды хирургических вмешательств по поводу метастатического поражения тазового кольца. Средний возраст больных составил 55,5 года (от 23 до 75 лет). У 51 (76,12%) пациента с множественными метастазами выполнены паллиативные малоинвазивные хирургические вмешательства. Радикальные хирургические вмешательства выполнены 16 (23,88%) больным с солитарным поражением.

Результаты. При радикальных хирургических вмешательствах среднее значение кровопотери составило 1969 мл (от 150 до 4000 мл). Края резекции при всех вмешательствах отрицательные (R0). У 6 пациентов выявлено прогрессирование заболевания после лечения. После малоинвазивного паллиативного хирургического вмешательства отмечено, что у 46 (90%) больных имеется значительное уменьшение БС, вплоть до полного исчезновения, что позволило 42 (82%) пациентам снизить прием анальгетических препаратов или полностью от них отказаться.

Заключение. При солитарном метастатическом поражении костей таза необходимо выполнять радикальное хирургическое вмешательство для достижения максимальных онкологических и функциональных результатов. У пациентов с множественными метастазами с целью уменьшения БС и улучшения качества жизни рационально выполнять малоинвазивные хирургические вмешательства, это позволит в кратчайшие сроки начать системное лекарственное лечение.

Ключевые слова: хирургическое лечение, метастазы в кости таза, онкологическая ортопедия.

Для цитирования: Бухаров А.В., Державин В.А., Ерин Д.А. и др. Хирургическое лечение метастатического поражения костей таза. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 72-76. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200256

#### Original Article

## Surgical treatment for pelvic bone metastases

Artem V. Buharov¹, Vitali A. Derzhavin¹, Dmitrii A. Erin<sup>1</sup>, Anna V. Yadrina¹, Mamed D. Aliev²

<sup>1</sup>Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia; <sup>2</sup>National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

□ ErinDmAl@yandex.ru

#### **Abstract**

Bone metastases are one of the important problems of modern orthopedic oncology. Because of the improvement of the methods of systemic drug treatment of malignant tumors, the overall duration of life expectancy of patients with generalized cancer, including bone metastases, can be up to 12-18 months and more. Metastases, including pelvic bone metastases, reduce the quality of life of patients, not only causing pain syndrome (PS), but also significantly placing restrictions on patients' movement, often leading to disability. The possibilities of surgical correction of modern oncoortopedia can prevent pathological fractures, reduce PS and, as a result, stabilize or improve the functional status of patients.

The aim is to evaluate the results of treatment of patients with metastases of various solid tumors in pelvic bone.

Materials and methods. The analysis of the treatment of 67 patients who underwent various types of surgery for pelvic ring metastases. The average age of patients was 55.5 years (from 23 to 75 years). 51 (76.12%) patients with multiple metastases underwent minimally invasive palliative surgery. Radical surgery was performed in16 (23.88%) patients with solitary mass.

Results. The average blood loss during radical surgery was 1969 ml (from 150 to 4000 ml). The edges of resection during all surgeries are negative (R0). Six patients showed progression after the treatment of the disease. It was noted that 46 (90%) patients had a significant reduction in PS, up to complete disappearance, that allowed 42 (82%) patients to reduce the intake of analgesic drugs or completely abandon them, after minimally invasive palliative surgery.

Conclusion. In case of solitary pelvic bone metastases is necessary to perform radical surgery to achieve maximum oncological and functional results. In patients with multiple metastases in order to reduce PS and improve the quality of life rationally should be performed minimally invasive surgery, this will allow to start systemic drug treatment as soon as possible.

Key words: surgical treatment, pelvic bone metastases, orthopedic oncology.

For citation: Buharov A.V., Derzhavin V.A., Erin D.A. et al. Surgical treatment for pelvic bone metastases. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 72-76. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200256

#### Введение

Скелет является третьей по частоте метастатического поражения (МП) локализацией после легких и печени при различных типах злокачественных опухолей, поэтому метастазы в кости встречаются в 2–4 раза чаще, чем первичные опухоли костной ткани. По данным различных авторов, метастазы в кости встречаются у 45–70% больных раком молочной и предстательной желез и у 30–45% больных раком почки и раком щитовидной железы [1]. При этом наиболее часто метастазы поражают позвоночный столб и кости таза [2, 3].

Основными осложнениями МП скелета являются: выраженный болевой синдром (БС), патологический перелом кости или угроза его возникновения, которые значимо снижают качество жизни больного, а в определенных случаях могут приводить к инвалидизации [4, 5].

Благодаря усовершенствованию методик системного лекарственного лечения злокачественных опухолей общая продолжительность жизни пациентов с генерализованным онкологическим заболеванием, в том числе МП костей, может составлять до 12–18 мес и более [6]. В связи с этим одной из основных задач современной онкоортопедии в контексте МП костей являются лечебные хирургические вмешательства при солитарных метастазах, а также паллиативное пособие больным с множественным поражением костей с целью обеспечения удовлетворительного качества жизни [7, 8].

Следует учитывать, что кости таза представляют собой важную статико-динамическую структуру скелета, выполняющую защитную, опорную, а также кроветворную функции. В зоне наибольшей нагрузки кости таза, срастаясь между собой, формируют вертлужную впадину, которая совместно с головкой бедренной кости формирует тазобедренный сустав [9].

МП костей таза значительно снижает качество жизни, не только вызывая БС, но и существенно ограничивая пациентов в передвижении, зачастую приводя к инвалидизации. Существующие в настоящее время хирургические методики позволяют предотвратить патологические переломы, уменьшить БС, улучшить качество жизни. Также альтернативным способом лечения данной группы пациентов может

быть лучевая терапия, обеспечивающая значительное уменьшение БС [10, 11].

Мы представляем наш опыт хирургического лечения метастазов в кости таза.

**Цель исследования** — оценить онкологические результаты у пациентов с солитарным поражением костей таза, а также оценить качество жизни пациентов, которым проведены паллиативные хирургические вмешательства.

#### Материалы и методы

Мы провели комплексный ретроспективный анализ клинических данных 67 пациентов с метастатическим поражением костей таза, которым с 2006 по 2019 г. проводилось лечение в отделении онкологической ортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале «НМИЦ радиологии». Пациентам выполнялись различные виды хирургических вмешательств. Из них мужчин – 28 (41,79%), женщин – 39 (58,21%). Средний возраст больных составил 55,5 года (от 23 до 75 лет).

Всем пациентам для выбора адекватного метода лечения проводилось полное комплексное обследование, включающее в себя компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, остеосцинтиграфию, ультразвуковое исследование области поражения, региональных лимфатических узлов и органов брюшной полости, КТ и/или магнитно-резонансную томографию костей таза.

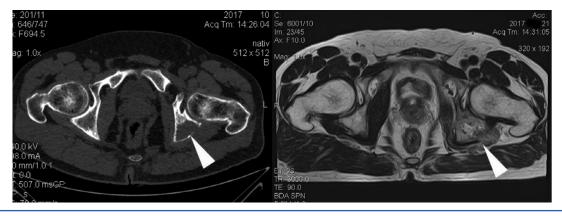
У 51 пациента с множественными метастазами выполнены малоинвазивные хирургические вмешательства с паллиативной целью (радиочастотная термоаблация – РЧТА и/или остеопластика). У 30 (58,8%) пациентов, которым проводилось хирургическое вмешательство с паллиативной целью, выявлены метастазы висцеральной локализации (легкие, печень, внерегиональные лимфатические узлы). Всем пациентам этой группы также проводилось системное лечение, направленное на основное заболевание.

Радикальные хирургические вмешательства, направленные на удаление метастатической опухоли, выполнены 16 больным, у которых выявлены солитарные метастазы (табл. 1). Данной группе пациентов проводилась полихимиотерапия.

Таблица 1. Варианты хирургических вмешательств Table 1. The variants of surgery					
Варианты хирургических вмешательств			n	%	
	Удаление опухоли с замещением дефекта	С пластическим компонентом	6	9	
Радикальные		С использованием металлоконструкций	4	6	
органосохраняющие		Модульное эндопротезирование	1	1,5	
	Удаление опухоли без замещения дефекта		5	7,5	
Полеможити на	РЧТА		13	19,4	
Паллиативные	Остеопластика		38	56,6	

Рис. 1. КТ костей таза и магнитно-резонансная томография костей таза пациента с метастатическим поражением параацетабулярной области до проведения хирургического лечения.

Fig. 1. CT of pelvic bones and a pelvis magnetic resonance imaging scan of the patient with para-acetabular part metastases before the surgical treatment.



Из 16 пациентов, которым выполнены радикальные резекции, у 11 использован реконструктивно-пластический компонент операции. В качестве пластического компонента выполнялось перемещение мышечного лоскута на сосудистой ножке для замещения дефекта тканей у 4 больных, композитные сетки использовались у 2 пациентов. Во время реализации реконструктивного этапа также применялись различные варианты металлоостеосинтеза. Одному пациенту, которому выполнялась параацетабулярная резекция с целью восстановления целостности тазового кольца и достижения хороших функциональных результатов, проведено эндопротезирование модульным эндопротезом на основе конической ножки (рис. 1, 2).

Резекция крестцово-подвздошного сочленения по поводу МП костей таза выполнена 4 (6%) больным. При этом с целью фиксации тазового кольца производился винтовой металлоостеосинтез (крестец и тело подвздошной кости; см. рис. 2).

Остеопластика выполнена 38 пациентам и заключалась во введении полиметилметакрилата (костного цемента) в очаг деструкции костной ткани под контролем КТ с целью снижения БС и/или профилактики патологического перелома. Средний объем введенного костного цемента составил 6 мл (от 4 до 10 мл); рис. 3.

РЧТА выполнена 13 больным при наличии экстраоссального мягкотканого компонента в пораженном костном сегменте с деструкцией кортикального слоя, который не позволял добиться обезболивающего эффекта только введением костного цемента в очаг поражения. Операция выполнялась под контролем КТ, при этом в центр опухолевого очага вводили радиочастотный электрод с проведением локальной гипертермии данного очага свыше 70°C в

Рис. 2. Рентгенография костей таза в прямой проекции после выполнения параацетабулярной резекции с эндопротезированием модульным эндопротезом на основе конической ножки.

Fig. 2. X-ray of pelvic bones in direct projection after para-acetabular resection with endoprosthesis replacement using modular endoprosthesis based on conical leg.



течение 8-12 мин. Далее, если литическая деструкция располагалась в крыше вертлужной впадины, дополнительно вводился костный цемент.

В зависимости от морфологической принадлежности источника МП у 28 пациентов диагностирован рак молочной железы, у 13 пациентов – рак почки, у 7 – рак предстательной железы, у 6 – рак мочевого пузыря, у 5 – рак легкого; рак пищевода выявлен у 2 пациентов, и по 1 пациенту – с плоскоклеточным раком, остеосаркомой, фибросаркомой и ангиолейомиосаркомой.

После окончания лечения пациентам проводилось комплексное обследование каждые 3 мес в течение последующих 3 лет после окончания лечения, далее через каждые 6 мес сроком до 5 лет, после 5 лет – ежегодно. Функциональный результат оценивали по шкале Международного общества по лечению опухолей опорно-двигательного аппарата MSTS [12]. Анализ общей 5-летней выживаемости осуществляли по методу Каплана-Мейера [13].

#### Результаты

Пациенты, которым проводилось радикальное хирургическое вмешательство, в соответствии с источником МП распределились следующим образом: 8 пациентов имели рак почки, 2 пациента – рак предстательной железы, по 1 пациенту имели фибросаркому мягких тканей, остеосаркому, рак околоушной слюнной железы, рак молочной железы.

При хирургических вмешательствах, направленных на удаление опухоли, кровопотеря составила от 150 до 4000 мл (средняя – 1969 мл), продолжительность операции – от 120 до 440 мин (в среднем – 232 мин). Размеры опухоли составляли от 10 до 603 см<sup>3</sup> (в среднем 158 см<sup>3</sup>). Распространение метастатического очага в соответствии с классификацией по W. Enneking и соавт. приведена в табл. 2 [12].

Края резекции при всех хирургических вмешательствах данной группы – без опухолевого роста. Функциональный результат через 6 мес после операции отличный у 9 (56,25%) пациентов, хороший – у 6 (37,5%). Удовлетворительный функциональный результат у 1 (6,25%) пациента. Осложнения отмечены у 2 (12,5%) пациентов. У 1 пациента наблюдалась раневая инфекция, которая потребовала хирургической коррекции. У другого пациента отмечен воспалительный процесс, который потребовал удаления металлоконструкции.

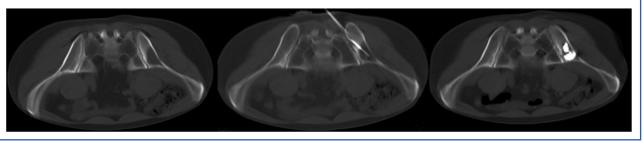
Из 16 пациентов, которым выполнены радикальные резекции, у 6 после операции выявлено прогрессирование заболевания: у 2 диагностирован рецидив опухоли в зоне операции, у 5 пациентов выявлены отдаленные метастазы: у 4 (80%) – в легких, у 1 (20%) – в костях. Заболевание прогрессировало в периоде от 10 до 30 мес после операции (в среднем 15,3 мес). Период наблюдения пациентов составляет от 16 до 80 мес (в среднем 26,5 мес). У 10 больных отсутствуют признаки прогрессирования заболевания.

Таблица 2. Распространение метастатического очага в соответствии с классификацией по W. Enneking и соавт. Table 2. The spread of the metastatic mass according to the classification of W. Enneking and co-authors

I	II	IV	I, IV	II–III
4	2	1	5	4

Рис. 3. КТ костей таза до проведенного лечения, во время РЧТА и после выполненной остеопластики. Литический компонент метастатической опухоли практически полностью заполнен костным цементом.

Fig. 3. CT of pelvic bones before the treatment, during RFA and after the osteoplasty. The litic component of the metastatic tumor is almost completely filled with bone cement.



Для стандартизации клинической картины у разных групп больных мы применяли шкалы, позволявшие достаточно полно и точно характеризовать динамику общего состояния пациента и уровень БС.

Оценку функционального состояния больных, которым выполнялись операции с паллиативной целью, мы проводили по шкале ECOG, а также оценивали БС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и по шкале Watkins. Распределение пациентов в соответствии с ECOG-статусом, которым выполнялась остеопластика и РЧТА, до и после операции представлено в табл. 3.

При оценке функционального состояния в соответствии со статусом ECOG до операции отмечается, что 7 пациентов имели удовлетворительное состояние и практически не имели жалоб. Выполнение операции направлено на профилактику патологического перелома. Также 21 пациент имел минимальные функциональные нарушения, 20 пациентам не требовалась посторонняя помощь для ухода за собой, трое постоянно нуждались в уходе. После операции выявлено улучшение качества жизни у 38 человек, у 13 пациентов статус ECOG остался прежним (у 7 исходно нарушения функционального состояния не выявлены).

Оценка БС проводилась до операции, на 1, 7, 14, 30 и 60-е сутки после операции. За итоговый результат взята оценка БС на 14-е сутки после выполненного хирургического вмешательства.

При оценке изменения БС у пациентов после малоинвазивного хирургического вмешательства отмечено, что у 46 (90%) больных имеется значительное уменьшение БС, вплоть до полного исчезновения, что позволило 42 (82%) пациентам снизить прием анальгетических препаратов или полностью от них отказаться (табл. 4, 5).

У 2 пациентов отмечены осложнения: у 1 — ожог мягких тканей при выполнении РЧТА, у 1 — попадание костного цемента в полость тазобедренного сустава, которое не привело к усилению БС. В процессе наблюдения (от 10 до 58 мес) патологических переломов в зоне проведенных малоинвазивных операции не отмечено. Продолженный рост опухоли отмечен у 29%, что у 20% привело к рецидиву БС в сроки от 8 до 20 мес.

#### Обсуждение

В последнее время благодаря комплексному подходу в лечении пациентов с МП костей таза удалось достигнуть значительных позитивных результатов. В специализированной литературе имеется незначительное количество статей, посвященных хирургическим методам лечения данной категории пациентов.

В доступной отечественной и зарубежной литературе нами не найдено проспективных исследований с большим числом пациентов, которым выполняли радикальные хирургические вмешательства по поводу МП таза. Вероятно, это связано с ограниченными показаниями, при которых возможно выполнение расширенных вариантов хирургического лечения.

В своем исследовании R. Grimer и соавт. в 2013 г. приводят данные о выполнении 8 пациентам межподвздошно-брюшного вычленения по поводу МП костей таза, при этом общее количество осложнений составило 47%, из них: воспалительные и инфекционные – 45%, 2% – мочевые свищи после интраоперационной травмы мочеточника или стенки мочевого пузыря [14]. Рецидивы отмечены у 15% пациентов в среднем через 2,3 года, 5-летняя выживаемость составила 45%. В отличие от нашего исследования, авторы рассматривают только варианты калечащих операций при достаточно высоком количестве осложнений, что, возможно, связано с большей местной распространенностью опухоли. Также A. Senchenkov и соавт. в 2008 г. приводят данные о выполненных у 22 пациентов межподвздошно-брюшных ампутаций по поводу МП костей таза [15]. Нами выполнялись операции при солитарном поражении костей таза только в органосохраняющем объеме с реконструктивнопластическим компонентом. Количество осложнений в нашем исследовании меньше (12,5%) в совокупности с хорошим функциональным результатом.

Таблица 3. Динамика качества жизни по шкале ECOG после малоинвазивных вмешательств

Table 3. The dynamics of quality of life according to ECOG scale after minimally invasive surgery

Статус больного	Число больных					
по шкале ECOG	до операции	после операции				
0	7	27				
1	21	19				
2	20	4				
3	3	1				
Всего	51	51				

Таблица 4. Динамика БС после малоинвазивных вмешательств (по Watkins)

Table 4. The dynamics of pain syndrome after minimally invasive surgery (according to Watkins)

Баллы	Число больных			
Баллы	до операции	после операции		
0	6	28		
1	18	15		
2	20	7		
3	3	0		
4	4	1		
Всего	51	51		

Таблица 5. Динамика изменения БС после малоинвазивных вмешательств по ВАШ

Table 5. The dynamics of pain syndrome changing after minimally invasive surgery according to VAS

Баллы	Число больных				
Баллы	до операции	после операции			
0–2	8	28			
3–4	3	12			
5–6	18	10			
7–8	19	0			
9–10	3	1			
Всего	51	51			

R. Tillman и соавт. в 2019 г. опубликовали исследование, в котором выполнили 50 пациентам органосохраняющее хирургическое лечение в объеме модифицированной операции Харрингтона (резекции костей таза с металлоостеосинтезом и различными видами ауто- или аллопластики) [16]. При этом у всех пациентов отмечено повышение качества жизни после операции. Осложнения встречались у 22% больных, из них у 10% отмечена асептическая нестабильность импланта, что потребовало повторного хирургического вмешательства для коррекции этих осложнений. Общая 5-летняя выживаемость составила 33%. В исследовании также 2 пациентам потребовались повторные хирургические вмешательства в связи с инфекционными осложнениями в объеме ревизии послеоперационной раны, удаления металлоконструкции.

В исследовании группы авторов во главе с Т. Charles проводился анализ лечения 35 пациентов, которым выполнялись кюретаж и цементная реконструкция полиметилметакрилатом. При этом отмечается уменьшение БС у всех пациентов, однако осложнения отмечены у 52% пациентов, при этом в 23% случаев потребовалось повторное хирургическое лечение [17]. Нами не выполнялся подобный объем хирургического вмешательства в связи с отсутствием радикализма при высоких рисках осложнений, а также возможностью в подобных случаях ограничиться малоинвазивными методами (остеопластика и РЧТА).

В настоящее время в онкоортопедии остро встает вопрос о необходимости выполнения различных видов хирургических вмешательств при МП костей таза не только в связи с необходимостью локального контроля при солитарном поражении, но и с целью улучшения/сохранения качества

жизни пациентам с множественным МП. Количество выполняемых хирургических вмешательств в мире в настоящее время резко увеличилось.

Так, по данным Т. Yan и соавт., выполнявших остеопластику и РЧТА метастазов параацетабулярной области, у 26 из 32 пациентов достигнуто полное исчезновение БС, а у 6 пациентов – его снижение [18]. Авторы отмечают, что у 5 пациентов отмечалось кратковременное усиление БС (до 48 ч) после операции, успешно купированное обезболивающими препаратами. Патологических переломов в процессе наблюдения не отмечено.

Большинство авторов после применения малоинвазивных методов лечения (остеопластика и РЧТА) не оценивают количество рецидивов опухоли в зоне проведенной ранее операции. Это связано с тем, что подобный объем хирургического вмешательства направлен исключительно на уменьшение БС и снижение угрозы патологического перелома, а не на ликвидацию опухолевого очага.

Проводя анализ наших результатов и данных, представленных в мировой литературе, можно сделать вывод о схо-

жих результатах, полученных при лечении данной сложной группы пациентов.

#### Заключение

Основным хирургическим методом лечения пациентов с солитарным МП костей таза является резекция костей с реконструктивно-пластическим компонентом, позволяющая достичь хороших онкологических и функциональных результатов. При множественном вторичном поражении выбор метода хирургического лечения склоняется в пользу малоинвазивных методик (остеопластика и РЧТА), позволяющих улучшить качество жизни пациентов и в кратчайшие сроки начать лекарственное противоопухолевое лечение, о чем свидетельствует проведенное исследование.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

#### Литература/References

- Моисеенко В.М. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей. Практ. онкол. 2001; 1: 33–8.
   [Moiseenko V.M. Palliativnoe lechenie bol'nykh solidnymi opukholiami s metastaticheskim porazheniem kostei. Prakticheskaia onkologiia. 2001; 1: 33–8 (in Russian).]
- Coleman RE, Paterson AH, Conte PF et al. Advances in the management of metastatic bone disease. Breast 1994; 3: 181–5.
- Onken JS, Fekonja LS, Wehowsky R et al. Metastatic dissemination patterns of different primary tumors to the spine and other bones. Clin Exp Metastasis 2019; 36 (6): 493–8.
- Coleman R. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006: 12 (20 Pt. 2): 6243s–9s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0931
- Жабина А.С. Роль бисфосфонатов для профилактики и лечения метастазов в кости. Практ. онкол. 2011; 12 (3): 124–31.
  - [Zhabina A.S. Rol' bisfosfonatov dlia profilaktiki i lecheniia metastazov v kosti. Prakticheskaia onkologiia. 2011; 12 (3): 124–31 (in Russian).]
- 6. Павленко Н.Н., Коршунов Г.В., Попова Т.Н. и др. Метастатическое поражение костной системы. Сиб. онкол. журн. 2011; 4: 47–9.
  [Pavlenko N.N., Korshunov G.V., Popova T.N. et al. Metastatic involvement of skeletal sy-
- stem. Siberian Journal of Oncology. 2011; 4: 47–9 (in Russian).]
   Ji T, Guo W, Yang RL et al. Clinical outcome and quality of life after surgery for peri-acetabular metastases. J Bone Joint Sur Br 2011: 93 (8): 1104–10.
- Державин В.А., Карпенко В.Ю., Бухаров А.В. Реконструкция тазового кольца у пациентов с опухолевым поражением крестцово-подвздошного сочленения. Сиб. онкол. журн. 2015; 1 (3): 38–44.
  - [Derzhavin V.A., Karpenko V.Yu., Bukharov A.V. Reconstruction of the pelvic ring in patients with tumors of the sacrolliac joint. Siberian Journal of Oncology. 2015; 1 (3): 38–44 (in Russian).]
- Falkinstein Y, Ahlmann ER, Menendez LR. Reconstruction of type II pelvic resection with a new peri-acetabular reconstruction endoprosthesis. J Bone and Joint Sur Br 2008; 90 (3): 371–6.

- Benevenia J, Cyran FP, Biermann JS et al. Treatment of advanced metastatic lesions
  of the acetabulum using the saddle prosthesis. Clin Orthop Relat Res 2004; 426:
  23–31.
- Бычкова Н.М., Хмелевский Е.В. Особенности метастатического поражения костей при различных первичных опухолях и их значение для дистанционной лучевой терапии. Онкология. Журн. им. П.А. Герцена. 2016; 6: 12–20.
  - [Bychkova N.M., Khmelevsky E.V. Features of metastatic bone involvement in different primary tumors and their implications for external beam radiotherapy. P.A. Herzen Journal of Oncology 2016; 6: 12–20 (in Russian).]
- Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC et al. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures a tier surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. Clin Orthop Relat Res. 1993; 286: 241–6.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. J Am Statistic Ass. 1958; 53: 457–81.
- Grimer RJ, Chandrasekar CR, Carter SR et al. Hindquarter amputation: is it still needed and what are the outcomes? Bone Joint J 2013; 95-B (1): 127–31.
- Senchenkov A, Moran SL, Petty PM et al. Predictors of Complications and Outcomes of External Hemipelvectomy Wounds: Account of 160 Consecutive Cases. Ann Surg Oncol 2008; 15 (1): 355–63.
- Tillman R, Tsuda Y, Puthiya Veettil M et al. The long-term outcomes of modified Harrington procedure using antegrade pins for periacetabular metastasis and haematological diseases. Bone Joint J 2019; 101-B (12): 1557–62.
- Charles T, Ameye L, Gebhart M. Surgical treatment for periacetabular metastatic lesions. Eur J Surg Oncol 2017; 43 (9): 1727–32.
- Yan T, Zhao Z, Tang X et al. Improving functional outcome and quality of life for patients with metastatic lesion of acetabulum undergoing cement augmentation. Medicine (Baltimore) 2019: 98 (36): e17029.

#### Информация об авторах / Information about the authors

Бухаров Артем Викторович — канд. мед. наук, зав. группой по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-2976-8895

**Державин Виталий Андреевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. группы по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-4385-9048

Ерин Дмитрий Алексеевич – клин. ординатор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: ErinDmAl@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3501-036X

Ядрина Анна Викторовна — врач-онколог группы по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-7944-3108

Алиев Мамед Джавадович – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, советник ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-2706-4138

Artem V. Buharov – Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-2976-8895

Vitali A. Derzhavin – Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-4385-9048

Dmitrii A. Erin – Clinical Resident, Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre. E-mail: ErinDmAl@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3501-036X

Anna V. Yadrina – oncologist, Herzen Moscow Oncology Research Institute –
Branch of National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-7944-3108

Mamed D. Aliev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-2706-4138

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.04.2020 Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020 https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200492

#### Оригинальная статья

# Промежуточные результаты многоцентрового ретроспективнопроспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию

Е.С. Нестерова<sup>⊠1</sup>, Т.Ю. Клиточенко<sup>2,3</sup>, Н.Н. Глонина<sup>4</sup>, Н.В. Фадеева<sup>5</sup>, Т.А. Санникова<sup>6</sup>, И.С. Лялина<sup>7</sup>, Т.В. Шелехова<sup>8</sup>, Д.Г. Шерстнев<sup>8</sup>, С.В. Волошин<sup>9</sup>, В.О. Саржевский<sup>10</sup>, А.А. Гофман<sup>11</sup>, Д.Г. Ищанов<sup>12</sup>, И.В. Поддубная<sup>12</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия;

4КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева», Хабаровск, Россия;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

<sup>6</sup>ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия;

<sup>7</sup>ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

<sup>9</sup>ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>11</sup>КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;

<sup>12</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>™</sup>nest.ek@yandex.ru

#### Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность применения препарата Экстимия® БИОКАД (международное непатентованное наименование – МНН: эмпэгфилграстим) с целью снижения частоты и продолжительности нейтропении, частоты возникновения фебрильной нейтропении (ФН) и инфекций, возникающих на фоне ФН, у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих миелосупрессивную лекарственную терапию.

Материалы и методы. В работе представлены промежуточные результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию (LEGERITY). На момент промежуточного анализа в исследование включены 40 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (лимфома Ходжкина, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, множественная миелома, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, хронический лимфолейкоз, лимфома маргинальной зоны селезенки), которые находились на лечении в десяти исследовательских центрах Российской Федерации (г. Москвы, Санкт-Петербурга, региональных клиниках). Медиана возраста больных – 48 (21–72) лет, к старшей возрастной группе (≥60 лет) отнесены 13 (32,5%) из 40 пациентов. Пациенты имели функциональный статус по шкале ECOG 0-2 и получили как минимум 2 цикла химиотерапии на фоне использования эмпэгфилграстима с профилактической целью. Эмпэгфилграстим вводился в дозе 7,5 мг подкожно однократно через 24 ч после окончания введения химиотерапевтических препаратов. В качестве первичной конечной точки была выбрана частота развития нейтропении 3-5-й степени тяжести; вторичными конечными точками были заявлены: частота возникновения ФН, частота развития тяжелых инфекций (3-4-й степени); частота назначения антибиотиков; относительная дозоинтенсивность терапии проведенных курсов химиотерапии; частота всех случаев нежелательных реакций (НР) у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата эмпэгфилграстим; частота всех случаев серьезных НР у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата эмпэгфилграстим; частота случаев НР 3-4-й степени по классификации СТСАЕ 5.0 у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата эмпэгфилграстим; частота отмены лечения исследуемым препаратом вследствие возникновения НР.

**Результаты.** Согласно анализу результатов проведенного исследования, нейтропения любой степени тяжести была зарегистрирована у 5 (12,5%) из 40 пациентов. Частота развития нейтропении 3-й степени тяжести после 1-го цикла цитотоксической терапии развилась у 2 (5%) из 40 пациентов в результате терапии высокодозными курсами полихимиотерапии – схема R-DHAP. Развитие случаев ФН не зарегистрировано. Инфекции тяжелой степени (мукозит, энтеропатия, пневмония и др.),

а также применение антибактериальных и противогрибковых препаратов на протяжении 1 цикла химиотерапии и в межкурсовой период после 1 цикла терапии не зафиксированы ни у одного пациента. Очередной курс миелосупрессивной терапии не отложен вследствие развития нейтропении ни у одного из пациентов на данном этапе исследования. Нежелательные явления, по оценке исследователя связанные с применением эмпэгфилграстима, зарегистрированы у 2 (5%) из 40 пациентов: умеренный генерализованный болевой синдром («разлитые» боли) 1-й степени тяжести – у 1 пациента и в 1 случае – оссалгии 2-й степени тяжести. Серьезных НР не зарегистрировано.

Заключение. Результаты промежуточного анализа исследования демонстрируют высокую эффективность первого российского оригинального пегилированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора эмпэгфилграстима уже после однократного введения фиксированной дозы в терапии пациентов как с агрессивными, так и индолентными лимфомами. Препарат обладает благоприятным профилем переносимости в любой возрастной группе пациентов, включая популяцию больных пожилого возраста. Профилактическое введение эмпэгфилграстима в качестве профилактики нейтропении у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих миелосупрессивную терапию различной интенсивности, позволяет снизить нагрузку на медицинский персонал, улучшить приверженность пациентов лечению и способствует выполнению терапевтического плана.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, эмпэгфилграстим, пегилированный колониестимулирующий фактор, клиническая практика, профилактика нейтропении.

Для цитирования: Нестерова Е.С., Клиточенко Т.Ю., Глонина Н.Н. и др. Промежуточные результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 77-84. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200492

#### Original Article

# Interim results of a multicenter retrospectiveprospective observational post-marketing study of Extimia® BIOCAD (INN: empegfilgrastim) to evaluate safety and efficacy in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy

Ekaterina S. Nesterova<sup>⊠1</sup>, Tatyana Yu. Klitochenko<sup>2,3</sup>, Natalya N. Glonina<sup>4</sup>, Natalya V. Fadeeva<sup>5</sup>, Tatyana A. Sannikova<sup>6</sup>, Irina S. Lyalina<sup>7</sup>, Tatyana V. Shelekhova<sup>8</sup>, Dmitrij G. Sherstnev<sup>8</sup>, Sergey V. Voloshin<sup>9</sup>, Vladislav O. Sarzhevskii<sup>10</sup>, Alina A. Hofman<sup>11</sup>, Damir I. Ichshanov<sup>12</sup>, Irina V. Poddubnaya<sup>12</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

<sup>3</sup>Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia;

<sup>4</sup>Sergeev Regional Clinical Hospital №1, Khabarovsk, Russia;

<sup>5</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

<sup>6</sup>Perm Regional Oncological Dispensary, Perm, Russia;

<sup>7</sup>Sakhalin Regional Oncological Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

<sup>8</sup>Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

<sup>9</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>10</sup>Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, Russia;

<sup>11</sup>Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russia;

<sup>12</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>™</sup>nest.ek@yandex.ru

Aim. To assess the efficacy and safety of using the drug Extimia® BIOCAD (international nonproprietary name - INN: empegfilgrastim) in order to reduce the frequency and duration of neutropenia, the frequency of febrile neutropenia (FN) and infections manifested by FN in patients with lymphoproliferative diseases receiving myelosuppressive therapy.

Materials and methods. This publication presents the interim results of a multicenter retrospective – prospective observational postmarketing study of the safety and efficacy of the drug Extimia® BIOCAD (INN: empegfilgrastim) in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy (LEGERITY). The interim data analysis included 40 patients with lymphoproliferative diseases (Hodgkin's lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, multiple myeloma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, follicular lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, splenic marginal zone lymphoma), who were treated in ten research centers of the Russian Federation (Moscow, St. Petersburg, regional clinics). The median age of patients was 48 (21-72) years, 13/40 (32.5%) patients belonged to the older age group (≥60 years). Patients had functional status on the ECOG scale of 0-2 and received at least 2 chemotherapy injections against the background of prophylaxis with empegfilgrastim. Empegfilgrastim was administered at a dose of 7.5 mg subcutaneously once 24 hours after the end of the administration of cytotoxic chemotherapeutic agents. Primary endpoint: frequency of neutropenia 3-5 degrees of severity; secondary endpoints: frequency of FN; frequency of severe infections (3-4 stages); frequency of antibiotic prescription; relative dose intensity of therapy of the conducted chemotherapy courses; the incidence of all adverse reactions in patients who received at least one dose of the study drug empegfilgrastim; the incidence of all serious adverse reactions in patients who received at least one dose of the study drug empegfilgrastim; the incidence of CTCAE 5.0 grade 3–4 HP in patients who received at least one dose of the study drug empegfilgrastim; discontinuation rate of study drug empegfilgrastim due to adverse reactions.

Results. The results of this study demonstrate that the incidence of neutropenia of 3 degree of severity after the 1st cycle of chemotherapy developed in 2/40 patients (5%) and as a result of high-dose therapy (R-DHAP). Neutropenia of any severity was reported in 5/40 patients (12.5%). Cases of FN development have not been registered. Severe infections (mucositis, enteropathy, pneumonia, etc.), as well as the use of antibacterial and antifungal drugs during 1 cycle of chemotherapy and in the inter-course period after 1 cycle of therapy were not recorded in any patient. The next course of myelosuppressive therapy was not delayed due to the development of neutropenia in any of the patients during the study. Adverse events, according to the researcher, associated with the use of empegfilgrastim, were registered in 2/40 patients (5%): moderate generalized pain syndrome ("diffuse" pain) of 1 severity and in one case – ossalgia of 2 severity. No serious adverse reactions were reported.

Conclusion. The results of the interim analysis of the study demonstrate the high efficacy of the first Russian original pegylated granulocyte colony-stimulating factor empegfilgrastim after a single administration of a fixed dose in the treatment of patients with aggressive and indolent lymphomas. The drug has a favorable tolerance profile in any age group of patients, especially in elderly patients. Administration of empegfilgrastim as a prophylaxis of neutropenia in patients with lymphoproliferative diseases receiving myelosuppressive therapy of varying intensity can reduce the burden on medical personnel, improve patient adherence to treatment, and contribute to the implementation of the therapeutic plan.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, empegfilgrastim, pegylated colony-stimulating factor, clinical practice, prevention of neutropenia. For citation: Nesterova E.C., Klitochenko T.Yu., Glonina N.N. et al. Interim results of a multicenter retrospective-prospective observational post-marketing study of Extimia® BIOCAD (INN: empegfilgrastim) to evaluate safety and efficacy in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 77–84. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200492

#### Введение

Системная полихимиотерапия (ПХТ) как эффективный метод противоопухолевого воздействия играет ключевую роль в лечении онкологических заболеваний. От соблюдения расчетной дозы и установленных сроков межкурсовых интервалов зависят скорость достижения, глубина и длительность противоопухолевого ответа. Удлинение межкурсовых интервалов в большинстве случаев связано с развитием нейтропении - наиболее частого нежелательного явления на фоне проведения миелосупрессивной терапии [1]. Длительность нейтропении 4-й степени тяжести прямо коррелирует с развитием тяжелых инфекционных осложнений, которые могут стать причиной летального исхода. Фебрильная нейтропения (ФН) – жизнеугрожающее состояние, которое в 30% случаев требует неотложной медицинской помощи в условиях стационара, при этом внутрибольничная летальность при ФН составляет 10% [2]. Среди последствий ФН помимо высокого риска развития септического шока и удлинения интервалов между циклами противоопухолевого лечения можно выделить:

- 1) дополнительные экономические затраты на госпитализацию и проведение сопроводительной терапии;
- 2) увеличение продолжительности пребывания пациента в клинике;
- 3) необходимость снижения оптимальной дозы противоопухолевых препаратов: замена интенсивного и более эффективного режима ПХТ на менее токсичный курс (с меньшим миелоаблативный действием);
  - 4) снижение качества жизни пациента [2-5].

Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) существенно сокращает продолжительность нейтропении после проведенного режима ПХТ и вероятность развития связанных с ней осложнений.

Результаты анализа 61 клинического исследования с участием почти 25 тыс. пациентов с солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями достоверно продемонстрировали, что летальность в группе пациентов, которым проводилась ПХТ на фоне профилактики препаратами класса Г-КСФ, значительно ниже по сравнению с контрольной группой (без профилактики Г-КСФ): во всей популяции наблюдалось снижение риска смерти на 14% (относительный риск — ОР 0,861, 95% доверительный интервал — ДИ, p<0,001). В подгруппе пациентов со злокачественными лимфомами снижение риска смерти составило 17% (ОР 0,830, 95% ДИ, p=0,001) [6].

Полученные данные согласуются с результатами метаанализа 17 исследований (включены 3493 пациента), направленного на сравнение общей выживаемости пациентов в зависимости от наличия профилактики Г-КСФ на фоне про-

ведения химиотерапии (ХТ). Применение препаратов класса  $\Gamma$ -КСФ достоверно снизило инфекционно-опосредованную летальность на 45% (до 1,5% по сравнению с 2,8%: ОР 0,55, 95% ДИ 0,33-0,90; p=0,018) [7].

Зависимостъ редукции доз цитостатических препаратов и как следствие – снижение ожидаемой эффективности ПХТ продемонстрирована в работе А. Bosly и соавт. [1] на примере 348 больных с диагнозом диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДВККЛ). Снижение относительной дозоинтенсивности (ОДИ) терапии более чем на 15% сокращало медиану общей выживаемости с 7,08 до 1,71 года (p=0,004). В настоящее время в литературе имеется много подобных данных, демонстрирующих, что снижение интенсивности курсов ПХТ за счет минимального уменьшения дозы цитостатических препаратов из-за осложнений, развившихся в межкурсовой период, может потенциально поставить под угрозу как непосредственные, так и отдаленные результаты терапии [1, 8, 9].

Своевременное применение препаратов класса Г-КСФ позволяет проводить профилактику нейтропении и ФН, что обеспечивает проведение цитотоксической ХТ в запланированное время и в оптимальных дозах, необходимых для достижения максимальных результатов лечения.

Используемые российские и международные клинические руководства (EORTC, ESMO, NCCN и ASCO, ROHS) рекомендуют профилактическое введение Г-КСФ для схем ПХТ, ассоциированных с высоким (более 20%) или промежуточным (10–20%) риском развития ФН при наличии у пациента дополнительных факторов риска, таких как пожилой возраст, распространенный опухолевый процесс (IV стадия заболевания), наличие в анамнезе эпизодов ФН и отягощающих сопутствующих заболеваний.

Г-КСФ подразделяются на препараты короткого и пролонгированного действия (пегилированный Г-КСФ – ПЭГ-Г-КСФ). Наиболее широко представлен опыт применения первого в своем классе – филграстима – Г-КСФ короткого действия [10] и пэгфилграстима – Г-КСФ пролонгированного действия [11]. В случае применения Г-КСФ короткого действия необходимо учитывать не только вводимую дозу препарата, но и продолжительность его введения. Согласно российским и международным клиническим рекомендациям Г-КСФ короткого действия необходимо вводить до момента достижения необходимого стабильного абсолютного числа нейтрофилов (АЧН). Ряд клинических исследований [12—14] показал, что от 8 до 14 дней введения Г-КСФ короткого действия дают оптимальные результаты, в среднем введение препарата составляет 11 инъекций [15].

Г-КСФ пролонгированного действия вводят один раз за цикл XT [16]. Опубликованные рандомизированные и наблюдательные исследования показывают, что разовая доза

ПЭГ-Г-КСФ эквивалентна введенной дозе Г-КСФ короткого действия, а в некоторых случаях превосходит 10-14-дневный курс терапии [17, 18]. Период полувыведения филграстима составляет 3-4 ч, чем и обусловлена необходимость ежедневного повторного введения препарата [19]. ПЭГ-Г-КСФ представляет собой пегилированную форму филграстима с более длительным периодом полураспада, составляющим 15-80 ч [20]. Пегилирование достигается путем увеличения размеров молекулы филграстима за счет присоединения к молекуле основного лекарственного препарата биологически инертного полимера – полиэтиленгликоля. В то время как филграстим в основном выводится почками, ПЭГ-Г-КСФ разработаны с целью уменьшения почечного клиренса. Результаты клинических исследований ПЭГ-Г-КСФ продемонстрировали, что благодаря увеличению молекулы филграстима и нейтрофилопосредованному механизму выведения происходит усиление продукции нейтрофилов и их предшественников, которые, в свою очередь, выводят лекарство из кровотока по мере достижения оптимальной концентрации АЧН в крови [21]. Такой уникальный эффект саморегуляции обусловливает снижение концентрации пегилированного филграстима в крови по мере увеличения количества нейтрофилов [22]. Удобное однократное подкожное введение препарата, сокращение визитов в клинику, уменьшение частоты инъекционных вмешательств оказались более предпочтительными как для пациента, так и для медицинского персонала [22]. Это приобретает особое значение в период возникновения новой коронавирусной инфекции.

С 2016 г. в клинической практике онкологов нашей страны активно применяется российский оригинальный пегилированный филграстим – эмпэгфилграстим (Экстимия®). Эффективность эмпэгфилграстима доказана в ходе многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования III фазы у пациентов с диагнозом рака молочной железы [21]. В рамках регистрационного клинического исследования эмпэгфилграстим продемонстрировал превосходящую эффективность над филграстимом: частота развития нейтропении 3-4-й степени тяжести – 44% в группе пациентов, получавших эмпэгфилграстим, и 79% – в группе филграстима; длительность нейтропении любой степени тяжести – 2 дня в группе эмпэгфилграстима и 4 дня в группе филграстима; длительность нейтропении 4-й степени тяжести - 0,8 в группе эмпэгфилграстима и 1,7 в группе филграстима. Профили безопасности исследуемого препарата (эмпэгфилграстима) и филграстима оказались сходны [21].

Принимая во внимание важность профилактики нейтропении для соблюдения ОДИ, снижения риска развития осложнений на фоне миелосупрессивной терапии, увеличения продолжительности жизни пациентов, а также отсутствие опыта широкого использования российскими гематологами эмпэгфилграстима в рутинной практике у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, Региональная общественная организация «Общество онко-

гематологов» приняла решение провести многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (международное непатентованное наименование – МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: LEGERITY.

Цель исследования - оценить эффективность и безопасность применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, возникающих на фоне ФН, у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих миелосупрессивную терапию.

#### Материалы и методы

Данная программа по своему дизайну представляет собой многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. В программу включаются пациенты от 18 лет и старше, которым лечащий врач назначил в соответствии с рутинной практикой и инструкциями по применению соответствующие химиотерапевтические препараты и препарат Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, обусловленных наличием ФН. Включение в исследование пациентов. подлежащих ретроспективной оценке, допускалось при начале терапии эмпэгфилграстимом не ранее 1 июня 2020 г. Пациенты продолжают участие в исследовании, если им проводится миелосупрессивная XT, которая требует профилактического назначения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим). Дизайн исследования представлен на рисунке.

Пациенты не включались в исследование, если: имели документированную гиперчувствительность к эмпэгфилграстиму, филграстиму, пэгфилграстиму и/или вспомогательным веществам, входящим в их состав, пегилированным препаратам, белковым рекомбинантным препаратам; менее чем за 72 ч до первого введения препарата Экстимия® пациент получал системную антибиотикотерапию; менее чем за 30 дней до начала исследования проводилась лучевая терапия (за исключением точечной лучевой терапии костных метастазов); менее чем за 21 день (3 нед) до включения в исследование было проведено хирургическое лечение; пациенты принимали любые экспериментальные лекарственные средства менее чем за 30 дней до включения в исследование; в анамнезе есть указание на трансплантацию костного мозга или гематопоэтических стволовых клеток; имелись острые или активные хронические очаги инфекции; АЧН<1,5×109/л и/или при-



Таблица 1. Распределение пациентов, включенных в исследование, по диагнозам

Table 1. Distribution of the patients included in the study according to the diagnosis

Нозология	n (%)
двккл	17 (42,5)
лх	15 (37,5)
ФЛ	3 (7,5)
хлл	2 (5)
MM	1 (2,5)
Первичная медиастинальная лимфома	1 (2,5)
лкмзс	1 (2,5)
Всего	40 (100%)

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от схемы противоопухолевой терапии

Table 2. Distribution of the patients according to the anticancer therapy

Терапия	n (%)
R-CHOP-21	12 (30)
BEACOPP эскалированный	8 (20)
R-DA-EPOCH	4 (10)
R-DHAP	3 (7,5)
BEACOPP-14	2 (5)
Блок В NHL-BFM-90	2 (5)
ABVD	2 (5)
R-CHOEP	1 (2,5)
Бендамустин	1 (2,5)
Блок C NHL-BFM-90	1 (2,5)
VMP	1 (2,5)
R-BAC	1 (2,5)
R-B	1 (2,5)
EACODD-14	1 (2,5)

знаки печеночной недостаточности (повышение трансаминаз более 1,5 нормы).

Сбор данных осуществлялся в соответствии с законом «О персональных данных». В каждом центре сохранены список включенных в исследование пациентов и их скрининговые номера. В индивидуальные регистрационные карты пациента вводились только скрининговые номера пациентов. Протокол одобрен для получения письменного положительного заключения о проведении исследования в Независимом междисциплинарном комитете по этической экспертизе клинических исследований.

## Пациенты и назначенная терапия, соответствующая диагнозу

На момент промежуточного анализа 4 сентября 2020 г. в исследование включены 40 пациентов, которые находились на лечении в десяти исследовательских центрах Российской Федерации:

- 1. ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» (ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград).
- КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева» (Хабаровск).
- 3. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (Республика Татарстан).
- 4. ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (Челябинск).

- 5. ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер» (Пермь).
- б. ГБУЗ «Cахалинский областной онкологический диспансер» (Южно-Сахалинск).
- 7. ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» (Саратов).
- 8. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург).
- 9. ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва).
- 10. КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (Барнаул).

Возраст пациентов на момент начала исследования находился в пределах 21–72 лет (медиана – 48 лет), из которых на долю участников старшей возрастной группы ≥60 лет пришлось 32,5% (13 человек). Пациенты имели функциональный статус по шкале ЕСОБ 0–2 и получили как минимум 2 введения XT на фоне профилактики эмпэгфилграстимом.

Соотношение мужчин и женщин составило 1,5:1 – женщины 23 (57,5%) из 40, мужчины 17 (42,5%) из 40.

В исследование включены пациенты, получающие миелосупрессивную терапию следующих нозологий: лимфома Ходжкина (ЛХ), ДВККЛ, множественная миелома (ММ), первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛКМЗС). Распределение пациентов в зависимости от диагноза представлено в табл. 1.

Всего в настоящем анализе проанализирована информация по 40 пациентам, которым назначена стандартная ПХТ в рамках лечения основного заболевания. Большинство пациентов получили терапию по схемам R-CHOP-21 – 12 (30%) пациентов, ВЕАСОРР эскалированный – 8 (20%) пациентов и R-DA-EPOCH – 4 (10%) пациента. Остальные больные получали ХТ по схемам R-DHAP – 3 (7,5%) пациента, ВЕАСОРР-14 – 2 (5%) пациента, блок В по программе NHL-BFM-90 – 2 (5%) пациента, ABVD – 2 (5%) пациента; по 1 (2,5%) пациенту проведена терапия следующими курсами: R-CHOEP, монотерапия бендамустином (В), R-B, NHL-BFM-90 (блок С), VMP, R-BAC, EACODD-14 (табл. 2).

В исследовании больные получали XT и исследуемый препарат эмпэгфилграстим для профилактики нейтропении в дозе 7,5 мг подкожно однократно через 24 ч после окончания введения XT-препаратов. Визиты пациента в клинику и мониторинг показателей крови: общий анализ крови (+ лейкоцитарная формула) + биохимический анализ крови (общий билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, ү-глутамилтранспептидаза, мочевая кислота, мочевина, креатинин, калий, кальций, натрий) – проводились по следующей схеме.

Визит 1 (первое введение препарата эмпэгфилграстим через 24 ч от окончания ПХТ): включение пациента в исследование после принятия решения о назначении эмпэгфилграстима лечащим врачом в соответствии с рутинной практикой и инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим). Подписание информированного согласия пациента.

**Визит 2** (через 3 дня от назначения препарата эмпэгфилграстим): включение пациента в исследование после принятия решения о назначении эмпэгфилграстима лечащим врачом в соответствии с рутинной практикой и инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим).

**Последующие визиты:** 1 раз в 3 дня весь межкурсовой период до даты начала последующего курса ПХТ.

#### Критерии оценки

На этапе включения производилась оценка демографических показателей, основного заболевания, режима ХТ, на фоне которого потребовалась профилактика эмпэгфилграстимом. Первичная конечная точка: частота нейтропении 3–5-й степени тяжести у больных после проведения первого цикла ХТ. Принимая во внимание важность соблюдения дозоинтенсивности лечения и многофактор-

Таблица 3. Частота нейтропении после первого цикла миелосупрессивной терапии на фоне применения эмпэгфилграстима Table 3. Frequency of neutropenia after the first cycle of myelosuppressive therapy against the background of empegfilgrastim

	ı	Промежуточный анализ (n=4	10)	Схемы ПХТ, на фоне которых наблюдалась нейтропения
Показатель	n	п относительно степени тяжести	%	с ранжированием по степеням тяжести; диагнозы, при которых зафиксированы случаи нейтропении
Нейтропения 3–5-й степени	2	2 пациента – 3-я степень	5	R-DHAP: дексаметазон + цисплатин + цитарабин + ритуксимаб/ФЛ (n=1), ДВККЛ (n=1)
Нейтропения, все степени	5	3 пациента – 2-я степень 2 пациента – 1-я степень	12,5	• Бендамустин/ФЛ (n=1); • Блок В (NHL-BFM-90): циклофосфамид, доксорубицин, метотрексат, винкристин, дексаметазон/ДВККЛ (n=2) ВЕАСОРР: циклофосфамид + блеомицин + дакарбазин + преднизолон + доксорубицин + винкристин + этопозид/ЛХ (n=2)
ФН	0	н/а	0	0

ную характеристику параметров эффективности и безопасности применения эмпэгфилграстима, в качестве вторичных конечных точек исследования выбраны: частота возникновения ФН; частота развития тяжелых инфекций (3–4-й степени); частота назначения антибиотиков; ОДИ проведенных курсов XT; частота развития всех случаев нежелательных реакций (НР) у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота возникновения всех случаев серьезных HP (CHP) у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота случаев НР 3-4-й степени по классификации СТСАЕ 5.0 у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота отмены лечения исследуемым препаратом вследствие наступления НР.

#### Статистический анализ

Анализ в данном исследовании носит описательный характер, результаты интерпретированы с клинической точки зрения. Для описания категориальных переменных, если не указано иное, будут использованы следующие характеристики: количество наблюдений, число и процент пациентов в каждой категории (включая категорию пропущенных данных).

#### Результаты Оценка безопасности и эффективности

Основным оцениваемым показателем (первичной конечной точкой) проведенного исследования являлась частота развития нейтропении 3-5-й степени тяжести на фоне проведения интенсивной XT лимфопролиферативной патологии в реальной клинической практике. Результаты первичного среза данных продемонстрировали, что нейтропения любой степени тяжести зарегистрирована у 5 (12,5%) из 40 пациентов на фоне применения бендамустина, блока В (NHL-BFM-90) и схемы BEACOPP (табл. 3). Нейтропения 3-й степени тяжести после 1-го цикла ПХТ развилась у 2 (5%) из 40 пациентов на фоне схемы R-DHAP.

Не менее важным показателем оценки переносимости ПХТ являлась частота встречаемости ФН. Известно, что в клинической практике большая часть случаев ФН развивается во время 1-го цикла XT и в короткий период после окончания его завершения [23]. В представленной работе на момент проведения промежуточного анализа случаи развития ФН не зарегистрированы (см. табл. 3).

Инфекции тяжелой степени (мукозит, энтеропатия, пневмония и др.), а также применение антибактериальных и противогрибковых препаратов на протяжении 1 цикла XT и в межкурсовой период после 1 цикла терапии при профилактическом использовании препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) не регистрировались ни у одного

В связи с отсутствием развития нейтропении очередной курс миелосупрессивной терапии не отложен ни у одного

из пациентов на протяжении анализируемого периода исследования.

Нежелательные явления, по оценке исследователя, связанные с применением эмпэгфилграстима, зарегистрированы у 2 (5%) из 40 пациентов: генерализованный болевой синдром («разлитые» боли) 1-й степени тяжести и в 1 случае оссалгии 2-й степени тяжести. СНР не зарегистрировано.

#### Обсуждение

В промежуточном анализе многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) - LEGERITY представлены первые данные эффективности и безопасности применения эмпэгфилграстима в качестве профилактики нейтропении у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. получающих миелосупрессивную терапию. Полученные результаты показали, что однократное введение фиксированной дозы препарата после 1 цикла XT характеризуется высокой эффективностью профилактики нейтропении тяжелой степени у пациентов с агрессивными (ДВККЛ/ПМВКЛ/ЛХ) и индолентными (ФЛ, ХЛЛ, ЛКМЗС, ММ) лимфомами (частота нейтропении 3-й степени составила 5%, 1 и 2-й степени – 12,5%). Особого внимания заслуживает факт отсутствия ФН и нейтропении 4-й степени на первых проведенных циклах, для которых характерен наиболее высокий риск возникновения данных нежелательных явлений [6].

Вероятность развития ФН значимо повышается у пациентов старшей возрастной группы. Подгрупповой анализ 245 пациентов-участников с диагнозом ДВККЛ многоцентрового проспективного наблюдательного исследования МОNITOR-Г-КСФ, популяция которых представлена преимущественно лицами пожилого возраста (51% – в возрасте >65 лет и 39,2% – в возрасте >70 лет) и получавшими терапию по схеме R-CHOP-21, продемонстрировал прямую корреляцию между вероятностью развития ФН и возрастом [24]. Осложнения на фоне терапии по схеме R-CHOP-21 развиваются чаще у пациентов старше 65 лет (в 35,5% случаев – развитие нейтропении и в 9,8% – ФН по сравнению с 34,8 и 5,9% соответственно). Развитие нейтропении явилось поводом к снижению доз цитостатиков (у 9% больных), удлинению межкурсового интервала (у 15,9%), отмене лече-

Согласно представленным данным нашего исследования LEGERITY 32,5% участников (13 человек) – старше 60 лет. Отсутствие осложнений на фоне проведения основного лечения при профилактике эмпэгфилграстимом у всех пациентов позволило продолжить системную XT согласно установленному сроку и без редукции доз. Снижение частоты ФН и нейтропении любой степени после применения эмпэгфилграстима было отмечено после курсов различной интенсивности: однократное профилактическое введение

было эффективным как после среднедозных режимов ПХТ (R-CHOP-21/BEACOPP-14/ABVD/R-B), так и после терапии высокодозными схемами (NHL-BFM-90/R-BAC/R-DHAP/R-DA-EPOCH).

По данным промежуточного анализа параметров безопасности эмпэгфилграстим обладает благоприятным профилем переносимости во всех возрастных группах пациентов. Умеренный болевой синдром, который отмечен исследователями в данной работе, не требовал назначения обезболивающей терапии, купировался самостоятельно в течение двух дней. Результаты, опубликованные в литературе [17], и данные регистрационного исследования эмпэгфилграстима [21, 23] показали, что профиль нежелательных явлений эмпэгфилграстима аналогичен филграстиму.

#### Заключение

Промежуточный анализ использования первого российского оригинального пегилированного филграстима — эмпэгфилграстима — в качестве профилактики нейтропении у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих миелосупрессивную терапию различной интен-

сивности при разной лимфопролиферативной патологии, демонстрирует высокую эффективность препарата. Эмпэгфилграстим обладает благоприятным профилем переносимости во всех возрастных группах пациентов, включая популяцию больных пожилого возраста. Профилактическое введение эмпэгфилграстима позволяет снизить нагрузку на медицинский персонал, улучшить приверженность пациентов лечению и способствует выполнению терапевтического плана

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено с поддержкой гранта от ЗАО «Биокад».

**Financing.** The study was supported by a grant from BIOCAD. **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

#### Литература/References

- Bosly A. et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. Ann Hematol 2008; 87 (4): 277–83.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2016; 27 (Suppl. 5): v111–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw325
- Weycker D, Li X, Edelsberg J et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic solid tumors. J Oncol Pract 2015; 11: 47–54. DOI: 10.1200/JOP.2014.001492.
- Weycker D et al. Risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) in patients with metastatic cancer of the breast or other sites not receiving colony-stimulating factor prophylaxis (CSF) in US clinical practice. Abstract 2020; P2-08-24.
- Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Шабаева М.М. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2019; 9: 585–94.
  - [Sakaeva D.D., Orlova R.V., Shabaeva M.M. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu infektsionnykh oslozhnenii febril'noi neitropenii i naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov u onkologicheskikh bol'nykh. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2019; 9: 585–94 (in Russian).]
- Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW et al. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. Cancer 2010; 116: 5555–63.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. J Clin Oncol 2007; 25: 3158–67.
- Chirivella I, Bermejo B, Insa A et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2009; 114: 479–84.
- 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: 429–30.
- Bond TC, Szabo E, Gabriel S et al. Meta-analysis and indirect treatment comparison of lipegfilgrastim with pegfilgrastim and filgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia-related events. J Oncol Pharm Pract 2018; 24 (6): 412–23. DOI: 10.1177/1078155217714859
- Arvedson T, O'Kelly J, Yang B-B. Design Rationale and Development Approach for Pegfilgrastim as a Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factor. BioDrugs 2015; 29 (3): 185–98. DOI: 10.1007/s40259-015-0127-4
- Clark OA, Lyman GH, Castro AA et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol 2005; 23: 4198–214.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. J Clin Oncol 2007; 25: 3158–67.

- Cooper KL, Madan J, Whyte S et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2011: 11: 404
- Weycker D, Barron R, Edelsberg J et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim: the importance of duration of prophylaxis. BMC Health Serv Res 2014; 14: 189.
- Pinto L, Liu Z, Doan Q et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Med Res Opin 2007; 23: 2283–95.
- Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. Ann Oncol 2002; 13: 903–9.
- 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: 29–35.
- Morstyn G, Campbell L, Souza LM et al. Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. Lancet 1988; 1 (8587): 667–72.
- Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. Clin Pharmacokinet 2011; 50: 295–306.
- Криворотько П.В., Бурдаева О. Н., Нечаева М. Н. 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.
  - [Krivorotko P.V., Burdaeva O.N., Nechaeva M.N. et al. Efficacy and safety of Extimia® (empagfilgrastim): results of a double-blind controlled phase III study in patients diagnosis "breast cancer" receiving myelosuppressive chemotherapy. Journal of Modern Oncology. 2015; 17 (2): 45–52 (in Russian).]
- 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. Клин. онкология. 2020; 22 (2).
  - [Kononenko I.B., Snegovoi A.V., Grebennikova O.P. et al. Rol' prolongirovannykh granulotsitarnykh koloniestimuliruiushchikh faktorov v profilaktike febril'noi neitropenii u patsientov, poluchaiushchikh dvukhnedel'nye rezhimy khimioterapii. Klinicheskaia onkologiia. 2020; 22 (2) (in Russian).]
- 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.
  - [Snegovoi A.V., Kagoniia 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. Zlokachestvennye opukholi. 2015; 4: 342–9 (in Russian).]

#### Информация об авторах / Information about the authors

Нестерова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с дневным и круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: nest.ek@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6035-9547

Клиточенко Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ ВОКОД, ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: vokod@volganet.ru

Глонина Наталья Николаевна – зав. гематологическим отд-нием КГБУЗ «ККБ №1 им. проф. С.И. Сергеева». E-mail: khhemnatali@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7340-7467

Фадеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ. E-mail: onco74@chelonco.ru; ORCID: 0000-0001-7588-4929

Санникова Татьяна Александровна – зав. отд-нием амбулаторной химиотерапии ГБУЗ ПК ПКОД. E-mail: permcancer@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4243-5398

Лялина Ирина Сергеевна – врач-гематолог отд-ния химиотерапии ГБУЗ СООД. E-mail: sakhonco@mail.ru

Шелехова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», гл. специалист-гематолог Минздрава Саратовской области. E-mail: tshelexova@mail.ru@mail.ru

**Шерстнев Дмитрий Геннадьевич** — врач-гематолог отд-ния онкологии и гематологии для детей, ассистент каф. профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», гл. детский гематолог Минздрава Саратовской области. E-mail: sargem2006@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2290-5180

Волошин Сергей Владимирович - канд. мед. наук, рук. клинического отд-ния химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ. E-mail: RRIHT@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1784-0375

Саржевский Владислав Олегович – д-р мед. наук, зам. глав. врача по онкологии, врач-онколог (гл. специалист), врач-гематолог онкологического отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». E-mail: info@pirogov-center.ru; ORCID: 0000-0001-7164-6595

Гофман Алина Александровна – зав. дневным стационаром №4 (химиотерапевтического профиля) КГБУЗ АКОД. E-mail: akod@akod22.ru

Ищанов Дамир Галимжанович – врач-ординатор, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: doctorichshanov@gmail.com

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Ekaterina S. Nesterova - Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. E-mail: nest.ek@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6035-9547

Tatyana Yu. Klitochenko - Cand. Sci. (Med.), Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd State Medical University. E-mail: vokod@volganet.ru

Natalya N. Glonina - Department Head, Sergeev Regional Clinical Hospital №1. E-mail: khhemnatali@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7340-7467

Natalya V. Fadeeva - Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: onco74@chelonco.ru; ORCID: 0000-0001-7588-4929

Tatyana A. Sannikova - Department Head, Perm Regional Oncological Dispensary. E-mail: permcancer@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4243-5398

Irina S. Lyalina - hematologist, Sakhalin Regional Oncological Dispensary. E-mail: sakhonco@mail.ru

Tatyana V. Shelekhova - D. Sci (Med.), Prof., Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: tshelexova@mail.ru@mail.ru

Dmitrij G. Sherstnev - Assistant, Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: sargem2006@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2290-5180

Sergey V. Voloshin - Cand. Sci. (Med.), Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. E-mail: RRIHT@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1784-0375

Vladislav O. Sarzhevskii - D. Sci (Med.), Pirogov National Medical Surgical Center. E-mail: info@pirogov-center.ru; ORCID: 0000-0001-7164-6595

Alina A. Hofman - Head Day Hospital, Altai Regional Oncological Dispensary. E-mail: akod@akod22.ru

Damir G. Ichshanov – resident, Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: doctorichshanov@gmail.com

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2020 Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020 https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200510

Обзор

# Оптимизация химиотерапии раннего рака молочной железы: роль гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

И.П. Ганьшина<sup>1</sup>, К.А. Иванова<sup>1</sup>, Е.В. Лубенникова<sup>22</sup>, А.В. Архипов<sup>2</sup>, Л.Г. Жукова<sup>3</sup>

1ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Лечебно-реабилитационный центр"» Минздрава России, Москва, Россия:

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

<sup>™</sup>lubennikova@yandex.ru

#### **Аннотация**

Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему занимает лидирующие позиции среди причин смертности пациенток со злокачественными новообразованиями. Среди женщин с РМЖ стандартная комбинированная химиотерапия с включением антрациклинов и таксанов снижает смертность от данного заболевания примерно на треть по сравнению с пациентками, не получающими химиотерапию, и является стандартом для проведения неоадъювантной или адъювантной химиотерапии РМЖ. Понимание закономерностей опухолевого роста позволило усовершенствовать текущие подходы к терапии ранних форм РМЖ и применять дозоуплотненные режимы химиотерапии для достижения лучших результатов лечения. На текущий момент проведение химиотерапии в dose-dense режиме при РМЖ отражено в качестве предпочтительного варианта во всех мировых и российских клинических рекомендациях. Однако применение подобных режимов химиотерапии достоверно увеличивает частоту развития побочных явлений, прежде всего фебрильной нейтропении. Внедрение в клиническую практику более эффективных поддерживающих методов лечения, в частности гранулоцитарного колониестимулирующего фактора короткого и пролонгированного действия, сделало возможным использовать дозоуплотненные режимы химиотерапии в рутинной практике с целью повысить эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, дозоуплотненные режимы химиотерапии, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эмпэгфилграстим.

Для цитирования: Ганьшина И.П., Иванова К.А., Лубенникова Е.В. и др. Оптимизация химиотерапии раннего рака молочной железы: роль гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 86-90. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200510

#### Review

# Improving early breast cancer treatment: the role of granulocyte colony-stimulating factor

Inna P. Ganshina¹, Kristina A. Ivanova¹, Elena V. Lubennikova<sup>⊠1</sup>, Alexandr V. Arkhipov², Liudmila G. Zhukova³

<sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

<sup>™</sup>lubennikova@yandex.ru

#### **Abstract**

Breast cancer is still the leading cause of death in patients with malignant tumors. Among women with breast cancer, standard combination chemotherapy with anthracyclines and taxanes reduces mortality from this disease by about one third compared to patients not receiving chemotherapy and is the standard for neoadjuvant or adjuvant chemotherapy of breast cancer. Understanding the patterns of tumor growth has made it possible to improve the current paradigms of the treatment of early forms of breast cancer and to use dose-dense chemotherapy regimens to achieve better treatment results. Nowadays, chemotherapy in a dose-dense regimen for breast cancer is the preferred option in all world and Russian clinical guidelines. However, the use of such chemotherapy regimens significantly increases the incidence of side effects, primarily febrile neutropenia. The appearance of more effective methods of supportive care, particularly short-acting and long-acting granulocyte colony-stimulating factor, in clinical practice has made it possible to use dose-dense chemotherapy regimens to increase the effectiveness of the treatment.

Key words: breast cancer, dose-dense chemotherapy regimens, granulocyte colony-stimulating factor, empegfilgrastim.

For citation: Ganshina I.P., Ivanova K.A., Lubennikova E.V. et al. Improving early breast cancer treatment: the role of granulocyte colony-stimulating factor. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 86-90. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200510

#### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему является наиболее часто выявляемой онкологической патологией среди женского населения. В 2019 г. в России выявлено 73 366 новых случаев РМЖ, причем 71,8% больных - это больные с I–II стадией заболевания, которые являются потенциально излечимыми [1]. Следует отметить, что значительное число пациенток представляют социально активный и трудоспособный слой населения.

Успех лечения больных с ранними стадиями основывается на мультидисциплинарном подходе, который включает в себя хирургические методы, лекарственную и лучевую терапию. Выбор оптимальной последовательности и комбинации методов зависит от множества факторов, включая возраст, менструальный статус, стадию заболевания и фенотипические и генотипические особенности опухоли. Применение нео/адъювантной системной терапии позволило значимо улучшить отдаленные результаты лечения для абсолютного числа больных.

Таким образом, принципиально важным становится своевременное и полноценно проведенное лечение, что является не только медицинской, но и социально значимой задачей.

Стандартные режимы химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов широко применяются в клинической практике, так как позволяют значимо снизить риск прогрессирования и смерти [2]. Для ряда ситуаций цитотоксическая терапия остается единственным выбором, а для тройного негативного РМЖ - одним из основных методов лечения.

Данные клеточной биологии и цитокинетического моделирования выявили прямую корреляцию относительной дозовой интенсивности (ОДИ) - количество препарата в единицу времени - химиотерапии с усилением гибели злокачественных клеток и замедлением темпов роста опухоли в интервале между циклами, что, таким образом, объясняет строгую необходимость соблюдения ОДИ для повышения вероятности излечения. Клинические исследования, в которых проводилось сравнение различных доз антрациклинов, не показали очевидной пользы от применения дозовых режимов, превышающих стандартные, на фоне значимого повышения токсичности, а уменьшение дозы антрациклинов ниже стандартной приводило к снижению эффективности. Другим способом увеличения ОДИ (без увеличения суммарной дозы) является сокращение интервала между циклами (дозоуплотненный – dose-dense – режим). В 2013 г. доктор Ларри Нортон был удостоен премии имени Джованни Бонадонны за разработку концепции дозоуплотненных режимов РМЖ. Гипотеза была сформулирована в соавторстве с Ричардом Саймоном еще в 70-х годах XX в. и постулирует, что скорость, с которой опухоль сокращается в ответ на терапию, пропорциональна скорости ее роста [3]. Это привело к концепции доставки лекарств в стандартных дозах, но в укороченный промежуток времени (дозоуплотненный режим), таким образом максимизируя уничтожение злокачественных клеток.

Химиотерапия в режиме dose-dense продемонстрировала значимые преимущества и на сегодняшний день является базовым методом лечения ранних форм РМЖ (рРМЖ).

Для большинства схем цитостатической терапии проводить курсы лечения с интервалом короче стандартных 3 или 4 нед изначально было невозможным в связи с развитием неприемлемой гематологической токсичности. Миелосупрессия представляет собой главный дозолимитирующий вид токсичности системной химиотерапии. Фебрильная нейтропения (ФН) является жизнеугрожающим состоянием, имеющим высокий риск развития инфекционных осложнений, требующих дорогостоящего лечения, в ряде случаев – госпитализации [4]. Смертность вследствие развития ФН у онкологических больных колеблется от 5% и может достигает 20% при наличии сопутствующей патологии [5].

Гематологическая токсичность является основной причиной редукции доз, удлинения межкурсовых интервалов и отмены терапии, что приводит к ухудшению результатов лечения и снижению выживаемости [6-8]. Назначение ан-

тибиотиков и препаратов гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) призвано предотвращать случаи развития ФН, индуцированной миелосупрессивной терапией, и инфекционные осложнения на этом фоне [4]. Тем не менее антибиотики, назначенные с профилактической целью, могут вызывать нежелательные явления и формировать резистентность большинства возбудителей [9]. Европейская организация по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer -EORTC) не рекомендует антибиотикопрофилактику пациентам, получающим химиотерапию по поводу солидных опухолей и лимфом [10].

Суммируя вышеизложенное, дозоуплотненные режимы терапии рРМЖ (особенно для пациентов высокого риска рецидива) на фоне первичной профилактики препаратами класса Г-КСФ являются наилучшей опцией для достижения длительной ремиссии и увеличения общей выживаемости (ОВ).

## Значение дозоуплотненных режимов в терапии рРМЖ

Дозоуплотненный режим предполагает применение доз препаратов классических 3-недельных схем, но с более частым введением, еженедельно или каждые 2 нед. Данный подход позволил значимо повысить эффективность химиотерапии при рРМЖ и местно-распространенном РМЖ. Это подтверждено рядом клинических исследований и обобщено крупным метаанализом ЕВСТСС, объединившим результаты 26 работ, которые включили более 37 тыс. больных рРМЖ, опубликованным в 2019 г. [11]. В течение 10 лет возврат болезни отмечен у 28% пациенток, получавших dosedense терапию, по сравнению с 31,4% в контрольной группе (относительный риск – ОР 0,86, 95% доверительный интервал – ДИ 0,82-0,89), различия сохраняют высокую достоверность вне зависимости от экспрессии гормональных рецепторов, статуса HER2, исходных характеристик опухоли и популяционных данных. Показатели 10-летней ОВ значимо выше в группе дозоуплотненных режимов: смерть от РМЖ составила 18,9% по сравнению с 21,3% при использовании классических схем химиотерапии. Важно отметить, что смертность от других причин также ниже в экспериментальной группе (4,1% vs 4,6%; OP 0,88, 95% ДИ 0,78-0,99), что может свидетельствовать о безопасности применения данных режимов в долгосрочной перспективе.

Необходимость проведения dose-dense режимов в неоадъювантной терапии РМЖ доказана результатами метаанализа 9 клинических исследований [12], включивших 3724 больных РМЖ, из которых: 1857 пациенток получали неоадъювантную химиотерапию в дозоуплотненном режиме, а 1867 пациенток – в стандартном режиме. Частота полных патоморфологических регрессий (pCR) в группе dosedense химиотерапии на 18% выше, чем в контрольной группе. Впечатляющими оказались и результаты подгруппового анализа: у больных, чьи опухоли не экспрессировали рецепторы эстрогена и прогестерона, применение дозоуплотненных режимов повысило частоту полных регрессий на 35% по сравнению с контрольной группой (ОР 1,36, 95% ДИ 1,09-1,69, p=0,007). Также в данном метаанализе продемонстрировано, что проведение неоадъювантной химиотерапии в dose-dense режиме оказывает положительное влияние на выживаемость, снижая риск рецидива на 10% и риск смерти на 8%, данные результаты близки к статистически

Данные о равной безопасности проведения классических и дозоуплотненных режимов подтверждаются и более ранним метаанализом [13]. В своем исследовании М. Citron и соавт. демонстрируют значимо меньшее число нейтропений, в том числе фебрильных, в группе dose-dense терапии, объясняя это применением препаратов класса Г-КСФ [14]. В то же время ряд проспективных рандомизированных исследований, дизайн которых не предполагал применения первичной профилактики Г-КСФ, кроме повышения эффективности дозоуплотненных режимов химиотерапии показал и увеличение уровня гематологической токсичности. Частота нейтропении тяжелой степени в этих исследова-

ниях составляла 38-53% [15-18]. Кроме того, в работе А. Waks и соавт. отмечено увеличение риска развития атипичной пневмонии на фоне проведения дозоуплотненного режима химиотерапии без первичной профилактики препаратами класса Г-КСФ [19].

Повышение эффективности лечения рРМЖ позволяет снизить инвалидизацию пациентов, связанную с дальнейшим прогрессированием болезни, и, как следствие, снизить затраты на последующую терапию.

Сокращение сроков лечения (16 нед по сравнению с 24 нед при стандартном режиме) также является аргументом в пользу проведения дозоуплотненных режимов.

#### Возможности профилактики гематологической токсичности

Миелосупрессия и последующие осложнения, связанные с развитием нейтропении, такие как ФН и связанные с ней инфекции, являются серьезными побочными эффектами цитотоксической терапии, относящимися к дозолимитирующей токсичности. Развитие таких осложнений зачастую требует госпитализации, внутривенной антибактериальной терапии, а ФН может привести к развитию жизнеугрожающих состояний, таких как сепсис, и послужить причиной смерти пациентов. Общая внутрибольничная смертность онкологических больных, лечившихся от нейтропенической лихорадки, достигает 2,6%, но может быть и выше при наличии у пациента серьезной сопутствующей патологии [20]. Важно отметить, что развитие нейтропении влечет за собой удлинение интервалов между курсами химиотерапии, что может привести к снижению эффективности лечения. Доказано, что снижение относительной интенсивности дозы ниже 85% ухудшает результаты лечения [21]. В крупном ретроспективном исследовании, включившем 6487 больных рРМЖ с поражением лимфатических узлов, продемонстрирована значимая корреляция показателей выживаемости с интенсивностью цитостатиков. Выполнение объема запланированной химиотерапии приводит к достоверному увеличению безрецидивной выживаемости и ОВ [22]. Суммарные результаты эффективности профилактики Г-КСФ нашли свое отражение в системном обзоре 61 рандомизированного клинического исследования, в котором показано, что химиотерапия совместно с первичной профилактикой препаратами класса Г-КСФ достоверно снижает вероятность редукций доз химиопрепаратов и нивелирует абсолютный риск любой смертности. Снижение смертности при РМЖ оказалось наиболее значимо выражено при проведении химиотерапии в высоких дозах и дозоуплотненных режимах (OP 0,959 и 0,858 соответственно). Доказано увеличение ОВ за счет наилучшего контроля над болезнью благодаря профилактике Г-КСФ [23].

Препараты Г-КСФ могут использоваться как в качестве первичной, так и в качестве вторичной профилактики развития нейтропении. По данным клинических рекомендаций ESMO [24], EORTC, NCCN, ASCO, RUSSCO препараты Г-КСФ следует использовать, если риск развития ФН выше 20%. Для режимов химиотерапии с умеренным риском развития ФН (10-20%) рекомендовано оценить индивидуальный риск с учетом других прогностических факторов (возраст >65 лет, диссеминированный процесс, наличие в анамнезе эпизодов ФН, мукозита, ECOG-статуса >2 и/или сердечно-сосудистой патологии).

В настоящее время мы располагаем целым арсеналом препаратов из группы Г-КСФ с различной кратностью введения, что позволяет подобрать оптимальный режим лечения для каждого пациента.

Г-КСФ активируют зрелые моноциты, стимулируют дифференцировку нейтрофилов в костном мозге, сокращая период созревания с 5 дней до 1 дня, и повышают их способность к хемотаксису [25], таким образом восстанавливая абсолютное число нейтрофилов (АЧН) к началу следующего цикла.

Филграстим был первым препаратом из группы Г-КСФ, одобренным для профилактики развития ФН. Его эффект напрямую зависит от длительности применения, требуется ежедневное введение препарата. D. Weycker и соавт.,

проведя ретроспективное исследование, показали, что риск нейтропенических осложнений значимо повышался при использовании филграстима в течение 1-3 (ОР 2,4, 95% ДИ 1,6-3,4) и 4-6 дней (ОР 1,9, 95% ДИ 1,3-2,8) по сравнению с применением в течение 7 дней и более [26]. Однако результаты более позднего многоцентрового рандомизированного исследования продемонстрировали равную эффективность относительно рисков развития ФН и частоты госпитализаций при применении 5-дневных и более длительных, 7-10-дневных, введений филграстима [27].

Пегилированные формы филграстима (ПЭГ-Г-КСФ) представляют собой ковалентные конъюгаты филграстима с одной молекулой полиэтиленгликоля (ПЭГ) и являются препаратами Г-КСФ пролонгированного действия. Пролонгированное действие этих препаратов обусловлено их фармакокинетическими особенностями [28, 29]. Пегилирование увеличивает размер молекулы филграстима настолько, что она становится слишком большой для почечного клиренса. Следовательно, нейтрофил-опосредованный клиренс является преимущественным путем выведения препарата. Таким образом, средний период естественного полувыведения пегилированного филграстима увеличивается до 42 ч по сравнению с 3,5-3,8 ч для филграстима. Продукция нейтрофилов в ответ на введение пегилированной формы филграстима обеспечивает контроль концентрации - обратную связь, позволяющую с определенной скоростью выводить вещество из организма. Такой уникальный эффект саморегуляции обусловливает снижение концентрации пегилированного филграстима в крови по мере увеличения АЧН [30].

В систематическом обзоре, выполненном S. Mitchell и соавт., показано, что риски развития ФН и других осложнений, связанных с ФН, в целом более низкие при применении ПЭГ-Г-КСФ (пэгфилграстима) в качестве профилактики нейтропении по сравнению с филграстимом [31]. Для пациентов с РМЖ, получавших химиотерапию в режиме ТС (доцетаксел 75 мг/м $^2$  + циклофосфамид 600 мг/м $^2$  каждые 3 нед), Y. Kosaka и соавт. продемонстрировали, что применение пэгфилграстима снижало риски ФН, а также необходимость госпитализации и антибиотикотерапии: частота развития ФН в группе пациентов, получавших профилактику пэгфилграстимом, составила 1,2% по сравнению с 68,8% в группе плацебо (р<0,001) [32].

В 2018 г. опубликован метаанализ клинических исслелований, сравнивавших эффективность Г-КСФ короткого и пролонгированного действия в профилактике химиоиндуцированных ФН. При сопоставлении данных нерандомизированных клинических исследований общий риск госпитализаций, риски редукции доз цитостатиков и отсрочки очередного курса значимо ниже у пациентов, получавших пролонгированные Г-КСФ (p<0,05). Однако при анализе рандомизированных исследований достоверных различий в эффективности двух форм препарата не отмечено (p=0.226) [33].

В III фазе клинического исследования PANTER изучались эффективность и безопасность проведения 4 курсов адъювантной химиотерапии в режиме dose-dense EC (эпирубицин 90 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно каждые 2 нед) с последующим проведением 4 курсов доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно каждые 3 нед по сравнению с проведением 3 курсов стандартной химиотерапии в режиме FEC (5-фторурацил 500 мг/м $^2$  + эпирубицин 100 мг/м $^2$  внутривенно капельно + циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно каждые 3 нед) с последующим проведением 3 курсов доцетаксела 100 мг/м². Оба режима проводились на протяжении 15 нед. Первичная профилактика препаратами класса Г-КСФ была обязательной в исследуемой группе для того, чтобы сохранить интенсивность дозы; разрешено использование как филграстима и его аналогов, так и ПЭГ-Г-КСФ. Филграстим применялся в 4-11-й дни во время курсов ЕС и в 4-10-й дни в течение терапии доцетакселом. Пэгфилграстим вводился однократно во 2-й день. Дополнительно по протоколу требовалось применение ципрофлоксацина в дозе 500 мг 2 раза в сутки в 5-12-й дни в течение курсов ЕС в качестве первичной профилактики, а также в качестве вторичной профилактики во время проведения курсов доцетаксела. В группе контроля первичная Г-КСФ профилактика была необязательной (но желательной), а вторичная профилактика назначалась в случае, если АЧН на 21-й день цикла было менее 1,5×10°/л, или в случае ФН. По результатам данного исследования авторы обнаружили, что первичная Г-КСФ профилактика в ходе dose-dense химиотерапии снижала частоту развития нейтропении 3–4-й степени или ФН до 7% и ниже, что сопоставимо с частотой развития данных осложнений при проведении химиотерапии в стандартном режиме [34].

Основное преимущество Г-КСФ длительного действия — это удобство их применения по сравнению с препаратами короткого действия. Однако высокая стоимость препаратов может служить лимитирующим фактором для широкого использования в ругинной практике.

Снижение стоимости лечения стало возможно после регистрации отечественного оригинального пролонгированного Г-КСФ – эмпэгфилграстима (Экстимия®, производитель BIOCAD). Препарат продемонстрировал высокую эффективность и безопасность для применения в качестве профилактики нейтропении у пациенток с РМЖ в ряде клинических исследований различных фаз. Целью регистрационного исследования III фазы являлось доказательство сопоставимой эффективности однократного введения препарата Экстимия<sup>®</sup> (в двух дозовых режимах: 6 и 7,5 мг) и стандартного режима введения филграстима у больных РМЖ, получавших терапию в режиме АТ (доцетаксел 75 мг/м $^2$  + доксорубицин 50 мг/м $^2$ ) [35]. Средняя продолжительность нейтропении 4-й степени достоверно короче на фоне применения эмпэгфилграстима (95% ДИ -1,504--0,364 дня; *p*<0,05). Статистически значимых различий в частоте тяжелых нейтропений не отмечено (p>0.05). ФН отмечена в 2,38% случаев в группе эмпэгфилграстима 6 мг, 6,98% – в группе 7,5 мг и 5,00% – в группе филграстима. Исследование достигло своей конечной точки, продемонстрировав превосходящую эффективность и сопоставимую безопасность однократного введения эмпэгфилграстима и стандартного ежедневного применения филграстима при РМЖ. Эмпэгфилграстим продемонстрировал превосходящую эффективность над филграстимом: частота развития нейтропении 3–4-й степени тяжести – 44% в группе пациентов, получавших эмпэгфилграстим, и 79% – в группе филграстима; длительность нейтропении любой степени тяжести – 2 дня в группе эмпэгфилграстима и 4 дня – в группе филграстима; длительность нейтропении 4-й степени тяжести – 0,8 дня в группе эмпэгфилграстима и 1,7 дня – в группе филграстима. Профиль безопасности исследуемого препарата (эмпэгфилграстим) и филграстима сходны [35].

#### Заключение

Несмотря на достигнутые успехи, РМЖ остается по-прежнему главной причиной смерти женщин от рака. Нео- и адъювантные режимы химиотерапии продемонстрировали свою эффективность с позиции достоверного увеличения безрецидивной выживаемости, ОВ у больных РМЖ с наличием факторов риска и вовлечением лимфоузлов и являются базовыми методами лечения. Понимание закономерностей опухолевого роста позволило нам усовершенствовать текущие подходы к терапии рРМЖ и применять дозоуплотненые режимы химиотерапии, добиваясь длительной ремиссии этой группы пациентов, особенно при тройном негативном и НЕR2-позитивном подтипах РМЖ. На текущий момент применение dose-dense терапии отражено в качестве предпочтительного варианта во всех мировых (NCCN, ESMO, ABC) и российских клинических рекомендациях (AOP, RUSSCO).

Несмотря на повышенную терапевтическую эффективность, нейтропения, вызванная миелосупрессией во время проведения дозоуплотненных режимов химиотерапии, значимо ограничивает использование данных режимов [36, 37]. Частота встречаемости ФН на фоне применения коротких форм Г-КСФ по-прежнему высока среди пациентов (6/11), получающих дозоуплотненные режимы химиотерапии [38]. Применение пролонгированных форм Г-КСФ может быть идеальной альтернативой для управления токсичностью, вызванной dose-dense режимами лечения. По сравнению с короткими формами Г-КСФ, нейтрофил-опосредованный клиренс ПЭГ-Г-КСФ не только позволяет достоверно снижать риск развития ФН, но и способствует улучшению качества жизни пациентов и развитию их приверженности лечению. Хотя пролонгированные формы Г-КСФ обладают сопоставимым профилем безопасности с короткими формами Г-КСФ, применение ПЭГ-Г-КСФ позволяет значимо снизить частоту ФН-опосредованных инфекций, госпитализаций и других осложнений, а также увеличить скорость восстановления АЧН [35, 39, 40].

Согласно результатам исследования, проведенного Американским обществом клинической онкологии, Г-КСФ считаются одним из пяти ключевых факторов, благоприятствующих повышению эффективности терапии и снижению затрат [41].

На сегодняшний день при использовании дозоуплотненных режимов Г-КСФ и в особенности ПЭГ-Г-КСФ становятся их неотъемлемой составной частью, напрямую обеспечивающей улучшение отдаленных результатов лечения рРМЖ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

#### Литература/References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М., 2020.
  - [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow, 2020 (in Russian).]
- Peto R, Davies C, Godwin J et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012; 379: 432–44.
- Available from: https://ascopost.com/issues/october-15-2013/dr-larry-norton-honored-at-2013-breast-cancer-symposium-calls-for-a-return-to-the-exploration-of-concepts/
- Mayordomo JI, López A, Viñolas N et al. Retrospective cost analysis of management of febrile neutropenia in cancer patients in Spain. Curr Med Res Opin 2009; 25 (10): 2533–42. DOI: 10.1185/03007990903209563
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer 2006; 106 (10): 2258–66. DOI: 10.1002/cncr.21847
- Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. N Engl J Med 1995; 332 (14): 901–6. DOI: 10.1056/NEJM199504063321401
- Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. BMJ 2005; 330 (7485): 217. DOI: 10.1136/bmj.38314.622095.8F

- Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. Support Cancer Ther 2003; 1 (1): 23–35. DOI: 10.3816/SCT.2003.n.002
- De Miguel SC et al. Granulocyte colony-stimulating factors as prophylaxis against febrile neutropenia. Supportive Care in Cancer 2015; 23 (2): 547–59.
- Aapro 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 (1): 8–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.013
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. Lancet 2019; 393 (10179): 1440–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4
- Ding Y, Ding K, Yang H et al. Does dose-dense neoadjuvant chemotherapy have clinically significant prognostic value in breast cancer?: A meta-analysis of 3,724 patients. PLoS One 2020; 15 (5): e0234058. DOI: 10.1371/journal.pone.0234058
- Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Natl Cancer Inst 2010; 102 (24): 1845–54. DOI: 10.1093/jnci/djq409
- 14. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of

- Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003; 21: 1431-9.
- 15. 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; 1863-72.
- 16. Venturini M, Del Mastro L, Aitini E et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1724-33.
- 17. Foukakis T, von Minckwitz G, Bengtsson NO et al. Effect of tailored dose-dense chemotherapy vs standard 3-weekly adjuvant chemotherapy on recurrence-free survival among women with high-risk early breast cancer: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 316: 1888-96.
- 18. Mobus V, Jackisch C, Luck HJ et al. Ten-year results of intense dose-dense chemotherapy show superior survival compared with a conventional schedule in high-risk primary breast cancer: final results of AGO phase III iddEPC trial. Ann Oncol 2018: 29: 178-85
- 19. Waks AG, Tolaney SM, Galar A et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) in patients receiving neoadjuvant and adjuvant anthracycline-based chemotherapy for breast cancer: incidence and risk factors. Breast Cancer Res Treat 2015; 154: 359-67.
- 20. Pathak R, Giri S, Aryal MR et al. Mortality, length of stay, and health care costs of febrile neutropenia-related hospitalizations among patients with breast cancer in the United States. Support Care Cancer 2015; 23 (3): 615-7.
- 21. Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. J Natl Compr Canc Netw 2009: 7 (1): 99-108.
- 22. Muss HB, Woolf S, Berry D et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. JAMA 2005; 293: 1073-81.
- 23. Lyman GH, Dale DC, Culakova E et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Ann Oncol 2013; 24: 2475-84.
- 24. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 2016; 27 (Suppl. 5): v111-v118. DOI: 10.1093/annonc/mdw325
- 25. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH 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
- 26. Weycker D, Barron R, Edelsberg J et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim: the importance of duration of prophylaxis. BMC Health Serv Res 2014; 14: 189. DOI: 10.1186/1472-6963-14-189
- 27. Clemons M. Fergusson D. Simos D et al. A multicentre, randomised trial comparing schedules of G-CSF (filgrastim) administration for primary prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in early stage breast cancer. Annals of Oncology 2020; 31 (7): 951-7. DOI: 10.1016/i.annonc.2020.04.005
- 28. 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/mda019
- 29. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja 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
- 30. 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): 133-41.
- [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): 133-41 (in Rissian).]. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200279
- Mitchell S, Li X, Woods M et al. Comparative effectiveness of granulocyte colony-stimulating factors to prevent febrile neutropenia and related complications in cancer patients in clinical practice: A systematic review. J Oncol Pharm Pract 2016; 22 (5): 702-16. DOI: 10.1177/1078155215625459
- Kosaka Y, Rai Y, Masuda N et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. Support Care Cancer 2015; 23 (4): 1137-43. DOI: 10.1007/s00520-014-2597-1
- Cornes P, Gascon P, Chan S et al. Systematic Review and Meta-analysis of Short-versus Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factors for Reduction of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia. Adv Ther 2018; 35 (11): 1816-29. DOI: 10.1007/s12325-018-0798-6
- Papakonstantinou A, Hedayati E, Hellström M et al. Neutropenic complications in the PANTHER phase III study of adjuvant tailored dose-dense chemotherapy in early breast cancer, Acta Oncologica 2020; 59 (1): 75-81, DOI: 10.1080/0284186X,2019.1670353
- Криворотько П.В., Бурдаева О.Н., Нечаева М.Н. 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.
  - [Krivorotko P.V., Burdaeva O.N., Nechaeva M.N. et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a double-blind controlled phase iii study in patients with diagnosis "breast cancer" receiving myelosuppressive chemotherapy. Journal of Modern Oncology. 2015; 17 (2): 45-52 (in Russian).]
- Barcenas CH, Niu J, Zhang N et al. Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32 (19): 2010-7. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.3676
- 37. Zauderer M, Patil S, Hurria A. Feasibility and toxicity of dose-dense adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2009; 117 (1): 205-10. DOI: 10.1007/s10549-008-0116-0
- Potosky LA, Malin JL, Kim B et al. Use of Colony-Stimulating Factors With Chemotherapy: Opportunities for Cost Savings and Improved Outcomes. JNCI 2011; 103 (12): 979-82.
- Pietri E, Andreis D, Fabbri F et al. A phase II study of a dose-density regimen with fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide on days 1 and 4 every 14 days with filgrastim support followed by weekly paclitaxel in women with primary breast cancer. The Oncologist 2015; 20 (3): 239-40. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0326
- Rossi L, Tomao F, Lo Russo G et al. Efficacy and safety analysis of once per cycle pegfilgrastim and daily lenograstim in patients with breast cancer receiving adjuvant mvelosuppressive chemotherapy FEC 100: a pilot study. Ther Clin Risk Manag 2013; 9: 457-62. DOI: 10.2147/TCRM.S48387
- 41. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. J Clin Oncol 2012; 30 (14): 1715-24. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8375

#### Информация об авторах / Information about the authors

Ганьшина Инна Петровна - канд. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Иванова Кристина Анатольевна – клинический ординатор онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ivanova\_ka7@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7087-2435

Лубенникова Елена Владимировна - канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: lubennikova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5289-7866

Архипов Александр Владимирович - канд. мед. наук, зав. отд-нием онкологии химиотерапии и лучевой терапии ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. E-mail: a.arkhipov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2921-5692

Жукова Людмила Григорьевна – проф. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Inna P. Ganshina - Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Kristina A. Ivanova - Clinical Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ivanova\_ka7@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7087-2435

Elena V. Lubennikova – Cand Sci (Med.) Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: lubennikova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5289-7866

Alexandr V. Arkhipov - Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation. E-mail: a.arkhipov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2921-5692

Liudmila G. Zhukova - D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2020 Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020 https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200271

Обзор

# Дифференциальный диагноз и лечение первичного рака брюшины и мезотелиомы (литературный обзор)

А.Г. Абдуллаев<sup>⊠</sup>, Н.А. Козлов, Н.К. Шахпазян, А.В. Цыганкова

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

□ amirdo@mail.ru

#### Аннотация

Первичный рак брюшины и мезотелиома относятся к одной нозологической структуре – первичные злокачественные новообразования брюшины. Данные патологии, несмотря на их морфологические различия, объединяют низкая заболеваемость, отсутствие патогмоничных симптомов, схожесть радиологических признаков и недостаточная изученность прогностических факторов. Учитывая низкую заболеваемость, в настоящее время не установлены надежные дифференциально-диагностические признаки, что в значительной степени затрудняет своевременную формулировку диагноза. Напротив, все чаще выявляются случаи выбора неправильной тактики лечения, отсутствия унифицированного алгоритма ведения, когда, по сути, история болезни каждого пациента представляет собой индивидуальное «творчество» того или иного врача. С другой стороны, самостоятельный опыт многих клиник не превышает нескольких наблюдений, что не позволяет врачам уверенно ориентироваться в проблеме. Соответственно, назрела необходимость проведения многоцентровых и, возможно, проспективных рандомизированных научных исследований с целью выработки единого алгоритма ведения больных с первичными новообразованиями брюшины. Традиционные алгоритмы лечения данной патологии включают хирургический этап и системную или внутриполостную химиотерапию, при этом последовательность лечения может быть разной и зависит в первую очередь от распространенности болезни. В настоящее время с целью определения степени интраперитонеальной диссеминации используется индекс перитонеального канцероматоза, предложенный Р. Sugabaker. Также доказано, что одним из основных прогностических факторов является степень полноты циторедукции. В данной статье мы постарались представить современные данные о диагностике, лечении и прогнозе при первичном раке брюшины и мезотелиоме брюшины.

Ключевые слова: первичные новообразования брюшины, первичный рак брюшины, мезотелиома брюшины.

Для цитирования: Абдуллаев А.Г., Козлов П.А., Шахпазян Н.К., Цыганкова А.В. Дифференциальный диагноз и лечение первичного рака брюшины и мезотелиомы (литературный обзор). Современная Онкология. 2020; 22 (4): 91–95. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200271

Review

# Differential diagnosis and treatment of primary peritoneal cancer and mesothelioma

Amir G. Abdullaev<sup>™</sup>, Nikolay A. Kozlov, Nikolay K. Schakhpazyan, Anna V. Tsigankova

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

⊠amirdo@mail.ru

#### **Abstract**

Primary peritoneal cancer and mesothelioma belong to one nosological structure namely primary malignant neoplasms of the peritoneum. Such pathologies, regardless of their morphological differences, have the following in common: low incidence, the absence of pathognomonic signs, similarity of radiological signs and lack of knowledge regarding prognostic factors. Considering the low incidence, reliable differential diagnostic indicators are not currently set up, which makes it substantially more complicated to timely formulate the diagnosis. On the contrary, more often we could reveal the cases where the wrong treatment strategy has been chosen, the absence of unified maintenance algorithm, when in fact a history of a patient's present illness represents an individual "creation" of a particular doctor. On the other hand, the independent experience of a number of clinics does not exceed a few observations, which does not allow doctors to confidently navigate the problem. Thus, the relevance of conducting multicenter and perhaps prospective randomized scientific research studies with the aim of unified algorithm elaboration of the management of patients with primary peritoneal neoplasms has become imminent. The traditional algorithms for this pathology treatment embrace surgical step and systemic or intracavitary chemotherapy, where treatment sequence could be varied and foremost depends on a disease spread. In order to determine the extent of intraperitoneal dissemination the Sugarbaker peritoneal carcinomatosis index (PCI) is currently used, it also has been proved that one of the main prognostic factors is the degree of cytoreduction completeness. In the article below, we have tried to provide modern concepts of primary peritoneal cancer and peritoneal mesothelioma diagnosis, treatment and prognosis.

Key words: primary neoplasms of the peritoneum, primary cancer of the peritoneum, peritoneal mesothelioma.

For citation: Abdullaev A.G., Kozlov N.A., Schakhpazyan N.K., Tsygankova A.V. Differential diagnosis and treatment of primary peritoneal cancer and mesothelioma. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 91–95. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200271

#### Введение

Первичный рак брюшины (ПРБ) и мезотелиома брюшины (МБ) являются крайне редкими опухолями. Считается, что заболеваемость МБ составляет 1–2 случая на 1 млн человек с предполагаемым уровнем 200-400 пациентов ежегодно, при этом поражение плевры встречается примерно в 3 раза чаще, чем брюшины [1]. ПРБ всегда рассматривается в контексте рака яичников, и поэтому изолированные данные о заболеваемости мы не нашли. Несмотря на различия в морфологическом строении указанных опухолей, их объединяет несколько характеристик: стертая клиническая картина, длительное бессимптомное течение, преимущественное поражение брюшины, редкая частота лимфогематогенного метастазирования, отсутствие надежных инструментальных методов дифференциальной диагностики ввиду неспецифических радиологических признаков, а также сложность выбора оптимального плана лечения. Отсутствие специфических клинико-инструментальных признаков ПРБ и МБ, а также редкость данной патологии являются частой причиной диагностических ошибок, в результате чего необходима точная интерпретация гистологической картины [2, 3]. Учитывая, что подходы к лечению этих двух болезней абсолютно разные, установленный вовремя точный диагноз является решающим фактором в прогнозе выживаемости пациентов.

В данной статье проведен анализ современной литературы, посвященной эпидемиологии, подходов к диагностике, различным аспектам генеза опухолей, выбора оптимального лечения.

#### Эпидемиология

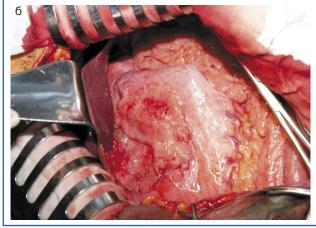
Мезотелиома - элокачественная опухоль, развивающаяся из мезотелиальных клеток серозных оболочек (см. рисунок). В 1908 г. этот вид опухоли брюшины впервые описан учеными Miller и Wynn и позиционировался как фатальное и неизлечимое заболевание. В общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями данная патология составляет 0,16%, из них на МБ приходится около 20-33%, 1-2% – перикард, оболочки яичка (менее 1%), наиболее часто мезотелиома локализуется на висцеральной и париетальной плевре - 65-70% [4-9]. Заболеваемость в мире составляет 1-2 случая на 1 млн человек. В России работ, посвященных заболеваемости и лечению МБ, крайне мало, поэтому истинное число больных неизвестно [10].

Первичный рак брюшины включает группу злокачественных эпителиальных новообразований, по своим иммуноморфологическим и прогностическим параметрам сходных с поверхностными эпителиально-стромальными опухолями яичников и встречающихся почти исключительно у женщин старшей возрастной группы [11]. Тем не менее абсолютно исключить ПРБ у мужчин нельзя, есть несколько исследований, где он был диагностирован у мужчин [12]. ПРБ является крайне редким заболеванием и впервые был описан в 1959 г. В США заболеваемость составляет 6,78 случая на 1 млн человек [13]. С другой стороны, согласно последним исследованиям, ПРБ может встречаться гораздо чаше, и некоторые авторы полагают, что 15% пациенток, у которых диагностирован рак яичников, на самом деле имеют ПРБ [11]. Тем не менее мировой уровень заболеваемости неизвестен, и публикации, касающиеся ПРБ, рассказывают только о единичных случаях.

#### Клинические проявления первичных новообразований брюшины

Клиническая картина ПРБ и МБ, как правило, не имеет специфических характеристик, и часто на ранних стадиях у пациентов отсутствуют симптомы болезни. В последующем появляются жалобы в зависимости от локализации наиболее крупных очагов опухоли, которые могут стать причиной развития синдрома компрессии полого органа, механического блока желчных протоков или мочеточников, кишечной непроходимости. Для МБ и ПРБ наиболее распространенный симптом - опухолевый асцит, этиология которого может быть не распознана в течение длительного времени [14]. При ПРБ асцит проявляется в 85% случаев [15]. Кроме того, возможны и другие неспецифические Мезотелиома: a – папиллярный тип;  $\delta$  – эпителиоидный тип. Mesothelioma: a - papillary type; b - epithelioid type





симптомы: разлитые боли и дискомфорт в животе, увеличение живота в объеме, анорексия, потеря в весе, общая слабость, рвота [16-18], менее часто - ночная потливость и коагулопатия [19]. Возможно развитие паранеопластических синдромов, связанных, в частности, с МБ: тромбоцитоз [16], гипогликемия [20], венозные тромбозы [21], паранеопластическая гепатопатия и синдром истощения [22]. В статьях есть единичные данные о лихорадках неясного генеза [17]. При мезотелиоме оболочек яичка на первый план выходит гидроцеле.

Учитывая указанные данные, можно констатировать, что клиническая картина ПРБ и МБ одновременно и схожа, и разнообразна и не имеет специфических признаков.

#### Обследование

Установка диагноза ПРБ и МБ представляет собой сложную задачу в связи с редкостью патологии и отсутствием у многих врачей знаний в этой области, поэтому нередки случаи длительного времени до подтверждения болезни, часто вначале устанавливается неправильный диагноз и пациент получает неверное лечение. В целом основной задачей диагностики заболеваний является взятие качественного биологического материала в достаточном количестве, при этом ведущая роль в постановке диагноза отводится гистологическому и иммуногистохимическому (ИГХ) исследованиям.

Цитологическое исследование асцитической жидкости, к сожалению, имеет низкую специфичность и информативность. Иногда возможно выполнение иммуноцитохимического исследования с использованием некоторых цитологических маркеров, таких как цитокератины, WT1, EMA. В опытных руках цитолога диагноз МБ может быть поставлен примерно в 80% случаев при адекватном цитологическом образце опухоли. Однако, когда цитологические данные неубедительны, гистологическое исследование вероятнее поможет поставить диагноз. Для дифференциальной диагностики мезотелиомы всегда требуется проведение ИГХ-анализа. Типичным для мезотелиомы будет выявление в клетках опухоли синхронной экспрессии виментина, тромбомодулина, кальретинина, кальдесмона, D2 40 и цитокератинов при отсутствии экспрессии других эпителиальных маркеров (раковоэмбриональный антиген - РЭА, В72.3, CD15, BerEP4). В свою очередь, серозный рак независимо от органной принадлежности характеризуется прямо противоположным иммунофенотипом (B72,3+/CD15+/BerEP4+/CA19 9+/ER+/calretinin-/ caldesmon-/thrombomodulin-) [22].

Также одним из методов диагностики могут послужить экспрессия рецепторов эстрогена при первичной карциноме брюшины и ее отсутствие при мезотелиоме [6]. Кроме того, при ИГХ-исследовании положительны результаты на цитокератин-7, WT-1. Отличить ПРБ от рака яичника трудно и, возможно, не всегда необходимо, но если эта цель поставлена, то в основе окончательного диагноза будет ответ патологоанатома об отсутствии первичной опухоли в яичниках. Опухоль может быть отнесена к ПРБ в том случае, если она соответствует следующим критериям Всемирной организации здравоохранения [23]:

- оба яичника имеют нормальные размеры или увеличены за счет доброкачественного процесса;
- объем поражения внегонадных структур преобладает над объемом поражения поверхности и/или ткани яичника;
- поражение яичника опухолью ограничено его поверхностью без признаков стромальной инвазии или вовлекает кортикальную строму на площади не более 5×5 см.

Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 связаны с наследственным раком молочной железы и яичников. У пациенток с этими мутациями риск ПРБ увеличивается с 1,3 до 20% [24]. При этом у этих пациенток ПРБ может развиться даже через несколько лет после профилактической двухсторонней овариэктомии [25]. По данным ряда исследований, есть уникальные различия в молекулярном патогенезе у пациенток с ПРБ с BRCA1-мутациями в сравнении с пациентками, у которых карцинома яичников с BRCA1-мутациями [26].

С другой стороны, необходимо решать ряд задач по определению распространенности опухоли. В ряде случаев опухолевые маркеры косвенно могут определить возможный диагноз и коррелировать со степенью канцероматоза. Так, отмечена клинико-диагностическая польза в определении уровня опухолевых маркеров СА-125, СА 15.3 при МБ; РЭА, СА-125 и НЕ-4 – при ПРБ [27, 28]. Авторы отмечают случаи нормализации уровня маркеров после проведенного лечения. В то же время увеличивающийся уровень опухолевых маркеров может предсказать ранний рецидив [29].

Лучевые и инструментальные методы диагностики, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография, лапароскопия, имеют решающее значение в определении степени распространенности опухоли, при этом необходимо учитывать биологические особенности опухоли (морфологический тип), которые влияют на характер ее роста. При МБ и ПРБ довольно частой рентгенологической картиной при КТ (магнитно-резонансной томографии) является асцит, узловое или диффузное утолщение большого сальника, поражение капсулы печени и диафрагмы, вторичное поражение яичников, возможно увеличение забрюшинных лимфатических узлов; характер роста опухоли инфильтративный, иногда, например при папиллярной мезотелиоме, определяются множественные узлы, расположенные диффузно [10].

В целом находки при КТ неспецифичны, однако имеют важное значение при выборе тактики лечения и определения возможного объема операции.

Проведение дифференциальной диагностики ПРБ и МБ проводится при комплексном анализе данных обследования, конечно, наибольшую роль играет морфологическое исследование.

#### Лечение

Мезотелиома брюшины. Традиционный вариант лечения больных МБ, включающий выполнение паллиативных и

симптоматических операций и системной химиотерапии, демонстрирует неутешительные результаты с медианой выживаемости 6-15 мес [27, 28, 30-33]. Столь же неудовлетворительными являются результаты лечения больных мезотелиомой с использованием только системной химиотерапии. которая, как правило, проводится препаратами платины в комбинации с другими цитостатиками, при этом медиана выживаемости также не превышает 15 мес, а 5-летняя выживаемость не достигает 30% [34]. Традиционные схемы системной химиотерапии, использующиеся при мезотелиоме, разработаны преимущественно для плевральной полости, однако также рекомендованы при поражении брюшины (National Comprehensive Cancer Network - NCCN, 2016):

- пеметрексед + цисплатин ± бевацизумаб;
- гемцитабин + цисплатин;
- винорельбин.

Изолированное использование внутрибрюшной химиотерапии без хирургического этапа также не показало достоверного улучшения выживаемости, медиана выживаемости в анализируемых исследованиях составила 5-9 мес [35, 36]. В исследовании V. Manzini и соавт. [37] проведен анализ лечения 81 пациента: 30 больных получили только хирургическое лечение, 45 – системную химиотерапию. Медиана выживаемости в этих группах составила 13 мес. За последние 25 лет циторедуктивные операции по методике P. Sugarbaker в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией (ГИХ) получили широкое распространение в лечении интраперитонеально диссеминированных форм рака яичников, псевдомиксомы, колоректального рака. При МБ такой подход также стал актуальным. Так, в исследовании А. Blackham и соавт. [38] представлены результаты лечения мезотелиомы брюшины у 38 пациентов, перенесших ГИХ. Средний возраст больных составил 55 лет, оптимальный уровень циторедукции был достигнут у 22 пациентов (R0/1 или R2a, остаточная опухоль 5 мм), медиана выживаемости – 40,8 мес, 3- и 5-летняя выживаемость – 56 и 17% соответственно. Интересным представляется, что приведенное в исследовании сравнение эффективности митомицина С и цисплатина продемонстрировало преимущество последнего: 3-летняя выживаемость при использовании цисплатина составила 80% против 42% для митомицина С.

В другом крупном многоцентровом исследовании представлены результаты лечения 405 пациентов [39]. У 79% пациентов гистологически была верифицирована эпителиоидная злокачественная мезотелиома. Метастазы в лимфатических узлах были выявлены у 6% больных. Средний РСІ – 20. Оптимальной циторедуктивной операции удалось добиться у 46% пациентов, в 92% случаев была выполнена ГИХ. Медиана общей выживаемости составила 53 мес, 3- и 5-летние показатели выживаемости достигли 60 и 47% соответственно.

В 2015 г. J. Helm и соавт. [40] представлен метаанализ более 20 публикаций, включающий 1047 пациентов с перитонеальной мезотелиомой. Средний возраст пациентов составил 51 год, доля женщин среди больных – 59%. Средний РСІ – 19 (от 16 до 23). Оптимальный объем циторедукции (ССО-1) был достигнут в 67% случаев. Показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости составляли 84, 59 и 42% соответственно. Авторы отмечают улучшение показателей выживаемости при использовании интраперитонеальной химиотерапии. По данным А.Г. Абдуллаева [10], при мезотелиоме использование интраперитонеальной химиотерапии безусловно имеет смысл; автором показано, что после оптимальных циторедуктивных операций (CCR0-1) показатели выживаемости при ГИХ или ранней послеоперационной химиотерапии не различались и были в 2 раза выше, чем после только операции. При этом необходимо отметить преимущество ГИХ – равномерное распределение препарата в брюшной полости, действие которого теоретически потенцирует гипертермия.

Первичный рак брюшины. Повторимся, ПРБ в настоящее время рассматривается в контексте рака яичников и рака маточной трубы, соответственно, тактика лечения при трех указанных нозологиях симметрична и включает в себя мультимодальный подход с преимущественным ис-

пользованием циторедуктивных операций и химиотерапии. Циторедуктивные операции, при возможности оптимального удаления опухоли, целесообразно проводить до системной химиотерапии [41, 42], при этом в стандартный объем резекции входят: экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, перитонэктомия пораженных участков брюшины, ревизия и, при необходимости, удаление забрюшинных лимфатических узлов. В последующем пациентам показано проведение системной химиотерапии с использованием таксанов и препаратов платины, альтернативой может являться комбинированная внутривенная и интраперитонеальная химиотерапия через установленный лапаропорт, которая продемонстрировала улучшение показателей медианы общей выживаемости на 8-16 мес у больных после оптимальной циторедукции при III стадии рака яичников [43]. При невозможности выполнения операции на I этапе пациентам проводится неоадъювантная химиотерапия, однако морфологическая верификация опухоли до лечения обязательна. Рандомизированное исследование III фазы по оценке результатов лечения после неоалъювантной химиотерапии и интервальной циторедуктивной операции и первичной неоптимальной операции при IIIC/IV стадии рака яичников продемонстрировало равную эффективность (29 против 30 мес), но у пациентов 1-й группы было отмечено меньше

осложнений [44]. С другой стороны, у данного исследования появилось много критиков, которые призывают тщательнее оценивать возможность проведение операции на I этапе, так как данный подход позволяет существенно продлить жизнь пациента [45].

#### Заключение

Вопросы дифференциальной диагностики в онкологии чрезвычайно важны, в клинической практике требуется не только тщательная оценка клинических проявлений, данных инструментальных исследований, но и морфологическая верификация диагноза, позволяющая поставить правильный диагноз и выработать оптимальный лечебный план [46–50]. ПРБ и МБ представляют собой редкую группу новообразований, при которых клиническая картина, диагностические критерии и принципы лечения недостаточно изучены. Необходимо проведение многоцентровых исследований, что в последующем позволит достоверно оценить все возможные факторы прогноза, в связи с чем продолжаются набор и анализ клинического материала.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

#### Литература/References

- Tan GH, Cheung M, Soo KC, Teo MC. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal mesothelioma. Ann Acad Med Singapore 2013; 42 (6): 291–6.
- Park MS, Araujo DM. New insights into the hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor spectrum
  of tumors. Curr Opin Oncol 2009: 21 (4): 327–31. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32832c9532
- Benhammane H, Chbani L, Ousadden A et al. Desmoplastic small round cell tumor of the abdomen: A case report and literature review of therapeutic options. Health 2012; 4 (4): 207–11.
- Li G, Zhang Z, Ma X et al. Postoperative chemoradiotherapy combined with epirubicin-based triplet chemotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. PLoS One 2013; 8 (1): E.54233. DOI: 10.1371/journal. pone.0054233
- Sugarbaker PH. Cytoreduction including total gastrectomy for pseudomyxoma peritonei. Brit J Surg 2002; 89: 208–12.
- Barnetson RJ, Burnett RA, Downie I et al. Immunohistochemical analysis of peritoneal mesothelioma and primary and secondary serous carcinoma of the peritoneum: antibodies to estrogen and progesterone receptors are useful. Am J Clin Pathol 2006: 125 (1): 67–76.
- Deraco M, Santoro N, Carraro O et al. Peritoneal carcinomatosis: feature of dissemination. A review. Tumori 1999: 85: 1–5.
- 8. Смирнова Г.Ф., Кириченко А.Д., Фетисова Т.И. и др. Редкий случай диссеминированного перитонеального лейомиоматоза. Сиб. онкологический журн. 2010; 1: 85–7. [Smirnova G.F., Kirichenko A.D., Fetisova T.I. et al. Rare case of disseminated peritoneal leiomyomatosis. Siberian Journal of Oncology. 2010; 1: 85–7 (in Russian).]
- Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 2nd English Edition Gastric Cancer. Gastric Cancer 1998; 1: 10–24.
- Абдуллаев А.Г. Современная система диагностики и лечения псевдомиксомы и мезотелиомы брюшины. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016. [Abdullaev A.G. Modern system of diagnostics and treatment of pseudomyxoma and peritoneal mesothelioma. Authoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2016 (in Russian).]
- Mok SC, Schorge JO, Weich WR et al. Peritoneal tumours. In: World Health Organization Classifi cation of tumours. Pathology & genetics of tumours of breast and female genital organs. IARC Press – Lyon, 2003; p. 197–202.
- Shmueli E, Leider-Trejo L, Schwartz I et al. Primary papillary serous carcinoma of the peritoneum in a man. Ann Oncol 2001; 12: 563–7.
- Goodman MT, Shvetsov YB. Incidence of ovarian, peritoneal and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995–2004. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 132–9.
- Baker PM, Clement PB, Young RH. Malignant peritoneal mesothelioma in women: a study of 75 cases with emphasis on their morphologic spectrum and differential diagnosis. Am J Clin Pathol 2005; 123 (5): 724–37.
- 15. Eltabbakh GH, Piver MS. Oncology. 12nd ed. Washington: Williston Park, 1998; p. 813–19.
- 16. De Panther Manzini V. Malignant peritoneal mesothelioma. Tumori 2005; 91: 1–5.
- Tejido Garcia R, Anta Fernandez M, Hernandez Hernandez JL et al. Fever of unknown origin as the clinical presentation of malignant peritoneal mesothelioma. Ann Med Interna 1997; 14: 573–5 (in Spanish).
- Baker PM, Clement PB, Young RH. Malignant peritoneal mesothelioma in women: a study of 75 cases with emphasis on their morphologic spectrum and differential diagnosis. Am J Clin Pathol 2005; 123: 724–37.

- Le DT, Deavers M, Hunt K et al. Cisplatin and irinotecan (CPT 11) for peritoneal mesothelioma. Cancer Invest 2003: 21: 682–9.
- Naka H, Naka A. Clinicopathological study on 100 Japanese patients with peritoneal mesothelioma in Japan. Gan No Rinsho 1984; 30: 1–10.
- 21. Schneiderman H. Mesothelioma and venous thrombosis. CMAJ 2004: 171: 11.
- Bahrami A, Luan DT, Jae YR. Undifferentiated tumor: true identity by immunohistochemistry. Arch Pathol Lab Med 2008; 132 (3): 326–48.
- 23. WHO Classification of Tumors of female reproductive organs, 2014.
- Whittemore AS, Gong G, John EM et al. Prevalence of BRCA1 mutations carriers among non-Hispanic Whites. Cancer Epidemiol Biomarkers 2004: 13: 2078–83.
- Piver MS, Baker TR, Jishi MF et al. Familial ovarian cancer: a report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981–1991. Cancer 1993; 71: 582–8.
- Schorge JO, Muto MG, Lee SJ et al. BRCA1-related papillary serous carcinoma of the peritoneum has a unique molecular pathogenesis. Cancer Res 2000; 60: 1361–4.
- Sridhar K, Doria R, Raub W et al. New strategies are needed in diffuse malignant mesothelioma. Cancer 1992: 70 (12): 2969–79.
- Van Gelder T, Hoogsteden H, Versnel M et al. Malignant peritoneal mesothelioma: a series
  of 19 cases. Digestion 1989; 43 (4): 222–7.
- Абдуллаев А.Г., Полоцкий Б.Е., Давыдов М.М. Показатели уровней опухолевых маркеров при псевдомиксоме и мезотелиоме брюшины. Онкогинекология. 2016; 1: 31–6. [Abdullaev A.G., Polotskiy B.E., Davydov M.M. The levels of tumor markers for pseudomyxoma and peritoneal mesothelioma. Oncogynecology. 2016; 1: 31–6 (in Russian).]
- Antmann KH, Pomfret EA, Aisner J et al. Peritoneal mesothelioma: natural history and response to chemotherapy. J Clin Oncol 1983; 1 (6): 386–99.
- Antman K, Shemin R, Ryan L et al. Malignant mesothelioma: prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital experience over two decades, 1965–1985. J Clin Oncol 1988; 6: 147–53.
- Garcia-Carbonero R, Paz-Ares L. Systemic chemotherapy in the management of malignant peritoneal mesothelioma. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 676–81.
- Piccigallo E, Jeffers L, Reddy R et al. Malignant peritoneal mesothelioma. A clinical and laparoscopic study of ten cases. Dig Dis Sci 1988; 33 (5): 633–9.
- Turner K, Varghese S, Alexander HR Jr. Current concepts in the evaluation and treatment of patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. J Natl Compr Canc Netw 2012; 10: (1): 49–57.
- Langer CJ, Rosenblum N, Hogan M et al. Intraperitoneal cisplatin and etoposide in peritoneal mesothelioma: Favorable outcome with a multimodality approach. Cancer Chemother Pharmacol 1993; 32: 204–8.
- Markman M, Kelsen D. Efficacy of cisplatin-based intraperitoneal chemotherapy as treatment of malignant peritoneal mesothelioma. J Cancer Res Clin Oncol 1992; 118 (7): 547–50.
- Manzini V, Recchia L, Cafferata M et al. Malignant peritoneal mesothelioma: A multicenter study on 81 cases. Ann Oncol 2010; 21 (2): 348–53.
- Blackham AU, Shen P, Stewart JH et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: mitomycin vs. cisplatin. Ann Surg Oncol 2010; 17: 2720–7.

- Yan TD, Deraco M, Baratti D et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: Multi-Institutional Experience. J Clin Oncol 2009; 27 (36): 6237–42.
- Helm JH, Miura JT, Glenn JA et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: A Systematic Review and Metaanalysis. Ann Surg Oncol 2015; 22 (5): 1686–93. DOI: 10.1245/s10434-014-3978-x
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 2002; 20: 1248–59.
- 42. Тюляндина А.С., Румянцев А.А., Морхов К.Ю. и др. Ретроспективный анализ отдаленных результатов применения первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии на первом этапе лечения больных IIIC—IV стадий рака яичника. Злокачественные опухоли. 2018; 8 (3): 86–94. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-86-94 [Tjulandin A.S., Rumyantsev A.A., Morkhov K.Y. et al. Retrospective analysis of long-term survival outcomes of primary cytoreduction and neoadjuvant chemotherapy in patients with ovarian cancer stage IIIC—IV. Malignant Tumours. 2018; 3: 86–94. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-86-94 (In Russian).]
- Gourley C, Walker JL, Mackay HJ. Update on intraperitoneal chemotherapy for the treatment of epithelial ovarian cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2016; 35: 143–51.
- Vergote I, Trope CG, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med 2010; 363: 943–53.
- Chi DS, Musa F, Dao F et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). Gynecol Oncol 2012; 124: 10–4.
- Комов Д.В., Колядина И.В., Поликарпова С.Б. и др. Сложности диагностики рака червеобразного отростка: клиническое наблюдение. Рос. онкологический журн. 2013; 2: 40–2.

- [Komov D.V., Kolyadina I.V., Polikarpova S.B. et al. Difficulties in the diagnosis of appendix cancer: a clinical report. Russian Journal of Oncology. 2013; 2: 40–2 (in Russian).]
- Колядина И.В., Комов Д.В., Рощин Е.М. и др. Метастатическое поражение мягких тканей передней брюшной стенки (описание клинического случая). Современная онкология. 2009; 11 (1): 54–7.
  - [Kolyadina I.V., Komov D.V., Roshchin E.M. et al. Metastatic lesion of the soft tissues of the anterior abdominal wall (description of the clinical case). Journal of Modern Oncology. 2009; 11 (1): 54–7 (in Russian).]
- Филоненко Д.А., Ганьшина И.П., Кондратьева О.Е. и др. Особенности метастазирования долькового рака молочной железы. Акушерство и гинекология. 2019; 10: 180-7.
  - [Filonenko D.A., Ganshina I.P., Kondratyeva O.E. et al. Characteristics of metastatic lobular breast cancer. Obstetrics and Gynecology. 2019; 10: 180–7 (in Russian).]. DOI: 10.18565/aig.2019.10.180-187
- Колядина И.В., Абдуллаев А.Г., Танишина Н.Б. и др. Мультимодальный подход к дифференциальной диагностике метастатического поражения при раке молочной железы: описание клинического случая. Злокачественные опухоли. 2017; 3: 31–6. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-3-31-36
  - [Kolyadina I.V., Abdullaev A.G., Tanishina N.B. et al. Multimodal approach to differential diagnosis of breast cancer metastatic lesions: case report. Malignant Tumours. 2017; 3: 31–6. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-3-31-36 (In Russian).]
- Колядина И.В., Ганьшина И.П., Жукова Л.Г. и др. Метастатическое поражение мягких тканей ягодичной области при HER2+ раке молочной железы: описание клинического случая. Современная онкология. 2017; 19 (4): 36–8.
  - [Kolyadina I.V., Ganshina I.P., Zhukova L.G. et al. Soft tissue metastases of the gluteal region in HER2+ breast cancer: a clinical case. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (4): 36–8 (In Russian).]

#### Информация об авторах / Information about the authors

Абдуллаев Амир Гусейнович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. торакального отд-ния, торако-абдоминального отд. НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: amirdo@mail.ru: ORCID: 0000-0003-0104-9087

Козлов Николай Александрович – канд. мед. наук, НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: newbox13@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3852-3969

**Шахпазян Николай Константинович** – канд. мед. наук, заведующий биобанком, НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

**Цыганкова Анна Владимировна** – аспирант торакального отд-ния НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: khalanskaya.anna@gmail.com

Amir G. Abdullaev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: amirdo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0104-9087

Nikolay A. Kozlov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: newbox13@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3852-3969

Nikolay K. Schakhpazyan – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Anna V. Tsigankova – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: khalanskaya.anna@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020

https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200409

Клинический случай

# Авапритиниб: новый тирозинкиназный ингибитор для лечения метастатических гастроинтестинальных стромальных опухолей. Обзор литературы и клиническое наблюдение

#### Д.А. Филоненко<sup>™</sup>, Б.М. Медведева, А.А. Мещеряков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия <sup>™</sup>shubina d@mail.ru

#### Аннотация

Для лечения метастатических гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) применяются три препарата: иматиниб, сунитиниб и регорафениб. В январе 2020 г. появился еще один препарат – авапритиниб (BLU-285, Ayvakit). Авапритиниб – новый селективный тирозинкиназный ингибитор, блокирующий PDGFRA и KIT-мутации. На основании исследования NAVIGATOR авапритиниб одобрен FDA для лечения ГИСО с мутациями в экзоне 18, в том числе при мутации D842V. Авапритиниб включен в рекомендации NCCN в 1-ю линию при мутации D842V. По данным литературы описаны лишь единичные случаи эффекта при мутации D842V при применении иматиниба и регорафениба. Авапритиниб – первый препарат, обладающий высокой противоопухолевой активностью при мутации D842V. Авапритиниб высокоэффективен и при вторичных мутациях, что объясняет его активность в ≥4 линиях лечения. В нашей статье мы приводим результаты исследования NAVIGATOR и клиническое наблюдение применения авапритиниба у пациента с метастатической ГИСО в 6-й линии лечения. На фоне терапии достигнута частичная регрессия, длительность которой составила 9 мес. Самыми ранними побочными эффектами были периорбитальные отеки и повышенное слезотечение. Через 3 мес отмечена гематологическая токсичность, что потребовало коррекции дозы авапритиниба.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, PDGFRA, авапритиниб, BLU-285, Айвакит.

Для цитирования: Филоненко Д.А., Медведева Б.М., Мещеряков А.А. Авапритиниб: новый тирозинкиназный ингибитор для лечения метастатических гастроинтестинальных стромальных опухолей. Обзор литературы и клиническое наблюдение. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 96-100. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200409

#### Clinical Case

# Avapritinib: a new tyrosine kinase inhibitor for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors. The literature review and clinical case

Daria A. Filonenko™, Bela M. Medvedeva, Andrey A. Meshcheryakov

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia <sup>™</sup>shubina d@mail.ru

We have three drugs for treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST): imatinib, sunitinib and regorafenib. Avapritinib (Ayvakit, BLU-285) is one more drug that was approved in January 2020. Avapritinib is a new selective tyrosine kinase inhibitor of PDGFRA and KIT mutations. Based on NAVIGATOR trial avapritinib was approved by FDA for treatment of PDGFRA exon 18 mutant GIST including D842V. Avapritinib was included in NCCN guidelines in the first line therapy PDGFRA D842V mutant GIST. There are only several cases describe imatinib and regorafenib efficacy in D842V mutation in the literature. Avapritinib is the first drug with high efficacy in D842V mutant GIST. Avapritinib has high efficacy against second mutations that explain its activity in ≥4 lines of treatment. This article summarizes the results of NAVIGATOR trial and describes a clinical case of the patient with advanced GIST who received avapritinib in 6th line of treatment. Partial response was achieved that lasted 9 months. The earliest side effects were periorbital edema and increased lacrimation. Three months later the dose of avapritinib was reduced because of hematological toxicity.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, PDGFRA, avapritinib, BLU-285, Ayvakit.

For citation: Filonenko D.A., Medvedeva B.M., Meshcheryakov A.A. Avapritinib: a new tyrosine kinase inhibitor for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors. The literature review and clinical case. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 96-100. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200409

#### Введение

Для лечения метастатических гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) применяются три препарата: иматиниб, сунитиниб и регорафениб. В январе 2020 г. к этому списку добавился еще один препарат — авапритиниб (ВLU-285, Ayvakit), который одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения пациентов с метастатическими ГИСО с мутациями в экзоне 18 гена PDGFRA [1]. Мутации PDGFRA не превышают 10%. Наиболее часто, до 90% случаев, мутации локализуются в экзоне 18 PDGFRA, 2/3 из них составляет мутация D842V (рис. 1) [2, 3].

Локализация мутаций играет предиктивную роль для терапии тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ). Все мутации в экзоне 18 *PDGFRA*, кроме D842V, чувствительны к терапии зарегистрированными ТКИ. По данным литературы, описаны лишь единичные случаи эффекта при мутации D842V при применении иматиниба [4] и регорафениба [5]. Авапритиниб — первый препарат, обладающий высокой противоопухолевой активностью при мутации D842V.

Авапритиниб разработан небольшой американской фармацевтической компанией Bluprint Medicine для лечения ГИСО и системного мастоцитоза. Основные мишени для авапритиниба — мутация D816V в экзоне 17 КТТ и мутация D842V в экзоне 18 PDGFRA. Мутация D816V гена КТТ, как правило, — вторичная мутация, которая приводит к резистентности ГИСО к иматинибу, сунитинибу и регорафенибу. Мутация D842V гена PDGFRA — первичная мутация. Авапритиниб обладает высокой противоопухолевой активностью при перечисленных мутациях: ингибирующая концентрация (IC50) у авапритиниба менее 1nM, а для остальных ТКИ IC50 измеряется сотнями и тысячами nM (табл. 1) [6].

Авапритиниб — мультикиназный ингибитор, который обладает широким спектром действия в отношении как первичных, так и вторичных мутаций, что и объясняет его активность в поздних линиях лечения (рис. 2). Например, ингибирующая концентрация авапритиниба при делеции 557-558 в экзоне 11 *КІТ* (самая частая первичная мутация) составляет 0,6 nM, что также ниже, чем для других ТКИ.

Исследование NAVIGATOR (BLU-285-1101) – исследование I фазы, на основании которого авапритиниб был одобрен к применению у больных с метастатическими ГИСО при мутациях в экзоне 18 *PDGFRA*.

В исследование включены 250 пациентов. Рекомендуемая доза к применению составила 300/400 мг/сут. Эффект лечения оценен у 164 пациентов. При оценке эффекта все пациенты подразделялись на 2 группы: группа с мутациями в экзоне 18 *PDGFRA* и группа с другими мутациями в поздних линиях лечения ( $\geqslant$ 4) [7–11].

# Эффективность авапритиниба при мутациях *PDGFRA* в экзоне 18

Эффект лечения в подгруппе с мутациями в экзоне 18 PDGFRA оценен у 43 пациентов, у 38 из которых выявлена мутация D842V; 5 пациентов из 38 получили авапритиниб в 1-й линии лечения, остальные 33 пациента получили авапритиниб в качестве 2-й и последующих линий терапии. Объективный ответ отмечен у 83,7%, контроль болезни — у 95,3% пациентов (табл. 2). При медиане наблюдения 10,9 мес медиана времени до прогрессирования и медиана длительности ответа не достигнуты. Следует отметить, что 61% получали терапию авапритинибом более 6 мес.

Таблица 1. Ингибирующая концентрация для ТКИ Table 1. Inhibitory concentration for TBS

	D842V экзон 18 PDGFRA	D816V экзон 17 KIT	Del 557-558 экзон 11 KIT
	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)
Авапритиниб	0,24	0,27	0,6
Иматиниб	656	8481	12
Сунитиниб	118	191	7
Регорафениб	825	3619	17

# Эффективность авапритиниба при других мутациях в ≥4 линиях лечения

В данной подгруппе пациентов эффект лечения оценен у 121 пациента. Объективный ответ составил 19%, контроль болезни — 38% (табл. 3). При медиане наблюдения 10,8 мес длительность ответа составила 10,2 мес, медиана времени без прогрессирования — 3,7 мес. У 61% больных длительность ответа была 6 мес и больше.

Исследование NAVIGATOR демонстрирует высокую эффективность авапритиниба при применении в  $\geqslant$ 4 линиях у пациентов с ГИСО с другими мутациями генов *КІТ* и *PDGFRA*, что важно, так как сегодня нет лекарств для лечения таких пациентов: контроль болезни достигнут у 38% пациентов, в том числе одна полная и 22 частичных регрессий.

#### Авапритиниб в ранних линиях лечения

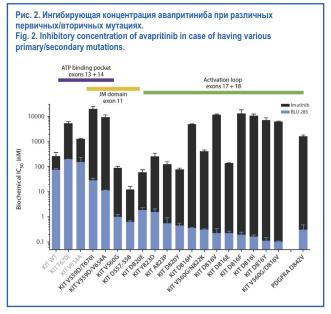
Учитывая высокую эффективность в поздних линиях лечения, авапритиниб изучался во 2 и 3-й линиях лечения – исследование III фазы VOYAGER (BLU-285-130), в котором сравнивается авапритиниб и регорафениб (1:1) [12, 13]. Известны предварительные результаты, в исследовании достигнута первичная конечная цель – время до прогрессирования. В исследование включили 476 пациентов: в группу авапритиниба – 240 пациентов, в группу регорафениба – 236 пациентов. Авапритиниб обладал меньшей эффективностью по сравнению с регорафенибом при оценке медианы времени до прогрессирования: 5,6 и 4,2 мес соответственно. Однако следует отметить, что объективный ответ выше при применении авапритиниба по сравнению с регорафенибом – 17 и 7% соответственно [14].

Планируется проведение другого исследования по сравнению авапритиниба и сунинитиниба во 2-й линии лечения (исследование COMPASS).

#### Нежелательные явления

Наиболее частыми нежелательными явлениями всех степеней (частота ≥20%) у пациентов, получавших авапритиниб, были отеки, тошнота, усталость/астения, когнитивные нарушения, рвота, снижение аппетита, диарея, изменение цвета волос, слезотечение, боли в животе, запоры, сыпь и головокружение. Самыми частыми побочными эффектами 3/4-й степеней были анемия, слабость, боли в животе и повышение билирубина (табл. 4).





Отмена терапии в связи с нежелательными явлениями выполнена у 8,3% пациентов, в том числе у 2% – в связи с когнитивными нарушениями.

Особого внимания заслуживает влияние авапритиниба на центральную нервную систему. Авапритиниб может вызывать внутричеренное кровоизлияние и когнитивные нарушения. Когнитивные нарушения проявлялись расстройствами памяти, головокружением, галлюцинациями, нарушением сна, настроения и речи. Согласно инструкции к препарату, при первом появлении побочного эффекта 1, 2-й степени рекомендуется временно приостановить терапию и в случае разрешения продолжить со снижением дозы авапритиниба на один дозовый уровень. При повторном возникновении или при возникновении побочного эффекта 3, 4-й степени рекомендуется прекратить терапию авапритинибом. Внутричерепное

Таблица 2. Эффективность авапритиниба в подгруппе больных с мутациями PDGFRA в экзоне 18 Table 2. Efficacy of avapritinib in the subgroup of patients with PDGFRA exon18 mutations

Эффект	300/400 мг (n=43); n (%)
Полная регрессия	3 (7,0%)
Частичная регрессия	33 (76,7%)
Стабилизация болезни	6 (14%)
Прогрессирование болезни	1 (2,3%)
Контроль болезни	41 (95,3%)

Таблица 3. Эффективность авапритиниба при других мутациях в поздних линиях лечения

Table 3. Efficacy of avapritinib in case of having other mutations in late-line treatment

Эффект	300/400 мг (n=121); n (%)
Полная регрессия	1 (0,8%)
Частичная регрессия	22 (18,2%)
Стабилизация болезни	6 (14%)
Прогрессирование болезни	23 (19%)
Контроль болезни	46 (38%)

кровоизлияние отмечено у 1% пациентов. У 0,9% пациентов внутричеренное кровоизлияние привело к прекращению терапии, у 1,2% потребовало снижения дозы авапритиниба.

В нашем отделении комбинированных методов лечения ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» 4 пациента получают терапию авапритинибом в рамках программы расширенного доступа Compassion use program (CUP). Мы приводим результаты лечения пациента авапритинибом после стандартной терапии.

#### Клиническое наблюдение

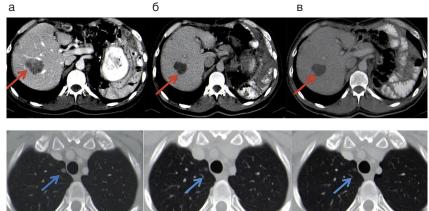
Пациент О., 15.05.1970, 48 лет, обратился в онкологический центр в 2007 г. по поводу ГИСО забрюшинного пространства. В мае 2006 г. выполнено удаление опухоли забрюшинного пространства размерами 20×22 см. При морфологическом исследовании выявлена веретеноклеточного строения с 28 митозами в 50 полях зрения, при иммуногистохимическом исследовании - экспрессия CD 117 (3+). При молекулярно-генетическом исследовании – делеция гена KIT в экзоне 11 557-558. Пациент получал терапию иматинибом в течение 2 мес. Через 10 мес после хирургического лечения (март 2007 г.) выявлены метастазы по брюшине. Начат прием иматиниба 400 мг/сут. На фоне терапии отмечена частичная регрессия. Через 4,5 года (ноябрь 2011 г.) появились новые метастазы по брюшине, и доза иматиниба была увеличена до 800 мг/сут. На фоне лечения (3 мес) отмечена стабилизация болезни. В апреле 2012 г. выполнены резекция большого сальника, удаление опухолевых узлов по брюшине (оптимальная циторедуктивная операция). При морфологическом исследовании - веретеноклеточная стромальная опухоль, при молекулярно-генетическом исследовании выявлена вторичная мутация KIT – точечная замена Y823D в экзоне 17. В течение 8 мес (с апреля по декабрь 2012 г.) был продолжен прием иматиниба 400 мг/сут. В декабре выявлены новые метастазы по брюшине, повторно увеличена доза иматиниба до 800 мг/сут. Однако при первом обследовании, через 3 мес, отмечен рост метастазов.

С февраля по май 2013 г. пациенту проводилось лечение сунитинибом 50 мг/сут в режиме 4/2, на фоне которого от-

Нежелательное явление	Все степени	≥3 степени
Тошнота	131 (64,2%)	5 (2,5%)
Слабость	113 (55,4%)	15 (7,4%)
Анемия	102 (50%)	58 (28,4%)
Когнитивные нарушения • расстройства памяти • когнитивные расстройства • галлюцинации • энцефалопатия	84 (41,2%) 29,4% 10,8% 7,4% 1,5%	8 (3,9%) - - - -
Периорбитальные отеки	83 (40,7%)	
Рвота	78 (38,2%)	4 (2,0%)
Снижение аппетита	77 (37,7%)	6 (2,9%)
Диарея	76 (32,8%)	-
Слезотечение	67 (32,8%)	-
Периферические отеки	63 (30,9%)	-
Отеки лица	50 (24,5%)	-
Запоры	46 (22,5%)	
Головокружение	45 (22,1%)	
Изменение цвета волос	43 (21,1%)	
Повышение билирубина	43 (21,1%)	9 (4,4%)
Боли в животе	4 (20,1%)	11 (5,4%)
Головные боли	34 (16,7%)	-
Диспноэ	34 (16,7%)	-
Диспепсия	32 (15,7%)	-
Гипокалиемия	32 (15,7%)	6 (2,9%)
Расстройство вкуса	31 (15,2%)	_

Рис. 3. Компьютерная томография в динамике (а – март 2019 г., б – май 2019 г., в – август 2019 г.), контрольный метастаз в правой доле печени в VI–VIII сегментах, контрольный метастаз в в верхней доле правого легкого.

Fig. 3. Dynamic computer tomography (a – March 2019, b – May 2019, c – August 2019), to control metastasis in the right lobe in segments VI–VIII of the liver, to control metastasis in the upper lobe of the right lung.



Локализация	Размер/плотность		
метастазов	март	май	август
Печень, правая доля, VI–VIII сегменты	4,2 см/ 54 HU	3,2 см/ 35 HU	3,2 см/ 34 HU
Правое легкое, верхняя доля	0,9 см	0,7 см	0,7 см

мечены дальнейший рост и появление новых метастазов по брюшине. С июля 2013 по февраль 2016 (2,5 года) пациент принимал регорафениб, отмечена частичная регрессия. В связи с дальнейшим прогрессированием болезни (с апреля по октябрь 2016 г.) в течение 10 мес пациент принимал пазопаниб в дозе 400 мг два раза в сутки. Отмечен постепенный рост контрольных метастазов по брюшине и в печени.

В июне 2016 г. пациент принял участие в клиническом исследовании понатиниба. В течение 18 мес проводилась терапия понатинибом 30 мг/сут со стабилизацией болезни. В январе 2018 г. – рост метастазов по брюшине, в печени, появление новых метастазов по брюшине (конгломераты до 12 см в диаметре). В связи со сдавлением мочевого пузыря и выраженным болевым синдромом в июне 2018 г. выполнено удаление метастазов по брюшине (остаточная опухоль – метастазы в печени) и далее до января 2019 г. был продолжен прием понатиниба.

В январе 2019 г. у пациента появились жалобы на боли в грудине, которые были связаны с метастатическим поражением грудины с внекостным компонентом. На метастаз в грудине проведена лучевая терапия, локально суммарная очаговая доза 33 Гр на тело грудины.

В марте 2019 г. выявлены дальнейшее прогрессирование болезни, метастазы в легких, увеличение количества и размеров метастазов в печени.

С марта 2019 г. пациент начал терапию авапритинибом 300 мг/сут в 6-й линии. Через 3 мес терапии размеры и плотность контрольных метастазов в печени уменьшились

и уменьшились размеры метастазов в легких – достигнута частичная регрессия (рис. 3).

Эффект сохранялся до декабря 2019 г. (9 мес). Самыми ранними побочными эффектами были периорбитальные отеки и повышенное слезотечение. Через 3 мес отмечена гематологическая токсичность, что потребовало коррекции дозы до 200 мг/сут. В сентябре 2019 г. отмечены когнитивные нарушения — кратковременное нарушение памяти. Лечение пациента О. суммировано в табл. 5.

В феврале 2020 г. пациент умер от прогрессирования болезни. Общая продолжительность жизни пациента О. с метастатической ГИСО составила 13 лет.

#### Заключение

На основании результатов исследования NAVIGATOR в рекомендации NCCN авапритиниб включен в 1-ю линию лечения ГИСО с мутацией D842V в экзоне 18 *PDGFRA* [15].

Не нужно забывать об эффективности авапритиниба при вторичных мутациях. Это позволяет лечить больных в 4-й линии терапии.

В нашем клиническом наблюдении авапритиниб применялся в 6-й линии лечения, что позволило увеличить продолжительность жизни пациента на 9 мес.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests

Таблица 5. Лечение пациента О. Table 5. The treatment of patient O.						
Линия Длительность Эффект						
1-й линия – иматиниб 400 мг/сут	54 мес (4,5 года)	Частичная регрессия				
Иматиниб 800 мг/сут	3 мес	Стабилизация				
Цитореду	ктивная операция (R0) + иматиниб адъювантн	0				
2-я линия – сунитиниб 50 мг/сут	3 мес	Прогрессирование				
3-я линия – регорафениб 160 мг/сут	30 мес (2,5 года)	Частичная регрессия				
4-я линия – пазопаниб 800 мг/сут	6 мес	Стабилизация				
5-я линия – понатиниб 30 мг/сут	10 мес	Частичная регрессия				
Циторедуктивная операция (R1)						
Понатиниб 30 мг/сут	7 мес					
6-я линия – авапритиниб 300–200 мг/сут	9 мес	Частичная регрессия				
Продолжительность жизни – 13 лет (156 мес)						

#### Литература/References

- FDA prescribing information AIVAKIT (avapritinib) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2020.
- Corless CL, Schroeder A, Griffith D et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tu-2. mors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. J Clin Oncol 2005: 23 (23): 5357.
- Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. Clin Cancer Res 2012; 18: 4458-64.
- Sheima Farag, Neeta Somaiah et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumour patients. Eur J Cancer 2017; 76: 76-83.
- Grellety T, Kind M et al. Clinical activity of regorafenib in PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumor. Future Science OA 2015: 1 (4).
- Evans EK et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFRA mutations. Sci Transl Med 2017: 9: 1-11.
- Heinrich M, von Mehren M, Jones RL et al. Avapritinib is highly active and well tolerated in patients with advanced GIST driven by a diverse variety of oncogenic mutations in KIT and PDGFRA. CTOS Annual Meeting; 2018; Rome, Italy.
- Heinrich M, Jones R, Von Mehren M et al. Clinical response to avapritinib by RECIST and Choi Criteria in ≥4th Line and PDGFRA Exon 18 gastrointestinal stromal tumors (GIST) (oral presentation). In: Connective Tissue Oncology Society annual meeting. 2019.

- Heinrich MC, Jones RL, Von Mehren M, et al. Clinical activity of avapritinib in > fourth-line (4L+) and PDGFRA exon 18 gastrointestinal stromal tumors (GIST) (abstract no. 11022 and poster). J Clin Oncol Conf 2019; 37 (Suppl. 15).
- George S, Bauer S, Jones RL et al. Correlation of ctDNA and response in patients (pts) with PDGFRa D842 GIST treated with avapritinib (abstract no. 1623P and poster). Ann Oncol 2018; 29 (Suppl. 8): viii584.
- Joseph CP, Abaricia SN, Angellis MA et al. Avapritinib for the treatment of GIST: analysis of efficiency, safety, and patient management strategies at the recommended phase 2 dose (abstract no.3258000 and poster). In: Connective Tissue Oncology Society annual meeting. 2019.
- Clinical Trials.gov. (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03465722.
- Bauer S, George S, Kang Y-K et al. 1662TiPVOYAGER: an open-label, randomised, phase III study of avapritinib vs regorafenib in patients (pts) with locally advanced (adv) metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumour (GIST). Ann Oncol 2018; 29 (Suppl. 8): mdy299.058.
- Эл. pecypc: Blueprintmedicines.com/news-releases/news-release-details/blueprint-medicines-announces-top-line-results-phase-3-voyage [Available from: Blueprintmedicines.com/news-releases/news-release-details/blueprintmedicines-announces-top-line-results-phase-3-voyage (in Russian).]
- 15. NCCN Guidelines. Soft tissue sarcoma. Version 1.2020. National Comprehensive Cancer Network Portal, nccn.org

#### Информация об авторах / Information about the authors

Филоненко Дарья Александровна – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: shubina d@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7224-3111

Медведева Бэла Михайловна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. рентгенодиагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: m-diagnostica@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1779-003X

Мещеряков Андрей Альбертович – д-р мед. наук, зав. онкологическим отд-нием лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: a\_meshcheryakov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6009-653X

Daria A. Filonenko - Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: shubina\_d@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7224-3111

Bela M. Medvedeva - D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: m-diagnostica@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1779-003X

Andrey A. Meshcheryakov - D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, E-mail: a meshchervakov@mail.ru: ORCID: 0000-0002-6009-653X

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020

https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200257

Обзор

# Современные возможности лучевой диагностики рака мочевого пузыря

М.М. Сучилова¹, А.Е. Николаев¹, А.Н. Шапиев<sup>⊠2,3</sup>, Г.З. Мухутдинова⁴, П.В. Ткачева⁴, М.В. Никифорова⁴, В.А. Гомболевский¹, С.П. Морозов¹

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; <sup>3</sup>«Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский

«Госсийская детская клиническая облыница» ОТАСУ ВО «Госсийский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

#### Аннотация

<sup>™</sup>shapiev\_an@mail.ru

Одним из распространенных и наиболее тяжелых заболеваний органов мочеполовой системы является рак мочевого пузыря (РМП). Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения РМП занимает 10-е место среди впервые выявленных онкологических заболеваний в мире и 13-е – в структуре смертности. В России он занимает 11-е место в структуре заболеваемости и 16-е – в структуре смертности от онкологических заболеваний. В большинстве случаев первично выявленный РМП диагностируется в возрасте 65–74 лет. Пятилетняя относительная выживаемость при РМП IV стадии составляет около 15%. Своевременное выявление, правильное стадирование процесса и выбранная тактика лечения влияют на прогноз и дальнейшее качество жизни пациента. В статье представлены обзор подходов к стадированию и выявлению РМП, категории стадирования с использованием мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и стандартизированной системы диагностики РМП (Vesical Imaging-Reporting and Data System – VI-RADS). Представлены иллюстрации и краткие обзоры альтернативных методов визуализации образований мочевого пузыря и новых направлений в оценке цифровых медицинских изображений – радиомики и радиогеномики. В будущем применение данных методов должно помочь в определении биологических характеристик опухоли без проведения биопсии.

**Ключевые слова**: рак мочевого пузыря, VI-RADS, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, радиомика.

**Для цитирования:** Сучилова М.М., Николаев А.Е., Шапиев А.Н. и др. Современные возможности лучевой диагностики рака мочевого пузыря. Современная онкология. 2020; 22 (4): 101–108. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200257

#### Review

# Modern possibilities of radiological diagnosis of bladder cancer

Maria M. Suchilova¹, Aleksandr E. Nikolaev¹, Arsen N. Shapiev<sup>⊠2,3</sup>, Guzel Z. Mukhutdinova⁴, Polina V. Tkacheva⁴, Marina V. Nikiforova⁴, Viktor A. Gombolevskiy¹, Sergey P. Morozov¹

Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Children's Clinical Hospital of Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>™</sup>shapiev\_an@mail.ru

#### **Abstrac**

Bladder cancer is one of the most severe and common diseases of genitourinary organs. According to WHO statistics, bladder cancer is the tenth in cancer morbidity structure and the 13th in cancer mortality structure in the world. In Russia, bladder cancer is 11th in cancer morbidity structure and 16th in cancer mortality structure. In most cases, bladder cancer is diagnosed at 65–74 years of age. The 5-year survival rate for stage IV bladder cancer is about 15%. Early detection, correct staging, and management of the patient influence the prognosis and further quality of life. This review shows detection and staging methods of bladder cancer, staging categories based on multiparametric magnetic-resonance imaging with the use of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS). Illustrations and a brief overview of alternative visualization methods of bladder lesions, and new approaches in assessment of digital medical images, radiomics and radiogenomics, are presented. In the future, these methods should help to determine the biological characteristics of the tumor without taking a biopsy.

**Key words:** bladder cancer, Vesical Imaging-Reporting and Data System, magnetic-resonance imaging, CT, PET/CT, radiomics. **For citation:** Suchilova M.M., Nikolaev A.E., Shapiev A.N. et al. Modern possibilities of radiological diagnosis of bladder cancer. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 101–108. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200257

#### Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) – девятый по частоте встречаемости в мире [1]. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) РМП занимает 10-е место среди впервые выявленных онкологических заболеваний в мире и 13-е - в структуре смертности [2]. В России -11-е место в структуре заболеваемости и 16-е – в структуре смертности от онкологических заболеваний [3].

Примерно в 1/3 всех случаев заболевания РМП наблюдается мышечно-инвазивная форма рака [4]. Прогноз и выживаемость также зависят от пола пациента [5]. Частота возникновения РМП у мужчин в 4 раза выше, чем у женщин, тем не менее у женщин данное заболевание диагностируется гораздо позднее, а прогноз хуже [6]. Пятилетняя выживаемость за 2009-2015 гг. составила 77,1% [1].

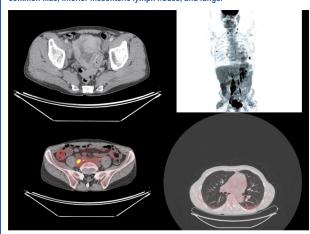
РМП диагностируется в основном в пожилом и старческом возрасте. В большинстве случаев первично выявленный РМП диагностируется в возрасте 65-74 лет [7]. В соответствии с данными ВОЗ популяция людей старше 65 лет к 2050 г. достигнет приблизительно 1,5 млрд, что составит 16% от всемирной популяции [8].

К факторам риска относятся: работа на предприятиях с использованием смол и пластмасс; высокое содержание мышьяка, хлора в воде; прием лекарственных средств (анальгетики, содержащие фенацетин, циклофосфамид); курение; радиация; шистосоматоз; хронический цистит; пептическая язва; генетическая предрасположенность, а также заболевания пародонта [6, 9-12].

#### Методы исследования РМП

Существует множество методов визуализации для оценки наличия и распространенности РМП. «Золотым стандартом» визуальной диагностики РМП является цистоскопия [13]. Данный метод применяется для оценки слизистой оболочки мочевого пузыря (МП), устьев мочеточников и уретры. Также одним из относительно недорогих и часто используемых методов визуализации МП без лучевой нагрузки является ультразвуковое исследование (УЗИ) [14]. Для определения локализации и уровня инвазии опухолевого процесса могут применяться как компьютерная томография (КТ), так и магнитно-резоРис. 1. IV стадия РМП с наличием распространения за пределы МП и вовлечением во вторичный процесс запирательных, общих подвздошных, нижних брыжеечных лимфатических узлов и метастатическим поражением

Fig. 1. Stage 4 bladder cancer with invasion and metastasis in obturator, common iliac, inferior mesenteric lymph nodes, and lungs



нансная томография (МРТ), однако методом выбора считается МРТ [15]. Для оценки опухолевого процесса можно также использовать гибридные методы визуализации, к примеру, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), и количественная МРТ (диффузионно-взвешенные изображения – ДВИ и карты измеряемого коэффициента диффузии – ИКД) применяются для определения уровня биологической активности и используются в основном для определения стадии и динамики процесса во время лечения (рис. 1) [16–18]. В табл. 1, 2 представлены основные преимущества и недостатки различных методов визуализации образований МП.

Для сравнения эффективности методов визуализации можно также использовать такие показатели точности, как чувствительность, специфичность, показатель ценности положительных результатов (positive predictive value – PPV)

	Габлица 1. Преимущества и недостатки негибридных методов визуализации Table 1. Advantages and disadvantages of nonhybrid methods of visualization				
Название метода	Преимущества	Недостатки			
Цистоскопия [19, 20]	Возможность оценить поверхностные изменения слизистой оболочки Возможна цистоскопическая резекция поверхностных опухолей В сочетании с биопсией является стандартом диагностики рецидива	Стоимость Инвазивность Ограниченная чувствительность к определению опухоли на ранней стадии Невозможно определить уровень инвазии и наличие метастазов			
УЗИ [21–24]	Неинвазивность Отсутствие лучевой нагрузки Низкая стоимость	Невозможно определить уровень инвазии Трудности в выполнении УЗИ у пациентов с избыточной массой тела, кальцинированными или плоскими опухолями Трудности в обнаружении поражения диаметром <5 мм при любой локализации и поражений любого размера, расположенных в области шейки или верхушки МП			
KT [25–28]	Неинвазивность Наиболее чувствительный метод для выявления кальцинации В основном используется для оценки метастатически пораженных лимфатических узлов и отдаленных метастазов	Менее чувствительный, чем МРТ, метод стадирования опухолевого процесса, хуже определяется инвазия в прилежащие органы Невозможно определить наличие метастатического поражения лимфатического узла нормального размера Хуже, чем при МРТ, определяются небольшие опухоли без проведения внутривенного контрастирования Невозможность проведения исследования с внутривенным контрастным усилением при наличии у пациента аллергической реакции на контрастный препарат и при нарушении функции почек и наличием металлических протезов в полости таза			
MPT [25–27, 29]	Неинвазивность Отсутствие лучевой нагрузки Наиболее чувствительный метод для диагностики изменений мягких тканей Возможность дифференцировать инвазивную и неинвазивную формы РМП Выявление уровня инвазии и отдаленных метастазов	Стоимость +  Невозможность проведения исследования пациентам с кардиостимулятором, внутричерепными клипсами (кроме титановых) Трудности проведения исследования пациентам с клаустрофобией			

Таблица 2. Преимущества и недостатки гибридных методов визуализации Table 2. Advantages and disadvantages of hybrid methods of visualization					
Название метода	Преимущества	Недостатки			
ПЭТ [30, 31]	Неинвазивность Выявление метаболической активности опухолей Выявление отдаленных метастазов	Стоимость+ Применение затруднено вследствие накопления FDG в моче			
ПЭТ-КТ [30–38]	Неинвазивность Выявление метаболической активности опухолей Выявление регионарных, отдаленных метастазов Превосходит КТ в выявлении отдаленных метастазов В отличие от ПЭТ без совмещения с КТ более высокая анатомическая привязка Использование в процессе неоадъювантной химиотерапии для оценки ответа на лечение Выявление локального рецидива и отдаленных метастазов после радикальной цистэктомии	Стоимость++  Нет убедительных доказательств превосходства над КТ с контрастным усилением в оценке метастатически пораженных лимфатических узлов и отдаленных метастазов Применение затруднено вследствие накопления FDG в моче По сравнению с КТ с контрастным усилением несколько более чувствительный метод для обнаружения РМП, но менее специфичный			
ПЭТ-МРТ [29, 39, 40]	В сравнении с другими лучевыми методиками максимально точная оценка ТNM-стадий при первичном стадировании, выявлении локального рецидива Меньше лучевая нагрузка в сравнении с ПЭТ-КТ	Стоимость+++ Длительное время выполнения исследования Невозможность проведения исследования пациентам с кардиостимулятором, внутричерепными клипсами (кроме титановых) Трудности проведения исследования пациентам с клаустрофобией			
<b>Примечание.</b> ПЭТ-МРТ – позитронно-эмиссионная КТ, совмещенная с МРТ.					

Таблица 3. Показатели точности различных методов визуализации РМП (%)

Table 3. Accuracy rates of different methods of bladder cancer visualization (%)

Название метода	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
Цистоскопия [41]	87	100	98	98
УЗИ [42]	93,24	100	100	16,66
KT [43]	96, 3	86,4	92,8	92,9
MPT [44]	98,1	92,3	100	92,3
ПЭТ-МРТ [45]	84	50	70	70

Таблица 4. Показатели точности различных методов визуализации при выявлении метастазов РМП (%) Table 4. Accuracy rates of different methods of bladder cancer metastases visualization (%)

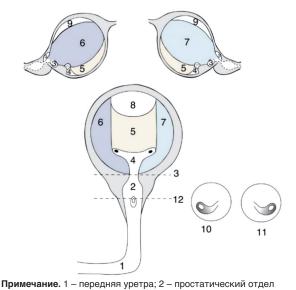
Название метода	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
KT [47]	52,6	93,6	73,2	85,6
ПЭТ-КТ [48]	47	95	80	82

Таблица 5. Гистологическое строение стенки МП

Table 5. Normal histology of the bladder wall					
Слой стенки МП	Гистологическая картина				
Слизистая оболочка	Переходный эпителий Собственная пластинка				
Подслизистая оболочка	Рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань				
Мышечная оболочка	Гладкая мышечная ткань Три слоя: внутренний, циркулярный, наружный В шейке циркулярный слой образует внутренний сфинктер				
Наружная оболочка	На верхнезадней и частично на боковых поверхностях МП – серозная оболочка В остальной части – адвентициальная оболочка				

и показатель ценности отрицательных результатов (negative predictive value – NPV). В табл. 3 приведены значения данных показателей при применении различных методов визуализации в оценке РМП.

Также особое значение имеет оценка распространенности при РМП, поскольку она определяет выбор тактики ведения пациента, объем оперативного вмешательства и дальнейший прогноз. Согласно исследованию, проведенному A. Wallmeroth и соавт., лимфатические узлы поражаются метастазами в 90% случаев, из внутренних органов наиболее Рис. 2. Анатомия МП согласно классификации Japanese Urological Association, the Japanese Society of Pathology, Japan Radiological Society. Fig. 2. Bladder anatomy according to the classification of Japanese Urological Association, the Japanese Society of Pathology, Japan Radiological Society.



уретры; 3 — шейка МП; 4 — треугольник МП; 5 — задняя стенка МП; 6 — правая стенка МП; 7 — левая стенка МП; 8 — верхушка МП; 9 – передняя стенка МП; 10 – устье правого мочеточника; 11 – устье левого мочеточника; 12 – семенной холмик. Note. 1 – anterior urethra; 2 – prostatic urethra; 3 – bladder neck; 4 - trigone; 5 - posterior wall; 6 - right wall; 7 - left wall; 8 - dome; 9 - anterior wall; 10 - right ureteral orifice; 11 - left ureteral orifice; 12 - vermontanum (men).

часто метастазы РМП обнаруживаются в печени (47%), легких (45%), костях (32%), брюшине (19%), плевре (16%), почках (14%), надпочечниках (14%) и кишечнике (13%) [46]. В табл. 4 представлены значения показателей точности различных методов визуализации при оценки метастатического поражения при РМП.

#### Система VI-RADS в оценке опухоли МП

Система VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting and Data System) разработана Европейской ассоциацией урологов в 2018 г. для предоперационного стадирования РМП [49]. Эта система предназначена для стандартизации интерпретации результатов обследования МП с помощью мультипараметрической МРТ. МРТ является отличным методом визуализации для детальной оценки органов малого таза, также

Рис. 3. Схематичные изображения оболочек МП: a — морфологическая схема; b — T2-BИ; b — ДВИ; c — ИКД; d — ДКУ. Fig. 3. Scheme of bladder wall layers: a - morphologic scheme; b - T2-weighted image; c - diffusion-weighted images, d - apparent diffusion coefficient, e - dynamic contrast enhanced. а дви икд ДКУ T2 Примечание. 1 – наружная оболочка; 2 – мышечная оболочка; 3 – собственная пластинка; 4 – переходный эпителий. Note. 1 – the outer layer; 2 – muscularis; 3 – lamina propria; 4 – transitional epithelium.

Таблица 6. Визуализация оболочек на Т2, ДВИ, ИКД, ДКУ Table 6. Layers' visualization on T2, DWI, ADC, DCE					
Слой	T2	дви	икд	дку	
Слизистая оболочка	Не визуализируется	Не визуализируется	Не визуализируется	Визуализируется	
Подслизистая оболочка	Визуализируется	Визуализируется	Визуализируется	Визуализируется	
Мышечная оболочка	Визуализируется	Визуализируется	Визуализируется	Визуализируется	
Наружная оболочка	Визуализируется	Визуализируется	Визуализируется	Визуализируется	

Таблица 7. Протокол для MPT с намагниченностью поля в 1,5 Тл [49, 54–56] Table 7. Parameter settings for 1.5 T MRI scanner [49, 54–56]					
	Т2-ВИ	дви	дку		
ТВ, мс	5000	4500	3,3		
ТЕ, мс	80	88	1,2		
Угол отклонения	90	90	13		
Поле (FOV)	23	27	35		
Матрица	256×189–256	128×109	256×214		
Толщина, мм	4	4	2		
Расстояние между срезами	0-0,4	0-0,4	0		
Количество повторений	1–2	10–15	1		
ДВИ β-факторы		0-800-1000			
<b>Примечание.</b> ТЕ – время эхо, ТR – время повторений.					

Таблица 8. Протокол для MPT с намагниченностью поля в 3 Тл [49] Таблица 8. Parameter settings for 3 T MRI scanner [49]					
	Т2-ВИ	дви	дку		
ТВ, мс	4690	2500 до 5300	3,8		
ТЕ, мс	119	61	1,2		
Угол отклонения	90	90	13		
Поле (FOV)	23	27	15		
Матрица	400×256–320	128×128	192×192		
Толщина, мм	3–4	3–4	1		
Расстояние между срезами	0-0,4	0,3-0,4	0		
Количество повторений	2–3	4–10	1		
ДВИ β-факторы		0-800-1000 (до 2000 с/мм²)			

при применении контрастирования благодаря этому методу можно получить функциональную информацию. МРТ также является методом выбора для местного стадирования, позволяя оценивать на достоверно высоком уровне шейку и верхушку пузыря, местную инвазию, а также поражение запирательных и пресакральных лимфатических узлов [50-52].

Описание по анатомическим сегментам патологических изменений не только важно для хирургов, но является ключевым элементом протокола с подсчетом индекса опухоли. Наиболее удобно анатомия МП представлена согласно классификации Japanese Urological Association, the Japanese Society of Pathology, Japan Radiological Society (рис. 2) [49].

Гистологическое строение (табл. 5) также важно учитывать при описании полученной МРТ-картины. Посредством различных режимов мультипараметрической МРТ (мпМРТ) можно визуализировать различные слои стенки МП (рис. 3).

В сводной табл. 6 представлены режимы МРТ и степень визуализации различных слоев стенки МП.

Перед проведением исследования всегда важно помнить о правильной подготовке пациента и планировании исследования, поскольку это может повлиять на качество исследования.

#### Подготовка пациента перед исследованием [53]:

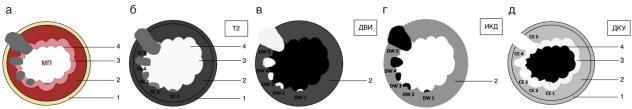
- За 4 ч до исследования не принимать пищу.
- За 1 ч до исследования не мочиться.
- За 1 день до исследования рекомендуются очищение кишечника слабительными средствами, спазмолитики.

Puc. 4. Ключевые MPT-изображения в аксиальной плоскости для стратификации изменений по VI-RADS. Fig. 4. Key axial magnetic-resonance images for VI-RADS stratification.



**Примечание.** Слева – T2-BИ; справа – ДВИ-изображение; по центру – изображение с динамическим контрастированием. **Note.** T2W (left), DWI (right), DCE (middle).

Рис. 5. Стадии опухолевого процесса: a – морфологическая схема; b – T2; e – DBM; e



Примечание. 1 — наружная оболочка; 2 — мышечная оболочка; 3 — собственная пластинка; 4 — переходный эпителий; SC — категория структуры; DW — диффузионно-взвешенная категория; CE — категория контрастного усиления.

Note. 1 — the outer layer; 2 — muscularis; 3 — lamina propria; 4 — transitional epithelium; SC — structural category; DW — diffusion-weighted category; CE — contrast enhanced category.

### Таблица 9. Итоговые баллы по VI-RADS в зависимости от баллов по T2-BИ, ДКУ и ДВИ Table 9. VI-RADS final points according to T2-WI, DCE and DWI categories

Итоговый VI-RADS:	Инвазия	Баллы по Т2-ВИ	Баллы по ДКУ и ДВИ
VI-RADS 1	Мышечная инвазия крайне маловероятна	1	1 по ДКУ и/или 1 по ДВИ
VI-RADS 2	Мышечная инвазия маловероятна	От 2 до 3	2 по ДКУ и/или 2 по ДВИ
VI-RADS 3	Наличие мышечной инвазии сомнительно	3	3 по ДКУ и/или 3 по ДВИ
VI-RADS 4	Мышечная инвазия вероятна	От 3 до 5	4 по ДКУ и/или 4 по ДВИ
VI-RADS 5	Инвазия в мышечный слой и за пределы МП крайне вероятна	От 4 до 5	5 по ДКУ и/или 5 по ДВИ

#### Планирование исследования:

- Положение лежа на спине.
- Катушка для туловища устанавливается над тазом:
  - верхняя граница уровень нижнего межреберья;
  - нижняя граница на 5 см ниже лобкового симфиза.
- Центральный луч лазера фокусируется над передневерхней подвздошной остью: на 5 см ниже подвздошного гребня.

#### Параметры сканирования на МРТ

В табл. 7, 8 представлены примеры протоколов для проведения МРТ-исследований с намагниченностью поля в 1,5 и 3 Тл. На рис. 4 представлены ключевые МРТ-изображения в аксиальной плоскости.

## Категории на основе Т2-взвешенного изображения (Т2-ВИ):

• **Категория 1 (SC1).** Образование размером 10 мм, характеризующееся экзофитным ростом, с наличием ножки или без нее и/или утолщением слизистой оболочки. МР-сигнал от мышечной оболочки равномерно гипоинтенсивный, с четкими контурами.

- Категория 2 (SC2). Образование размером 10 мм, характеризующееся экзофитным ростом, с наличием ножки и/или утолщенной гиперинтенсивной слизистой оболочкой (если визуализируется), или опухоль с широким основанием, с утолщенной гиперинтенсивной слизистой оболочкой (если визуализируется). МР-сигнал от мышечной оболочки равномерно гипоинтенсивный, с четкими контурами.
- **Категория 3 (SC3).** Отсутствие характеристик из категории 2:
  - образование с экзофитным ростом без ножки или с широким основанием;
  - отсутствует утолщение слизистой оболочки (отсутствует полоска гиперинтенсивного МР-сигнала);
  - мышечная оболочка имеет однородный гипоинтенсивный MP-сигнал, без явного нарушения целостности.
- **Категория 4 (SC4).** Прерывание контура мышечной оболочки
- **Категория 5 (SC5).** Распространение опухолевой ткани до перивезикальной жировой клетчатки.

Категории на основе динамического контрастного усиления (ДКУ):

- Категория 1 (СЕ1). Раннее контрастное усиление мышечной оболочки отсутствует.
- Категория 2 (СЕ2). Раннее контрастное усиление мышечной оболочки отсутствует, отмечается раннее контрастное усиление слизистой оболочки.
- Категория 3 (СЕЗ). Отсутствие характеристик из категории 2. Раннее контрастное усиление опухоли, без явного нарушения целостности мышечной оболочки.
- Категория 4 (СЕ4). Раннее контрастное усиление опухоли с локальным распространением на мышечную оболочку.
- Категория 5 (СЕ5). Раннее контрастное усиление опухоли с распространением на всю толщу стенки МП и перивезикальную клетчатку.

#### Категории на основе ДВИ:

- Категория 1 (DW1). Образование размером 10 мм, гиперинтенсивное на ДВИ и гипоинтенсивное на ИКД, с ножкой или без нее и/или утолщенной слизистой оболочкой, гипоинтенсивной на ДВИ. Мышечная оболочка с равномерным изоинтенсивным сигналом на ДВИ.
- **Категория 2 (DW2).** Образование размером 10 мм, гиперинтенсивное на ДВИ и гипоинтенсивное на ИКД, с гипоинтенсивной ножкой и/или утолщенной, гипоинтенсивной на ДВИ слизистой оболочкой или опухоль на широком основании с утолщенной слизистой оболочкой с низкой или промежуточной интенсивностью сигнала на ДВИ. Мышечная оболочка с равномерным изоинтенсивным сигналом на ДВИ.
- Категория 3 (DW3). Отсутствие характеристик из категории 2. Образование гиперинтенсивное на ДВИ. Мышечная оболочка с изоинтенсивным сигналом на ДВИ, без явного нарушения целостности.
- Категория 4 (DW4). Гиперинтенсивное на ДВИ и гипоинтенсивное на ИКД образование с локальным распространением на мышечную оболочку.
- Категория 5 (DW5). Гиперинтенсивное на ДВИ и гипоинтенсивное на ИКД образование с распространением на всю толщу стенки МП и перивезикальную клетчатку.

На рис. 5 схематично представлены разные стадии опухолевого процесса на различных последовательностях.

По результатам мпМРТ-исследования опухолевому процессу присваиваются баллы, по которым определяется степень инвазии у данного пациента, что позволяет лечащему врачу выбрать дальнейшую тактику ведения (табл. 9).

S. Liu и соавт. в своем ретроспективном исследовании рассчитали значения показателей точности для системы VI-RADS и показали, что данная система может эффективно использоваться для определения мышечной инвазии при исследовании пациентов, страдающих РМП [57]. В табл. 10 представлены значения показателей точности при различных итоговых баллах по VI-RADS.

#### Радиомика и радиогеномика

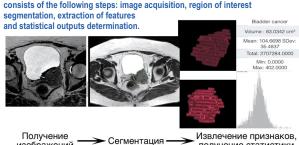
Радиомика – это новое направление в оценке цифровых медицинских изображений, которое заключается в преобразовании изображений в количественные данные с целью объективной и количественной оценки фенотипа опухоли и создания биомаркеров визуализации (рис. 6) [58]. Применение радиомики в практической деятельности должно помочь в определении биологических характеристик опухоли без проведения биопсии. В настоящее время существует множество попыток применения радиомики для определения биомаркеров различных злокачественных опухолей [59].

X. Zhang и соавт. продемонстрировали возможность применения радиомики для анализа ДВИ у пациентов, страдающих РМП [60]. В своем исследовании они отметили, что по цифровым показателям текстуры опухоли можно с высокой долей вероятности отличить низкодифференцированную и высокодифференцированную формы РМП по ДВИ и ИКДкартам. Также вопросом дифференциальной диагностики этих форм рака занимались J. Zheng и соавт. [61]. Они разработали номограмму на основе радиомических признаков, полученных из всей опухоли МП и из базальной части пораТаблица 10. Показатели точности при различных итоговых баллах по VI-RADS (%)

Table 10. Accuracy rates according to VI-RADS final points (%)

Итоговыи VI-RADS:	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
VI-RADS≥2	100,00	21,05	45,45	100,00
VI-RADS≥3	100,00	50,00	56,82	100,00
VI-RADS≥4	94,00	92,11	88,68	95,89
VI-RADS≥5	68,00	98,68	97,15	82,42

Рис. 6. Радиомика определяется как обработка данных визуализации, включающая последовательные этапы: получения изображения, сегментацию интересующей области, извлечение признаков и получение статистики. Fig. 6. Radiomics is defines as medical imaging data processing, which consists of the following steps: image acquisition, region of interest segmentation, extraction of features



Сегментация —> Извлечение признаков, получение статистики

жения на Т2-ВИ. В исследовании показано, что такая радиомика – клиническая номограмма может увеличить точность дифференциальной диагностики на предоперационном этапе. Х. Хи и соавт. с помощью радиомики разработали номограмму для определения риска развития рецидива в течение 2 лет с помощью мпМРТ [62].

S. Wu и соавт. в своем исследовании показали, что радиомика также может успешно использоваться при анализе КТ-изображений для оценки метастатического поражения лимфатических узлов при РМП во время предоперационной подготовки [63]. К. Сһа и соавт. исследовали возможность использования радиомики и алгоритмов глубокого машинного обучения для оценки динамики РМП (определения полного и неполного ответа опухоли на терапию) с использованием данных КТ-исследований до и после лечения [64]. Данное исследование не выявило статистически значимой разницы между результатами работы алгоритмов и заключениями врачей-ренттенологов.

Радиомика тесно связана с радиогеномикой, технологией, позволяющей установить связь между фенотипом опухоли и генотипом пациента. Р. Lin и соавт. на основе данных КТ с контрастным усилением с применением радиомики, радиогеномики и клиникопатологических данных разработали номограмму для определения выживаемости пациентов с диагностированной уротелиальной карциномой [65].

#### Заключение

РМП входит в десятку самых часто встречающихся онкологических заболеваний в мире, и согласно данным ВОЗ число людей, страдающих данной патологией, будет расти. Существует множество методов выявления РМП, но наибольший интерес вызывает мпМРТ, поскольку обладает максимальной тканевой и пространственной визуализацией при отсутствии лучевой нагрузки и инвазии. Известно, что правильное определение стадии опухолевого процесса играет важную роль в определении тактики ведения пациента и коррелирует с показателями выживаемости, смертности и продолжительности безрецидивного периода для каждого конкретного пациента. Система VI-RADS предназначена для облегчения коммуникаций между врачами различных специальностей. Данная система разработана относительно недавно, требует дальнейшего изучения и, возможно, будет дополнена в будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of in-

#### Литература/References

- Статистические данные Национального института онкологии (National Cancer Institute). https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html
  - [Statisticheskie dannye Natsional'nogo instituta onkologii (National Cancer Institute). https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html (in Russian).]
- Статистические данные BO3. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf
  - [Statisticheskie dannye VOZ. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf (in Russian).]
- Статистические данные BO3. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/643russian-federation-fact-sheets.pdf
  - [Statisticheskie dannye VOZ. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/643-russian-federation-fact-sheets.pdf (in Russian).]
- Malayeri AA, Pattanayak P, Apolo AB. Imaging muscle-invasive and metastatic urothelial carcinoma. Curr Opin Urol 2015; 25 (5): 441–8.
- D'Andrea D, Black PC, Zargar H et al. Impact of sex on response to neoadjuvant chemotherapy in patients with bladder cancer. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. Elsevier 2020.
- Saginala K, Barsouk A, Aluru JS et al. Epidemiology of Bladder Cancer. J Med Sci 2020; 8 (1): 15.
- Статистические данные Национального института онкологии (National Cancer Institute). https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html
  - [Statisticheskie dannye Natsional'nogo instituta onkologii (National Cancer Institute). https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html (in Russian).]
- Статистические данные BO3. https://www.who.int/ageing/publications/ global health.pdf?ua=1
  - [Statisticheskie dannye VOZ. https://www.who.int/ageing/publications/global\_health.pdf?ua=1 (in Russian).]
- Naka M, Shuto S, Konishi C, Maekawa K. High prevalence of airway obstruction and pulmonary emphysema in urothelial (renal pelvis, ureter, and bladder) cancer patients. Respir Investig 2020.
- Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. Eur Urol 2017; 71 (1): 96–108.
- Oh H, Lee DH, Giovannucci EL, Keum N. Gastric and duodenal ulcers, periodontal disease, and risk of bladder cancer in the Health Professionals Follow-up Study. Cancer Causes Control 2020; 31 (4): 383–91.
- Mahdavifar N, Ghoncheh M, Pakzad R et al. Epidemiology, incidence and mortality of bladder cancer and their relationship with the development index in the world. Asian Pac J Cancer Prev 2016; 17 (1): 381–6.
- Guideline, N. I. C. E, and National Institute for Clinical Excellence. Bladder Cancer: Diagnosis and Management. BJU Int 2017; 120 (6): 755–65.
- Kamat AM, Karam JA, Grossman HB et al. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol: reducing costs while maximizing sensitivity. BJU Int 2011; 108 (7): 1119–23.
- 15. Hafeez, S, Huddart, R. Advances in bladder cancer imaging. BMC Med 2013; 11 (1): 104.
- Avcu S, Koseoglu MN, Ceylan K et al. The value of diffusion-weighted MRI in the diagnosis of malignant and benign urinary bladder lesions. Br J Radiol 2011; 84 (1006): 875–82.
- El-Assmy A, Abou-El-Ghar ME, Mosbah A et al. Bladder tumour staging: comparison of diffusion- and T2-weighted MR imaging. Eur Radiol 2009; 19 (7): 1575–81.
- Zhou G, Chen X, Zhang J et al. Contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted MR imaging at 3.0T to assess aggressiveness of bladder cancer. Eur J Radiol 2014; 83 (11): 2013–8.
- Isfoss BL. The sensitivity of fluorescent-light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ (CIS) of the bladder: a meta-analysis with comments on gold standard. BJU Int 2011: 108 (11): 1703–7.
- Liu JJ, Droller MJ, Liao JC. New optical imaging technologies for bladder cancer: considerations and perspectives. J Urol 2012; 188 (2): 361–8.
- 21. Hafeez S, Huddart R. Advances in bladder cancer imaging. BMC Med 2013; 11 (1): 104.
- Kamat AM, Karam JA, Grossman HB et al. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol: reducing costs while maximizing sensitivity. BJU Int 2011; 108 (7): 1119–23.
- Park HJ, Hong SS, Kim JH et al. Tumor detection and serosal invasion of bladder cancer: role of three-dimensional volumetric reconstructed US. Abdom Imaging 2010; 35 (3): 265–70.
- Itzchak Y, Singer D, Fischelovitch Y. Ultrasonographic assessment of bladder tumors. 1.
   Tumor detection. J Urol 1981: 126 (1): 31–3.
- Wong-You-Cheong JJ, Woodward PJ, Manning MA, Sesterhenn IA. Neoplasms of the urinary bladder: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2006; 26 (2): 553–80.
- Huang L, Kong Q, Liu Z et al. The diagnostic value of MR imaging in differentiating T staging of bladder cancer: a meta-analysis. Radiology 2018; 286 (2): 502–11.
- Purysko AS, Leão Filho HM, Herts BR. Radiologic imaging of patients with bladder cancer. Semin Oncol 2012; 39 (5): 543–58.
- Hodson NJ, Husband JE, MacDonald JS. The role of computed tomography in the staging of bladder cancer. Clin Radiol 1979; 30 (4): 389–95.
- 29. Sammet S. Magnetic resonance safety. Abdom radiol (NY) 2016; 41 (3): 444–51.
- 30. Harkirat S, Anand SS, Jacob MJ. Forced diuresis and dual-phase 18F-fluorodeoxygluco-

- se-PET/CT scan for restaging of urinary bladder cancers. Indian J Radiol Imaging 2010; 20 (1): 13–9.
- Anjos DA, Etchebehere EC, Ramos CD et al. 18F-FDG PET/CT delayed images after diuretic for restaging invasive bladder cancer. J Nucl Med 2007; 48 (5): 764–70.
- Goodfellow H, Viney Z, Hughes P et al. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)–computed tomography (CT) in the staging of bladder cancer. BJU Int 2014; 114 (3): 389–95.
- Cipollari S, Carnicelli G, Bicchetti M et al. Utilization of imaging for staging in bladder cancer: is there a role for MRI or PET-computed tomography? Curr Opin Urol 2020; 30 (3): 377–86.
- Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD et al. Prospective study of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. J Clin Oncol 2009: 27 (26): 4314–20.
- Drieskens O, Oyen R, Van Poppel H et al. FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32 (12): 1412–7.
- Lu YY, Chen JH, Liang JA et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. Eur J Radiol 2012; 81 (9): 2411–6.
- Lodde M, Lacombe L, Friede J et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron-emission tomography with computed tomography for staging of urothelial carcinoma. BJU Int 2010; 106 (5): 658–63.
- Öztürk H, Karapolat I. Efficacy of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in restaging muscle-invasive bladder cancer following radical cystectomy. Exp Ther Med 2015: 9 (3): 717–24.
- Civelek AC, Apolo A, Agarwal P et al. 18F-FDG PET-MRI in the management of muscle invasive bladder cancer: Challenges in imaging and solutions. J Nucl Med 2016; 57 (Suppl. 2): 1292.
- Civelek A, Lin J, Agarwal P et al. FDG PET-MRI in the management of patients with muscle invasive bladder cancer. J Nucl Med 2017; 58 (Suppl. 1): 753.
- Helenius M, Brekkan E, Dahlman P et al. Bladder Cancer Detection in Patients With Gross Haematuria: Computed Tomography Urography With Enhancement-Triggered Scan Versus Flexible Cystoscopy. Scand J Urol 2015; 49 (5): 377–81.
- Gharibvand MM, Kazemi M, Motamedfar A et al. The role of ultrasound in diagnosis and evaluation of bladder tumors. J Family Med Prim Care 2017: 6 (4): 840–3.
- Capalbo E, Kluzer A, Peli M et al. Bladder cancer diagnosis: the role of CT urography. Tumori 2015; 101 (4): 412–7.
- Abou-El-Ghar ME, El-Assmy A, Refaie HF, El-Diasty T. Bladder cancer: diagnosis with diffusion-weighted MR imaging in patients with gross hematuria. Radiology 2009; 251: 415–21.
- Eulitt P, Altun E, Sheikh A et al. Pilot study of [18F] fluorodexoyglucose positron emission tomography-magnetic resonance imaging (FDG-PET-MRI) for staging of muscle-invasive bladder cancer. J Clin Oncol 2019: e16002.
- Wallmeroth A, Wagner U, Moch H et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): an autopsy study on 367 patients. Urol Int 1999; 62 (2): 69-75.
- Horn T, Zahel T, Adt N et al. Evaluation of computed tomography for lymph node staging in bladder cancer prior to radical cystectomy. Urol Int 2016; 96 (1): 51–6.
- Girard A, Rouanne M, Taconet S et al. Integrated analysis of 18 F-FDG PET/CT improves preoperative lymph node staging for patients with invasive bladder cancer. Eur Radiol 2019: 29 (8): 4286–93.
- Panebianco V, Narumi Y, Altun E et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). Eur Urol 2018; 74 (3): 294–306.
- Malayeri AA, Pattanayak P, Apolo A. B. Imaging muscle-invasive and metastatic urothelial carcinoma. Curr Opin Urol 2015; 25 (5): 441–8.
- Del Giudice F, Barchetti G, De Berardinis E et al. Prospective Assessment of Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) and Its Clinical Impact on the Management of High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients Candidate for Repeated Transurethral Resection. Eur Urol 2020; 77 (1): 101–9.
- Cipollari S, Carnicelli G, Bicchetti M et al. Utilization of imaging for staging in bladder cancer: is there a role for MRI or PET-computed tomography? Curr Opin Urol 2020; 30 (3): 377–86.
- Johnson W, Taylor MB, Carrington BM et al. The value of hyoscine butylbromide in pelvic MRI. Clin Radiol 2020; 62 (11): 1087–93.
- Donaldson SB, Bonington SC, Kershaw LE et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in patients with muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder can distinguish between residual tumour and post-chemotherapy effect. Eur J Radiol 2013; 82 (12): 2161–8.
- Takeuchi M, Sasaki S, Naiki T et al. MR imaging of urinary bladder cancer for T-staging: a review and a pictorial essay of diffusion-weighted imaging. J Magn Reson Imaging. 2013; 38 (6): 1299–309.
- Takeuchi M, Sasaki S, Ito M et al. Urinary bladder cancer: diffusion-weighted MR imaging-accuracy for diagnosing T stage and estimating histologic grade. Radiology 2009; 251 (1): 112.
- Liu S, Xu F, Xu T et al. Evaluation of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) scoring system in predicting muscle invasion of bladder cancer Transl Androl Urol 2020: 9 (2): 445–51.
- Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology 2016; 278 (2): 563–77.

- 59. Yip SS, Aerts HJ. Applications and limitations of radiomics. Phys Med Biol 2016; 61 (13): R150.
- 60. Zhang X, Xu X, Tian Q et al. Radiomics assessment of bladder cancer grade using texture features from diffusion-weighted imaging. J Magn Reson Imaging 2017; 46 (5): 1281-8.
- 61. Zheng J, Kong J, Wu S et al. Development of a noninvasive tool to preoperatively evaluate the muscular invasiveness of bladder cancer using a radiomics approach. Cancer 2019; 125 (24): 4388-98.
- 62. Xu X, Wang H, Du P et al. A predictive nomogram for individualized recurrence stratification of bladder cancer using multiparametric MRI and clinical risk factors. J Magn Reson Imaging 2019; 50 (6): 1893-904.
- Wu S, Zheng J, Li Y et al. A radiomics nomogram for the preoperative prediction of lymph node metastasis in bladder cancer. Clin Cancer Res 2017; 23 (22); 6904-11.
- Cha KH, Hadjiiski L, Chan HP et al. Bladder cancer treatment response assessment in CT using radiomics with deep-learning. Sci Rep 2017: 7 (1): 1-12.
- 65. Lin P, Wen DY, Chen L, Li X et al. A radiogenomics signature for predicting the clinical outcome of bladder urothelial carcinoma. Eur Radiol 2020; 30 (1): 547-57.

#### Информация об авторах / Information about the authors

Сучилова Мария Максимовна - мл. науч. сотр. отд. развития качества радиологии ГБУЗ НПКЦ ДиТ. E-mail: maria.suchilova@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1117-0294; SPIN-код: 4922-1894

Николаев Александр Евгеньевич – мл. науч. сотр. отд. развития качества радиологии ГБУЗ НПКЦ ДиТ. E-mail: a.e.nikolaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5151-4579; SPIN-код: 1320-1651

Шапиев Арсен Нуруллаевич – науч. сотр., отдел ДПО ГБУЗ «Морозовская ДГКБ», Российская детская клиническая больница ФГАОУ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: shapiev\_an@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1890-6711; SPIN-код: 1662-0349

Мухутдинова Гузель Зуферовна – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: dr.guzelzuferovna@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0623-7194; SPIN-код: 5568-0859

Ткачева Полина Витальевна – студентка педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: polya\_tkacheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8349-6598; SPIN-код: 7190-7661

Никифорова Марина Владиславовна – ординатор каф. лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: marina.nikif.802@mail.ru: ORCID: 0000-0001-8933-6544; SPIN-код: 1086-5509

Гомболевский Виктор Александрович – канд. мед. наук, рук. отд. развития качества радиологии ГБУЗ НПКЦ ДиТ. E-mail: gombolevskiy@npcmr.ru; ORCID: 0000-0003-1816-1315; SPIN-код: 6810-3279

Морозов Сергей Павлович – д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ НПКЦ ДиТ. E-mail: npcmr@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0001-6545-6170; SPIN-код: 8542-1720 Maria M. Suchilova - Research Assistant, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies. E-mail: maria.suchilova@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1117-0294: SPIN code: 4922-1894

Aleksandr E. Nikolaev - Research Assistant, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies. E-mail: a.e.nikolaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5151-4579; SPIN code: 1320-1651

Arsen N. Shapiev - Morozov Children's Clinical Hospital, Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: shapiev\_an@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1890-6711; SPIN code: 1662-0349

Guzel Z. Mukhutdinova - Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: dr.guzelzuferovna@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0623-7194; SPIN code: 5568-0859

Polina V. Tkacheva - Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: polva\_tkacheva@mail.ru: ORCID: 0000-0001-8349-6598; SPIN code: 7190-7661

Marina V. Nikiforova – Resident Pirogov Russian National Research Medical University E-mail: marina.nikif.802@mail.ru: ORCID: 0000-0001-8933-6544: SPIN code: 1086-5509

Viktor A. Gombolevskiy - Cand. Sci. (Med.), Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies. E-mail: gombolevskiy@npcmr.ru; ORCID: 0000-0003-1816-1315; SPIN code: 6810-3279

Sergey P. Morozov - D. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies. E-mail: npcmr@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0001-6545-6170; SPIN code: 8542-1720

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.06.2020 Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020 https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200255

Обзор

# Роль лучевой терапии в лечении больных мезотелиомой плевры

Т.Н. Борисова⊠, С.И. Ткачев, С.М. Иванов, С.Б. Алиева, О.П. Трофимова, В.В. Глебовская, В.В. Бредер, К.К. Лактионов, Д.Т. Маринов, А.Г. Абдуллаев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия ™tborisova111@gmail.com

#### Аннотация

Мезотелиома плевры (МП) остается заболеванием с плохим прогнозом, несмотря на использование последних достижений мультимодального лечения. Лучевая терапия (ЛТ) при МП традиционно используется в нескольких направлениях: в радикальном лечении как часть трехмодального подхода, для снижения риска метастазирования на грудной стенке в местах инвазивных вмешательств и в паллиативном лечении. Недостаток надежных рандомизированных исследований привел к отсутствию консенсуса относительно оптимальной радикальной стратегии лечения. Современные мировые рекомендации по лечению МП противоречивы в отношении использования адъювантной радиотерапии в мультимодальном лечении. Хотя роль ЛТ в лечении МП остается неясной, значительные успехи в ее планировании и проведении показывают, что длительная выживаемость может быть достигнута у тех пациентов, для которых до недавнего времени считалось целесообразным только паллиативное лечение. Профилактическое облучение зон инвазивных вмешательств много лет используется как способ профилактики имплантационного метастазирования. Однако ряд рандомизированных исследований и недавний метаанализ не продемонстрировали пользы от данного лечебного подхода. В связи с редкостью МП, тяжелым статусом пациентов, локализацией опухоли значение ЛТ в паллиативном лечении больных МП остается неоднозначным. Недавние завершенные и запланированные исследования позволяют положительно оценить роль паллиативного облучения и рекомендовать его с целью снижения болевого синдрома.

Ключевые слова: мезотелиома плевры, лучевая терапия, адъювантная радиотерапия в мультимодальном лечении, профилактическое облучение зон инвазивных вмешательств.

Для цитирования: Борисова Т.Н., Ткачев С.И., Иванов С.М. и др. Роль лучевой терапии в лечении больных мезотелиомой плевры. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 109-114. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200255

#### Review

# The role of radiation therapy in the treatment of patients with pleural mesothelioma

Tatiana N. Borisova™, Sergey I. Tkachev, Stanislav M. Ivanov, Sevil B. Alieva, Oxana P. Trofimova, Valeria V. Glebovskaya, Valeriy V. Breder, Konstantin K. Laktionov, Dimitr T. Marinov, Amir G. Abdullaev

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>™</sup>tborisova111@gmail.com

Pleural mesothelioma (PM) remains a disease with a poor prognosis, despite the use of the newest achievements of multimodal treatment. Radiation therapy for PM is traditionally used in some directions: in radical treatment as a part of a three-modal approach, for reducing the risk of chest metastasis in areas of invasive interventions and during palliative treatment. The lack of reliable randomized trials has led to an absence of consensus about the optimal radical treatment strategy. Mordern global recommendations for the treatment of PM are controversial regarding the use of adjuvant radiotherapy in multimodal treatment. Although the role of radiation therapy in the treatment of PM remains unclear, significant successes in planning and conducting radiotherapy are showing that long-term survival can be achieved for these patients, for whom, until recently, only palliative treatment was considered as appropriate treatment. For many years, preventive irradiation of areas of invasive interventions has been used as a method to prevent implantation metastasis. However, a number of randomized trials and recent meta-analysis have not demonstrated the benefits of this treatment approach. Due to the rarity of PM, the severe state of patients and tumor localization, the importance of radiation therapy in the palliative treatment of patients with pleural mesothelioma remains controversial. Recent completed and planned studies allow to commend the role of palliative radiation and recommend it in order to reduce pain.

Key words: pleural mesothelioma, radiation therapy, adjuvant radiotherapy in multimodal treatment, prophylactic irradiation of invasive intervention zones.

For citation: Borisova T.N., Tkachev S.I., Ivanov S.M. et al. The role of radiation therapy in the treatment of patients with pleural mesothelioma. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 109-114. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200255

#### Введение

Мезотелиома плевры (МП) – редкая и агрессивная опухоль с медианой выживаемости 9-16 мес [1]. Заболеваемость МП достигла своего пика примерно в 2004 г. в США, в мире в настоящее время вышла на плато, но, как ожидается, увеличится до 2030 г. в Европе, Австралии и Азии [2]. МП ассоциируется с воздействием асбеста и, имея длительный

латентный период, часто наблюдается в когорте пожилых пациентов с серьезной сопутствующей патологией, которая ограничивает выбор лечения. Объективные трудности при рентгенологической интерпретации на ранних стадиях МП еще более сокращают число пациентов, подлежащих радикальному мультимодальному лечению (МЛ), число которых в итоге не превышает 10% [1].

Таблица 1. Современные рекомендации по использованию ЛТ в МЛ больных МП Table 1. Modern recommendations for the use of radiation therapy (RT) in patients with pleural mesothelioma					
Рекомендации	Рекомендации ЛТ в МЛ				
European Society for Medical Oncology (ESMO), 2015 r. [4]	ЛТ может применяться в адъювантном режиме после операции или химиотерапии, для уменьшения частоты местного прогрессирования     Не используется в качестве стандартного лечения	IIA			
European Respiratory Society (ERS), Society of Thoracic Surgeons (ESTS), 2010 r. [5]	ПТ не рекомендуется после плеврэктомии или декортикации Послеоперационная ЛТ после ЭПП возможна в рамках клинических IA исследований				
British Thoracic Society (BTS), 2018 r. [6]	<ul> <li>Не рекомендуется пред- или послеоперационная ЛТ</li> <li>Не рекомендуется облучение гемиторакса</li> <li>При локализованной боли, если локализация боли соответствует области поражения, возможно паллиативное облучение</li> </ul>	Класс А Класс D Класс D			
American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2019 г. [7]  • Хирургия как единственный метод лечения недостаточна • Следует назначать дополнительное противоопухолевое лечение (химиотерапия и/или ЛТ)		Качество доказательств: промежуточное; сила рекомендации: сильная То же			
Клинические рекомендации Минздрава России, 2019 г.	• ЛТ рекомендуется для уменьшения частоты локальных рецидивов после операции в СД 50–70 Гр, а также в качестве паллиативного метода с обезболивающей целью в СД 20–30 Гр	BIII			

В 1980 г. впервые высказано предположение, что для отобранной группы больных МП возможно использовать комбинацию хирургии, химиотерапии и лучевой терапии (ЛТ) для достижения локорегионарного контроля и улучшения показателей выживаемости [3]. Поскольку в настоящее время имеется консенсус относительно необходимости такого мультимодального подхода, стоит вопрос о проведении рандомизированных исследований, определяющих его роль в лечении МП, а также продолжаются дебаты и исследования по его отдельным компонентам.

Инвазивные процедуры на грудной стенке способствуют имплантации опухолевых клеток в месте вмешательства, что может привести к образованию опухоли. Профилактическая ЛТ (ПЛТ) долгое время использовалась рутинно, но ее применение больше связано с традиционными подходами в лечении, чем с доказанной эффективностью. Недавние большие рандомизированные исследования поставили под сомнение пользу профилактического облучения.

Выраженный болевой синдром является одной из ведущих проблем, ухудшающих качество жизни больных МП, и четкое представление о роли ЛТ в паллиативном лечении позволит использовать ее с максимальной эффективностью.

#### ЛТ в мультимодальном лечении

МП – агрессивное заболевание, которое оказалось устойчивым к большинству лечебных стратегий. Ввиду инфильтративного характера роста традиционная цель хирургического вмешательства при МП в виде микроскопической полной резекции малодостижима, и местный рецидив при мезотелиоме остается значимой клинической проблемой, определяющей прогноз заболевания [4-7]. Роль адъювантной ЛТ (АЛТ) в этих условиях остается неясной, и, хотя in vivo линии клеток МП демонстрируют большое разнообразие радиочувствительности, включая высокочувствительные линии, данные о клинической эффективности остаются неубедительными (табл. 1). Отсутствие прогресса в лечении больных МП за последние годы иллюстрируется результатами большого ретроспективного итальянского исследования комбинации химиотерапии, хирургического вмешательства и ЛТ в период с 1982 по 2006 г. [8]. Медиана выживаемости рассчитана в течение 2 отдельных временных интервалов (1982-2000 и 2001-2006 гг.) и составила 310 и 340 дней соответственно.

Исторически радикальным хирургическим вмешательством при МП является экстраплевральная пневмонэктомия (ЭПП), которая представляет собой блочную резекцию как париетальной, так и висцеральной плевры, ипсилатерального легкого, а также перикарда и диафрагмы. Ввиду отсутствия ипсилатерального легкого как значимого дозолимитирующего органа АЛТ на гемиторакс после ЭПП представляется легко осуществимой. Однако исследователи сталкивались с высокими уровнями токсичности, начиная с

2D-методов ЛТ. Ряд центров пытался найти решение этой проблемы, и в литературе описаны оригинальные методики, направленные на локальную эскалацию дозы. Один из таких подходов – селективно-распределенной дозы – представлен исследователями из Memorial Sloan Kettering в 1980-х годах как комбинированный фотонно-электронный метод [9]. Еще одна упоминаемая стратегия – тканещадящая методика, разработанная исследователями из Brigham and Women's Hospital и Dana-Farber Cancer Institute. Это подход, известный как метод умеренных доз фотонов, когда на весь гемиторакс подводится 30 Гр и на области повышенного риска локального рецидива доза увеличивается до 54 Гр [10]. Анализ структуры решидивов после подобных методик показал. что, хотя токсичность, связанная с лечением, приемлема, частота локальных рецидивов составляет 35% и не зависит от подходов в облучении. Ретроспективное исследование, в котором сравнивали методики фотонно-электронной ЛТ до 54 Гр, показало, что технология облучения не влияет на частоту локального и отдаленного прогрессирования или общую выживаемость, но повышение дозы связано с более низкой частотой рецидивов в поле облучения [11].

Новые радиотерапевтические технологии позволили использовать конформное облучение при МП для уменьшения нагрузки на дозолимитирующие структуры. ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT) относится к усовершенствованному варианту конформной ЛТ, позволяющей создавать более гомогенное распределение дозы в сложных объемах мишени, чем может это быть достигнуто с помощью обычных 3D-методов. Недостатком IMRT является эффект распределения низкой дозы в значительном объеме здоровых тканей, в частности в единственном оставшемся легком. В исследовании 2007 г. объем контралатерального легкого, получающего 20 Гр (V20), увеличивался на 7,2% (p<0,01) при использовании IMRT-технологии по сравнению с 3D-конформной ЛТ [12].

MD Anderson Cancer Center одним из первых опубликовал результаты IMRT после ЭПП [13]. Дозы на гемиторакс (CTV) составили 45-50 Гр с IMRT бустом до 60 Гр на области высокого риска рецидива. Результаты лечения 28 пациентов очень обнадеживающие: 9-месячный локальный контроль -100%. Однако энтузиазм в отношении ІМКТ после ЭПП снизился после публикации тремя крупными центрами результатов лечения с использованием подобных IMRT-методик в период с 2006 по 2008 г. Частота фатального пульмонита по этим данным составила от 8 до 46% (табл. 2).

Столь высокие показатели смертности от токсичности хоть и объяснялись высокой суммарной очаговой дозой, интраоперационным введением препаратов платины, однако стало очевидным значимое влияние дозиметрических показателей на контралатеральное легкое, за пороговым уровнем которых ожидается стадия декомпенсации. Это дало толчок к ужесточению и унификации дозных показате-

Таблица 2. Токсичность IMRT после ЭПП в трехмодальном лечении
Table 2. The toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy in the triple-modality treatment

	MD Anderson Cancer Center (2007 г.) [14], n=63	Brigham&Women's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute (2006 г.) [15], n=13	Duke University Medical Centre (2008 г.) [16], n=13
Режим химиотерапии	Цисплатин/пеметрексед	Цисплатин/пеметрексед	Цисплатин/пеметрексед
Суммарная очаговая доза, Гр	60	60	55–60
Средняя доза на контралатеральное легкое, Гр	<8,5	<15	<8
Фатальный пульмонит, %	9,5	46	7,7

Таблица 3. Результаты исследований мультимодального лечения Table 3. The results of the multimodal treatment studies

Исследование, год	n	Химиотерапия	Полная трехмодальная терапия, абс. (%)	Медиана общей выживаемости, мес	
L. Krug и соавт., 2009 [17]	77	3 курса: пеметрексед 500 мг/м² + цисплатин 75 мг/м²	40 (52)	21,9	
EORTC 08031, P. Van Schel и соавт., 2010 [18]	59	3 курса: пеметрексед 500 мг/м² + цисплатин 75 мг/м²	37 (63)	18,4	
Т. Treasure и соавт., 2011 (MARS) [19]	24	3 курса: пеметрексед 500 мг/м² + цисплатин 75 мг/м²	8 (33)	14,4	
R. Federilo и соавт., 2013 [20]	54	3 курса: пеметрексед 500 мг/м² + цисплатин 75 мг/м²	22 (41)	15,5	
S. Hasegawa и соавт., 2016 [21]	42	4 курса: пеметрексед 500 мг/м² + цисплатин 60 мг/м²	17 (40,5)	19,9	

лей на единственное контралатеральное легкое, которые стали рекомендуемыми ограничениями дозы после ЭПП: MLD (средняя доза на легкое) < 8 Гр (для Северной Америки) и < 10 Гр (для Европы); V20 < 7%; V5 < 60% [4, 7, 14, 15].

В соответствии с данными принципами основой лечебной стратегии у пациентов с резектабельной МП служит тримодальная терапия, которая включает индукционную химиотерапию с последующей ЭПП и АЛТ. Данные исследований, проведенных в Северной Америке, Европе и Японии, свидетельствуют о том, что такая стратегия осуществима, однако имеет плохое соотношение риска и пользы и может быть выполнена у малого числа больных (табл. 3).

Последовательно выполненные крупные анализы на основе Национальной раковой базы данных США показали положительное влияние на показатели выживаемости АЛТ после хирургического вмешательства в лечении МП. В анализе 2019 г. G. Lewis и соавт., включающем 24 914 случаев МП, в период 2004-2013 гг. в 3,1% случаев (762 больных) проведено МЛ с АЛТ. В целом в группе МЛ медиана выживаемости выше по сравнению с группой хирургического лечения: 21 и 16 мес соответственно (p<0,001) [22]. В исследовании D. Nelson и соавт. 2017 г. из 20 561 больного МП 274 (1,3%) получали трехмодальное лечение. Трехмодальная терапия явилась независимым фактором лучшего прогноза (отосительный риск 0,52), и наибольшую пользу от такого лечения получили больные с эпителиоидным подтипом МП, медиана общей выживаемости которых увеличена с 14 до 23 мес [23]. В 2019 г. теми же авторами выполнен стратификационный анализ на основании данных о лечении 2846 пациентов с МП, из которых 213 (7%) получили АЛТ. Адъювантное облучение ассоциировалось с улучшением выживаемости у больных с І–ІІ стадиями (относительный риск 0,52; p=0,035), тогда как для группы с III и IV стадиями болезни такого эффекта не отмечено (р=0,190 и 0,562 соответственно). Молодой возраст, низкая коморбидность, эпителиодный вариант опухоли явились факторами лучшего прогноза при многофакторном анализе (p<0,001) [24].

Таким образом, крупнейшие на сегодняшний день ретроспективные анализы показали, что выигрыш в показателях выживаемости при проведении адъювантного облучения после ЭПП можно получить только у отобранной и очень небольшой группы пациентов. Очевидно, что ретроспективные исследования, основанные на данных канцер-регистров, затрудняют экстраполяцию полученных результатов в текущую клиническую практику и существует необходимость в рандомизированных исследованиях. В 2015 г. опубликованы результаты единственного на сегодняшний

день рандомизированного исследования II фазы (SAKK 17/04) [25]. С 2005 по 2012 г. в нем принял участие 151 пациент, получавший 3 курса неоадъювантной химиотерапии (цисплатин 75 мг/ $м^2$  и пеметрексед 500 мг/ $м^2$  в 1-й день каждые 3 нед), из которых 113 (75%) выполнена ЭПП. Больные с полной микроскопической резекцией (R0) включались в дальнейшее исследование, и 54 пациента рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы по 27 больных для проведения АЛТ или динамического наблюдения. Медиана суммарной очаговой дозы находилась в пределах 55,9 Гр, лучевая токсичность определялась развитием пульмонита 3-й степени (7%), 1 больной умер от лучевого пульмонита. Безрецидивная выживаемость статистически не различалась и составила 7,6 мес (95% доверительный интервал – ДИ 4,5-10,7) в группе без ЛТ и 9,4 мес (95% ДИ 6,5-11,9) в группе ЛТ. Частота изолированных локальных рецидивов в зоне облучения составила 5%, а частота отдаленного прогрессирования - 81%, и клинический исход в основном определялся отдаленным прогрессированием заболевания. Несмотря на тенденцию к повышению безрецидивной выживаемости у больных с облучением гемиторакса, медиана общей выживаемости аналогична в группе АЛТ и группе наблюдения: 19,3 мес против 20,8 мес соответственно. Таким образом, рандомизированное исследование не позволило убедительно обосновать добавление АЛТ к ЭПП при МЛ. Негативный сценарий в группе АЛТ также дополнила смерть 1 пациента от лучевого пульмонита.

Это исследование впоследствии тщательно и критически изучено вследствие его потенциального влияния на клиническую практику. Подвергались критике медленный набор и большое число исключенных пациентов, значительная распространенность заболевания, гетерогенный характер планирования ЛТ, отсутствие дозиметрических данных. Сформировалось мнение, что это исследование следует рассматривать скорее как неубедительное, чем как отрицательное, и преждевременно полностью исключать АЛТ из МЛ МП, основываясь только на этих результатах [26]. Ограничения исследования SAKK 17/04 привели к тому, что многие сообщества радиационной онкологии продолжают выступать за использование АЛТ после ЭПП, и фактически ЛТ остается рекомендуемой лечебной опцией после ЭПП при I-III стадиях заболевания в центрах, имеющих соответствующий технический потенциал [4, 7].

Со времени спорного рандомизированного исследования MARS [19], не показавшего пользы ЭПП в МЛ (медиана выживаемости с ЭПП – 14,4 мес, без ЭПП – 19,5 мес), использование ЭПП постепенно сокращалось в пользу орга-

Таблица 4. Рандомизированные и ретроспективные исследования ПЛТ инвазивных трактов Table 4. Randomized and retrospective studies concerning the use of prophylactic procedure tract RT					
Исследование, год п Фракционирование Метастазирование в тракт (PIT/без PIT),					
С. Boutin и соавт., 1995, рандомизированное [31]	40	21 Гр×3 фр.	0/40		
E. Low и соавт., 1995, ретроспективное [32]	19	21 Гр×3 фр.	0		
L. Cellerinet и соавт., 2004, ретроспективное [33]	58		21		
S. Bydder и соавт., 2004, рандомизированное [34]	43	10 Гр×3 фр.	7/10		
N. O'Rourke и соавт., 2007, рандомизированное [35]	61	21 Гр×3 фр.	10/13		
N. Bayman и соавт., 2017–2019, PIT, рандомизированное [36]	375	21 Гр×3 фр.	3/5		
А. Clive и соавт., 2016, SMART, рандомизированное [37]	203	21 Гр×3 фр.	13/16		

носохраняющих хирургических подходов. Из-за низкой токсичности и сходной или потенциально более высокой общей выживаемости наблюдается тенденция к широкому использованию плеврэктомии/декортикации (П/Д). Такой щадящий хирургический подход имеет высокий риск микроскопически неполных резекций, что дает еще более сильное обоснование АЛТ, но делает ее очень сложной дозиметрической залачей.

Большая часть исследований, оценивающих результаты IMRT v больных МП с двумя сохраненными легкими, получена в Memorial Sloan Kettering Cancer Center. В ретроспективном исследовании сообщалось о 36 пациентах, получавших IMRT с медианой дозы 46,8 Гр (диапазон 41,4-50,4 Гр) после  $\Pi/\Xi$  (56%) или без операции (44%). При приемлемых уровнях токсичности (20% случаев острого пульмонита 3-й степени) медиана выживаемости – 26 мес у оперированных пациентов и 17 мес – в неоперабельных случаях [27].

В последующем анализе «паттернов неудач» изучены результаты IMRT у 67 больных МП, 76% из которых имели III или IV стадию заболевания. Неоадъювантная химиотерапия проведена 76% пациентов, 37% случаев признаны нерезектабельными, остальным выполнена П/Д. При лучевом лечении использовалась технология IMRT, медиана суммарной дозы составила 46,8 Гр. Основной неудачей лечения явился локальный рецидив: показатели 2-летнего локального прогрессирования – 74%. Тем не менее медиана общей выживаемости во всей группе составила 24 мес, и более длительный безрецидивный промежуток по сравнению с группой самостоятельной ЛТ без хирургического лечения связан с проведением трехмодальной терапии [28].

Основываясь на разработанных методиках ЛТ, в Memorial Sloan Kettering Cancer Center с 2008 г. начато исследование роли IMRT при органосохраняющем лечении МП. Позже к исследованию присоединился MD Anderson Cancer Center. В общей сложности набраны 45 пациентов, результаты опубликованы в 2016 г., исследование известно под названием IMPRINT (Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy) [29]. Всем пациентам проведено не менее 3 курсов химиотерапии: пеметрексед (500 мг/м²) и цисплатин  $(75 \text{ мг/м}^2)$  или карбоплатин (AUC, 5 мг) каждый 21 день. Через 4-6 нед 21 больному выполнена П/Д или расширенная П/Д (с резекцией диафрагмы и перикарда), 11 больных признаны неоперабельными. Из хирургической группы 2 больных исключены из дальнейшего исследования в связи с прогрессированием, 3 отказались от облучения, и IMRT проведено 27 пациентам. Объем опухоли определялся на основании данных позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой, для учета дыхательных движений выполнялась четырехмерная компьютерная томография. Медиана дозы составила 46,8 Гр (диапазон 28,8-50,4 Гр). Средняя доза на легкие ограничена 21 Гр; V20 ипсилатерального легкого от 37 до 40% и V20 контралатерального легкого до 7%. Легочная токсичность 3-й степени наблюдалась у 2 больных, 2-й степени – у 6 больных. Двухлетние показатели общей выживаемости значимо различались у пациентов с резектабельным и незектабельным процессом: 59% против 25%. Медиана общей выживаемости в группе составила 23,7 мес. У большинства пациентов (59%) первым рецидивом явилось локальное прогрессирование в поле облучения, и только R0-резекция являлась значимым предиктором локального контроля.

Полученные данные исследования II фазы свидетельствуют о том, что такая методика лечения является безопасной, имея приемлемую частоту легочной токсичности, но авторы подчеркивают, что способствуют этому 10-летний опыт использования сложной методики лечения, тшательный отбор пациентов, выполнение алгоритма сопутствующей терапии больных. Поэтому мнение авторов о том, что данный подход стал новой парадигмой лечения местнораспространенной МП, является достаточно спорным исходя из неопределенной эффективности и технической сложности.

В настоящее время IMRT после П/Д не рассматривается как лечебная опция в МЛ.

#### Профилактическая ЛТ

Морфологическое подтверждение диагноза мезотелиомы требует выполнения трансторакальной биопсии плевры, торакоскопии, видеоассистированных торакальных вмешательств (VATs) или торакотомии. Также больные МП часто нуждаются в дренировании плевральных выпотов. Такие инвазивные процедуры на грудной клетке способствуют метастазированию в инвазивные тракты, что приводит к образованию опухолевых очагов, диссеминации процесса, болевому синдрому, ухудшению качества жизни. Частота метастазов в грудную стенку колеблется от 2 до 50% и зависит от выполняемой процедуры [30].

В стремлении минимизировать имплантацию опухоли и предотвратить развитие метастазов в инвазивных трактах на грудной стенке в мире более 25 лет широко распространена практика облучения мест инвазивных вмешательств, известная как профилактическое облучение трактов (Prophylactic Irradiation of Tracts – PIT). Между тем ПЛТ на протяжении всех этих лет является спорной лечебной опцией, и клиническая практика варьирует в зависимости от традиционных местных подходов. Противоречивые результаты первых рандомизированных и многочисленных ретроспективных исследований ПЛТ привели к неопределенности относительно ее эффективности и вызвали различия в международных руководствах по лечению МП (табл. 4).

Два первых исторических исследования 1995 г. явились основой для стандартной клинической практики профилактического облучения трактов [31, 32]. E. Low и соавт. наблюдали 19 пациентов, получавших ПЛТ, и в течение 10 мес наблюдения ни у одного из этих пациентов не развилось метастазирование в инвазивный тракт. В исследовании С. Boutin с соавт. рандомизированы 40 пациентов на ПЛТ или без облучения после торакоскопии. Ни в одном случае ПЛТ не возникли метастазы, тогда как у 40% пациентов без облучения отмечено появление метастазов в области инвазивных трактов.

Более поздние рандомизированные исследования 2004 и 2007 гг. не подтверждали пользы ПЛТ, и авторы одного из них впоследствии опубликовали в «Европейском респираторном журнале» статью, где назвали ПЛТ «бессмысленной тратой ресурса» [34, 35, 38].

Однако до 2016-2017 гг. ПЛТ как стандартная лечебная опция рассматривалась в большинстве национальных рекомендаций вплоть до опубликования результатов 2 крупных рандомизированных исследований III фазы - РІТ и SMART. В исследовании РІТ 375 больных рандомизированы в 2 равные группы для ПЛТ или наблюдения. Количество возникших метастазов в двух группах достоверно не различалось и составило 3 и 5% соответственно [36]. Исследование SMART, включавшее 203 пациентов, не продемонстрировало пре-

имущества ПЛТ перед выжидательной тактикой как в отношении метастазирования в грудную стенку, так и в отношении показателей выживаемости (р=0,55) [37]. Недавний метаанализ, объединяющий все 5 существующих на сегодняшний день рандомизированных исследований по ПЛТ, позволил окончательно отказаться от этой клинической практики как от «бессмысленной траты ресурса» [39].

ПЛТ на область инвазивных вмешательств для предотвращения метастазирования в настоящее время не рекомендуется.

### Паллиативная ЛТ

Роль ЛТ в паллиативном лечении больных МТ с учетом распространенности опухолевого процесса, локализации вблизи критических структур, состояния больных и прогноза во многом недооценена.

В первом проспективном исследовании, проведенном в Глазго в 1991 г. и изучавшем роль паллиативной ЛТ в лечении МП, показана некоторая ее краткосрочная польза. Сообщалось о 22 пациентах, получавших облучение с использованием гамма-терапевтических аппаратов Со-60 в дозе 30 Гр за 10 фракций. Медиана выживаемости после ЛТ составила 4 мес. Контроль боли улучшился у 13 из 19 пациентов через 1 мес после лечения, но у 9 из 12 пациентов боль усилилась через 3 мес, а через 5 мес контроль боли ухудшился у 6 из 7 пациентов. Таким образом, продемонстрировано, что ЛТ может уменьшить боль, вызванную МП, но ее эффект кратковременный [40].

Несмотря на то, что в течение последних 30 лет ЛТ рассматривалась в качестве ключевого обезболивающего лечения, систематический обзор 2014 г. показал, что имеются очень ограниченные доказательства 3-го уровня положительной роли ЛТ в купировании боли при МП. В исследованиях использовалось большое разнообразие доз и режимов фракционирования, что не привело к четкому консенсусу относительно оптимального режима облучения. Кроме того, не проведены проспективные исследования с использованием валидных конечных точек [41].

Таким образом, требовалось исследование роли паллиативной ЛТ с использованием стандартных схем ЛТ и точных критериев эффективности, и в 2015 г. опубликованы результаты исследования II фазы – SYSTEMS (SYmptom Study of radioThErapy in MeSothelioma) [42]. Это самое крупное на сегодняшний день исследование, включающее 40 пациентов с уровнем боли 4 по визуальной аналоговой шкале, которым проводилась ЛТ в стандартном режиме паллиативного облучения (20 Гр за 5 фракций). Первичной конечной точкой был уровень боли через 5 нед после ЛТ. Контроль боли определялся как уменьшение боли на 30% от исходного уровня и регистрировался в суточной эквивалентной дозе морфина, позволяющей сравнивать различные типы анальгезии и их изменения после ЛТ. У 14 (35%) пациентов отмечено клинически значимое уменьшение боли через 5 нед после ЛТ. У 9 (22,5%) пациентов наблюдалось уменьшение боли на 60%, а у 5 (12,5%) пациентов – полный ответ – 100%. ЛТ не повлияла на другие симптомы заболевания, такие как нарушение дыхания, слабость, диспепсия. Медиана выживаемости у ответивших на лечение больных составила 106 дней и была несколько выше, чем у неответивших пациентов (93 дня), но разница не стала статисти-

чески значимой (р=0,465). Полученные данные подтверждают, что ЛТ является эффективным паллиативным лечением для части пациентов с выраженной болью, в то же время не отмечено связи между контролем боли и изменением других симптомов заболевания, и паллиативная ЛТ должна рассматриваться только для контроля боли.

Испытание SYSTEMS имеет свои ограничения, что связано с небольшой выборкой больных, малой продолжительностью жизни и выбором режима ЛТ, который не является консенсусом в отношении методики ЛТ для паллиативного лечения пациентов с МП. Стартовало исследование SYSTEMS-2, где будет проверена гипотеза, что более высокая доза облучения позволит добиться клинически значимого уменьшения боли у большей части пациентов и может увеличить продолжительность аналгезии [43]. Будет использована преимущественно IMRT для увеличения дозы при сохранении допустимых ограничений для нормальных тканей при режиме фракционирования 36 Гр за 6 фракций.

Таким образом, ЛТ остается эффективным методом паллиативного лечения больных МП с выраженным болевым синдромом, позволяющим добиваться клинически значимого эффекта у большой части больных.

### Заключение

Роль ЛТ в МЛ МП остается неопределенной. Все современные значимые рандомизированные и нерандомизированные исследования при анализе их результатов можно признать спорными или неубедительными. Это дает основание для дальнейшего изучения роли ЛТ при МП и, возможно, позволит использовать новые лечебные подходы.

От практики профилактического облучения инвазивных трактов в настоящее время отказались все сообщества радиационной онкологии в связи с доказанным отсутствием пользы. Роль ЛТ в паллиативном лечении онкологических больных сложно переоценить, и паллиативное облучение у больных МП остается ведущим методом обезболивания.

Тезисы, озвученные на 14 Международной конференции под эгидой Международной группы по изучению мезотелиомы в 2019 г., позволили обобщить накопленный опыт и очертить перспективы [44]:

- 1) ЛТ остается важным компонентом лечения мезотелиомы, и ее использование продолжает развиваться по мере совершенствования технологии планирования и лечения;
- 2) использование ЛТ для улучшения локального контроля уже много лет является распространенным адъювантным методом лечения после ЭПП;
- 3) современные варианты лечения с использованием передовых технологий, включая протонную терапию, IMRT и томотерапию, приводят к новым потенциальным вариантам лечения после сохранных операций и в нерезектабельных случаях;
- 4) технологические усовершенствования также повышают роль ЛТ в паллиативном лечении МТ. Ожидаются результаты SYSTEMS-2 – рандомизированного исследования повышения дозы в паллиативном облучении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of in-

### Литература/References

- Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. Lancet 2005; 366: 397-408.
- 2. Robinson B. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. Ann Cardiothorac Surg 2012; 1: 491-6.
- Antman KH, Blum RH, Greenberger JS et al. Multimodality therapy for malignant mesothelioma based on a study of natural history. Am J Med 1980; 68: 356-2.
- Baas P, Fennell D, Kerr KM et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 (5): 31-9.
- Scherpereel A, Astoul P, Baas P et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 2010; 35 (3): 479-95.
- Woolhouse I, Bishop L, Darlison L et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax 2018; 73 (1): 1-30.
- Kindler HL, Ismaila N, Armato SG et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018; 36 (13): 1343–73.
- Barbieri PG, Marinaccio A, Ferrante P et al. Effects of combined therapies on the survival of pleural mesothelioma patients treated in Brescia, 1982-2006, Tumori 2012; 98 (2): 215-9.
- Mychalczak B, Nori D, Armstrong JG et al. Results of treatment of malignant pleural mesothelioma with surgery, brachytherapy and external beam irradiation. Endocurie Hypertherm Oncol 1989: 5: 245.
- Baldini EH, Recht A, Strauss GM et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. Ann Thorac Surg 1997; 63 (2): 334-8.
- Allen AM, Den R, Wong JS et al. Influence of radiotherapy technique and dose on patterns of failure for mesothelioma patients after extrapleural pneumonectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007: 68 (5): 1366-74.

- Krayenbuehl J, Oertel S, Davis JB, Ciernik IF. Combined photon and electron three-dimensional conformal versus intensity-modulated radiotherapy with integrated boost for adjuvant treatment of malignant pleural mesothelioma after pleuropneumonectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69 (5): 1593–9.
- Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR et al. Promising early local control of malignant pleural mesothelioma following postoperative intensity modulated radiotherapy (IMRT) to the chest. Cancer J 2003; 9 (6): 476–84.
- Rice DC, Smythe WR, Liao Z et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69 (2): 350–7.
- Allen AM, Czerminska M, Janne PA et al. Fatal pneumonitis associated with intensitymodulated radiation therapy for mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65 (3): 640–5.
- Miles EF, Larrier NA, Kelsey CR et al. Intensity-modulated radiotherapy for resected mesothelioma: the Duke experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71 (4): 1143–50.
- Krug LM, Pass HI, Rusch VW et al. Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Extrapleural Pneumonectomy and Radiation for Malignant Pleural Mesothelioma. J Clin Oncol 2009: 27 (18): 3007–13.
- Van Schil PE, Baas P, Gaafar R et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. Eur Respir J 2010; 36: 1362–9.
- Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. Lancet Oncol 2011; 12 (8): 763–72.
- Federico R, Adolfo F, Giuseppe M et al. Phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by surgery and radiation in the treatment of pleural mesothelioma. BMC cancer 2013; 13: 22–9.
- Hasegawa S, Okada M, Tanaka F et al. Trimodality strategy for treating a feasibility study
  of induction permetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation (Japan Mesothelioma Interest Group 0601 Trial). Int J
  Clin Oncol 2016: 21 (3): 523–30.
- Lewis GD, Dalwadi SM, Farach A, Butler B. The Role of Adjuvant Radiotherapy in the Treatment of Pleural Mesothelioma. Ann Surg Oncol 2019; 26 (6): 1879–85.
- Nelson DB, Rice DC, Niu J et al. Long-Term Survival Outcomes of Cancer-Directed Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: Propensity Score Matching Analysis. J Clin Oncol 2017: 35 (29): 3354–62.
- Nelson DB, Rice DC, Mitchell KG, Tsao AS. Defining the role of adjuvant radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: a propensity-matched landmark analysis of the National Cancer Database. J Thorac Dis 2019; 11 (4): 1269–78.
- Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2015: 16 (16): 1651–8.
- Rimner A, Simone CB, Zauderer MG et al. Hemithoracic radiotherapy for mesothelioma. lack of benefit or lack of statistical power? Lancet Oncol. 2016; 17 (2): 43–4.

- Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83 (4): 1278–83.
- Rimner A, Spratt DE, Zauderer MG et al. Failure patterns after hemithoracic pleural intensity modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014: 90 (2): 394–401.
- Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR et al. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. J Clin Oncol 2016; 34 (23): 2761–8.
- Lee C, Bayman N, Swindell R et al. Prophylactic radiotherapy to intervention sites in mesothelioma: a systematic review and survey of UK practice. Lung Cancer 2009; 66: 150–6.
- Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. Chest 1995: 108 (3): 754–8.
- Low EM, Khoury GG, Matthews AW et al. Prevention of tumour seeding following thoracoscopy in mesothelioma by prophylactic radiotherapy. Clin Oncol 1995; 7: 317–8.
- Cellerin L, Garry P, Mahe MA et al. Malignant pleural mesothelioma: Radiotherapy for the prevention of seeding nodules. Rev Mal Respir 2004; 21: 53–8.
- Bydder S, Phillips M, Joseph DJ et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. Br J Cancer 2004; 91 (1): 9–10.
- O'Rourke N, Garcia JC, Paul J et al. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. Radiother Oncol 2007: 84: 18–22.
- Bayman N, Appel W, Ashcroft L et al. Prophylactic Irradiation of Tracts in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: An Open-Label, Multicenter, Phase III Randomized Trial. J Clin Oncol 2019; 37 (14): 1200–8.
- Clive AO, Taylor H, Dobson L et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17 (8): 1094–104.
- Muirhead R, O'Rourke N. Drain site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma: a wasted resource. Eur Respir J 2007; 30: 1021.
- Bergamin S, Tio M, Stevens MJ. Prophylactic Procedure Tract Radiotherapy for Malignant Pleural Mesothelioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Transl Radiat Oncol 2018; 13: 38–43.
- Bissett D, Macbeth FR, Cram I. The Role of Palliative Radiotherapy in Malignant Mesothelioma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1991; 3 (6): 315–7.
- 41. Macleod N, Price A, O'Rourke N et al. Radiotherapy for the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. Lung Cancer 2014; 83 (2): 133–8.
- Macleod N, Chalmers A, O'Rourke N et al. Is radiotherapy useful for treating pain in mesothelioma? A phase II trial. J Thorac Oncol 2015: 10 (6): 944–50.
- Ashton M, O'Rourke N, Macleod N et al. SYSTEMS-2: a randomised phase II study of radiotherapy dose escalation for pain control in malignant pleural mesothelioma. Clin Transl. Radiat Oncol 2018: 8: 45–9.
- MacRae RM, Ashton M, Lauk O et al. The role of radiation treatment in pleural mesothelioma: Highlights of the 14th International Conference of the International mesothelioma interest group. Lung Cancer 2019; 132: 24–7.

### Информация об авторах / Information about the authors

Борисова Татьяна Николаевна – ст. науч. сотр. отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: tborisova111@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5570-684X

Ткачев Сергей Иванович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-8965-8172

Иванов Станислав Михайлович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ОRCID: 0000-0003-1958-7262

Алиева Севил Багатуровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-6835-5567

Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-7204-370X

Глебовская Валерия Владимировна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-8062-570X

Бредер Валерий Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-6244-4294

Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-4469-502X

Маринов Димитр Тодорович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния амбулаторных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-3094-362X

Абдуллаев Амир Гусейнович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. торакального отд-ния, торако-абдоминального отд. НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: amirdo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0104-9087

Tatiana N. Borisova – Senior Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: bbrisova111@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5570-684X

Sergey I. Tkachev – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-8965-8172

Stanislav M. Ivanov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-1958-7262

Sevil B. Alieva – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-6835-5567

Oxana P. Trofimova – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-7204-370X

Valeria V. Glebovskaya – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-8062-570X

Valeriy V. Breder – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-6244-4294

Konstantin K. Laktionov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4469-502X

Dimitr T. Marinov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-3094-362X

Amir G. Abdullaev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: amirdo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0104-9087

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.05.2020 Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020

Клинический случай

# Рак эктопированной околощитовидной железы: от диагностики до лечения (клинический случай)

А.К. Аллахвердиев<sup>⊠1,2</sup>, Н.А. Малкина¹, К.К. Носкова¹, В.Н. Гриневич¹, И.Ю. Фейдоров¹, А.Ф. Кецба¹, Е.В. Быстровская¹, Ю.В. Эмбутниекс¹, М.В. Путова¹, Д.А. Сынкова¹

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>™</sup>a.allakhverdiev@mknc.ru

#### Аннотация

Представлен клинический случай длительного течения язвенной болезни желудочно-кишечного тракта с последующим проявлением дисфагии. В ходе обследования у пациента выявлен тяжелый гиперпаратиреоз, что натолкнуло на диагностический поиск аденомы околощитовидной железы, которая является причиной гиперпатиреоза в 80–85% случаев. Инструментальными методами исследования выявлено, что причиной основной жалобы – дисфагии – явилось образование в заднем верхнем средостении до 5 см, сдавливающее пищевод. При транспищеводной аспирационной биопсии: цитологическая картина, сходная с тиреоидным эпителием с частью онкоцитарной дифференцировки. При иммунологическом исследовании смыва на паратиреоидный гормон выявлена высокая экспрессия исследуемого показателя. Сцинтиграфия с <sup>99m</sup>Тс-пертехнетатом выявила точную топику образования околощитовидной железы в заднем средостении – атипичное расположение. Проведено хирургическое лечение в объеме торакоскопического удаления опухоли средостения. Радикальность оперативного вмешательства подтверждена лабораторно. Уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови значительно снизился. При морфологическом заключении получены достоверные данные о злокачественном поражении околощитовидной железы. Последующее лечение пациента заключалось в коррекции тяжелой гиперкальциемии в послеоперационном периоде путем назначения деносумаба, что привело к стабилизации состояния.

**Ключевые слова:** рак околощитовидной железы, аденома околощитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз, остеопороз, транспищеводная аспирационная биопсия, деносумаб.

**Для цитирования:** Аллахвердиев А.К., Малкина Н.А., Носкова К.К. и др. Рак эктопированой околощитовидной железы – от диагностики до лечения. Клинический случай. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 115–119. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200293

### Clinical Case

## Cancer of an ectopic parathyroid gland: from diagnosis to treatment (clinical case)

Arif K. Allakhverdiev<sup>⊠1,2</sup>, Natalia A. Malkina¹, Karina K. Noskova¹, Vyacheslav N. Grinevich¹, Ilya Yu. Feidorov¹, Astanda F. Ketsba¹, Elena V. Bystrovskay¹, Yulia V. Embutniex¹, Maria V. Putova¹, Daria A. Synkova¹

<sup>1</sup>Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

□a.allakhverdiev@mknc.ru

### Abstract

The article presents a clinical case of a prolonged course of gastrointestinal ulcer disease, followed by dysphagia. During the examination, severe hyperparathyroidism was revealed, which subsequently prompted a diagnostic search for a parathyroid adenoma, which is the cause of hyperathyroidism in 80–85% of cases. With instrumental methods of research, the cause of the main complaint is dysphagia, a formation in the posterior upper mediastinum up to 5 cm, compressing the esophagus. With transoesophageal aspiration biopsy (EUS-TYPE). The cytological picture is similar to the thyroid epithelium with part of the oncocytic differentiation. In an immunological study, lavage for parathyroid hormone showed high expression. Scintigraphy with Tc-99m pertechnetate revealed the exact topic of the formation of the parathyroid gland in the posterior mediastinum – an atypical location. Surgical treatment was performed in the amount of thoracoscopic removal of the mediastinal tumor. The radical nature of the surgical intervention was confirmed by laboratory. Serum PTH levels decreased significantly. Upon receipt of the morphological conclusion, reliable data on malignant damage to the parathyroid gland were obtained. Subsequent treatment of the patient consisted in the correction of severe hypercalcemia in the postoperative period by prescribing denosumab, which led to the stabilization of the patient's condition.

**Key words:** parathyroid cancer, parathyroid adenoma, primary hyperparathyroidism, osteoporosis, transesophageal aspiration biopsy, denosumab.

For citation: Allakhverdiev A.K., Malkina N.A., Noskova K.K. et al. Cancer of an ectopic parathyroid gland: from diagnosis to treatment (clinical case). Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 115–119. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200293

### Введение

Карцинома околощитовидной железы представляет собой очень редкую и опасную опухоль – причину первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), влекущую за собой массу нежелательных проявлений, таких как: остеопороз, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, деформация костей, переломы, нарушение походки, нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение фильтрационной и концентрационной функции почек, рецидивирующие дефекты слизистой двенадцатиперстной кишки (ДПК) и желудка, панкреатиты, кальцинаты поджелудочной железы, панкреокалькулез, нарушение ритма и проводимости, нарушения фосфорнокальциевого обмена и многие другие тяжелые заболевания, ведущие к инвалидности [1-3]. В отличие от аденом околощитовидной железы, которые представляют собой распространенную эндокринную патологию и составляют 85-90% случаев [4], карциномы паращитовидной железы занимают менее 1%, согласно Национальной базе данных по раку (NCDB) [5]. Диагностика паратиреоидного рака является сложной задачей. Как правило, уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальция в сыворотке крови значительно выше, чем при обычном ПГПТ [6]. Гистологическое исследование операционного материала является единственным способом подтверждения карциномы паращитовидной железы, однако из-за редкости данной опухоли никаких критериев стадирования не существует.

### Клинический случай

Пациент И., 72 г. Из анамнеза известно, что с 1999 г. выявлена язвенная болезнь ДПК. Проводилась консервативная терапия с положительной динамикой без последующего наблюдения. Клинические симптомы обострения отмечал давно. В 2014 г. появились жалобы на периодическую изжогу. Самостоятельно принимал антисекреторные препараты с клинически положительным эффектом, с последующей самостоятельной отменой. С марта 2017 г. жалобы на изжогу приобрели постоянный характер, в связи с чем проведена эзофагогастродуоденофиброскопия (ЭФГДС). Выявлена язва пищевода, рубцовая деформация луковицы ДПК. С марта по декабрь 2017 г. проведена терапия ингибиторами протонной помпы, антацидами без выраженного положительного эффекта, после чего пациент вновь пропал из поля зрения специалистов. В январе 2018 г. появились периодические жалобы на затруднение при глотании твердой пищи, чувство кома в горле. При повторной ЭФГДС выявлены хронические язвы нижней трети пищевода до 4 см, эрозивный дуоденит, рубцовая деформация луковицы ДПК. По данным биопсии - картина полной тонкокишечной метаплазии. Helicobacter pylori (-). Далее пациенту выполнена рентгенография желудочно-кишечного тракта с барием. Выявлено образование до 5 см в средостении, сдавливающее пищевод. Рубцовая деформация пищевода, подозрение на язву пищевода. Скользящая кардиофундальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Гастроптоз. Рубцовая деформация луковицы ДПК. Гипертонус ДПК (рис. 1). От предложенного выполнения мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) на тот момент отказался.

В феврале 2019 г. отмечается ухудшение в виде появления болей в эпигастрии, не связанных с приемом пищи, постоянной отрыжки воздухом и затруднения прохождения пищи при глотании, поперхивание. Обратился в МКНЦ им. A.Ĉ. Логинова, где проведено комплексное обследование. По данным ЭФГДС, на 20 см от резцов на 3 часах визуализируется полусферической формы подслизистое новообразование размером около 4 см, при инструментальной пальпации плотное, малоподвижное, слизистая над ним не изменена (рис. 2).

При мультиспиральной КТ с болюсным усилением по нижнему краю правой доли щитовидной железы в заднем верхнем средостении визуализируется кистозно-солидное объемное образование с четкими ровными контурами размером 46×38×48 мм, прилежит и деформирует заднюю стенку трахеи и правую боковую стенку пищевода. Солидный компонент накапливает контрастное вещество аналогично ткани щитовидной железы, определяются тонкие пе-

Рис. 1. Результат рентгеноскопии желудочно-кишечного тракта с бариевой

Fig. 1. The result of gastrointestinal x-rays using barium suspension.



Рис. 2. Результат эндоскопического исследования. Fig. 2. The results of endoscopy procedure



Рис. 3. Результат КТ с болюсным контрастированием

Fig. 3. The result of contrast-enhancement CT.







регородки, накапливающие контрастное вещество. Окружающая клетчатка уплотнена (рис. 3).

С целью верификации образования выполнена транспищеводная аспирационная биопсия. На уровне верхней трети пищевода лоцируется кистозное новообразование с наличием солидной части и перегородок. Новообразование прилежит к стенке пищевода, незначительно деформируя его просвет, и грудному отделу аорты (рис. 4).

Субстрат новообразования представлен клетками, морфологически сходными с тиреоидным эпителием, часть с онкоцитарной дифференцировкой. Уверенно судить о характере процесса не позволяли отсутствие на клеточном уровне признаков злокачественности, а также абсолютное морфологическое сходство клеток щитовидной и паращитовидной желез (рис. 5).

При ранее выявленном ПГПТ дополнительно выполнено аспирационное промывание иглы на ПТГ. Величина его значения составила 2500 пг/мл, что значительно выше сыворотки крови. Проведенный тест считается положительным.

Учитывая полученные данные, пациенту проведена лабораторная диагностика. Выявлены признаки выраженного гиперпаратиреоза [ПТГ – 1255,0 пг/мл (8,0-74,0)], гиперкаль-

Рис. 4. Эндосонографическая картина кистозно-солидного новообразования верхнего средостения.

Fig. 4. Endosonographic picture of the complex cystic-solid mass of the upper mediastinum.

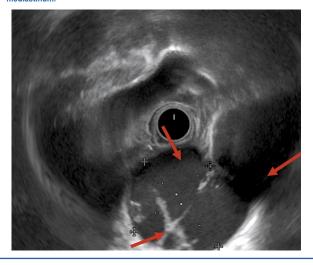


Рис. 5. Цитологическая картина при пункционной биопсии. Fig. 5. Cytological picture of the needle biopsy.

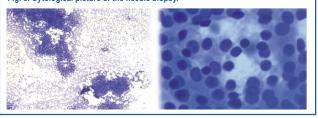


Рис. 6. Результат сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-пертехнетатом. Fig. 6. The result of scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate.

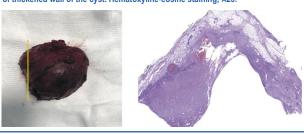


циемия [Ca<sup>2+</sup> - 1,71 ммоль/л (1,15–1,29), Са общий – 65,3 мкмоль/л (2,15–2,55)], гипофасфатемия – 0,63 ммоль/л (0,74–1,42). С целью топической диагностики причины гиперпаратиреоза дополнительно выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы. По полученным данным отмечено незначительное увеличение общего объема (26 см³), контуры ровные, четкие, структура диффузно неоднородна, средней эхогенности, сетчатой структуры, сосудистый рисунок незначительно усилен. В левой доле по задней поверхности лоцируется образование с нечеткими ровными контурами 7×8 мм, неваскуляризированное. Перешеек увеличен, 9 мм, однороден. Лимфатические узлы без особенностей. Эхографические признаки диффузных изменений по типу тиреоидита, узлового зоба (TI-RADS 2). Пункционная биопсия не проводилась. Других образований не выявлено.

Основываясь на данных лабораторной диагностики, для исключения аденомы околощитовидных желез мы выбрали как наиболее информативный метод топической диагно-

Рис. 7. Интраоперационная картина: a — блуждающий нерв,  $\delta$  — дефект мышечного слоя пищевода,  $\varepsilon$  — ушивание мышечного слоя пищевода. Fig. 7. Intraoperative picture: a — the vagus nerve, b — the defect of the muscular layer of the esophagus, c — the suturing of the muscular layer of the esophagus. a

Рис. 8. Рак паращитовидной железы. Общий вид кистозной опухоли с участком утолщения стенки кисты. Окраска гематоксилин-эозином, ×25. Fig. 8. Parathyroid cancer. A general view of a cystic tumor with a section of thickened wall of the cyst. Hematoxyline-eosine staining, ×25.



стики сцинтиграфию с  $^{99m}$ Тс-пертехнетатом [7, 8]. Полученные результаты явились наиболее характерными для аденомы околощитовидной железы, эктопированной в заднее средостение (рис. 6).

Дополнительно при проведении данного исследования выявлены очаги, характерные для вторичного (метастатического) поражения костей скелета (очаги гиперфиксации радиофармпрепарата в правой плечевой кости, в свободном крае XI ребра). Предположительно, такого рода изменения в костной структуре при выраженном гиперпаратиреозе могут являться зонами остеосклероза, что подтверждено исследованием метаболического изменения костной ткани: остекальцин – 178 (14–46 нг/мл), Beta-Cross Laps – 0,845 (<0,854 нг/мл).

На основании клинических проявлений болезни, результатов комплексного обследования и невозможности дифференцировки морфологического характера изменений в образовании принято решение о проведении хирургического лечения.

В апреле 2019 г. выполнено хирургическое лечение в объеме торакоскопического удаления опухоли средостения, резекции мышечного слоя верхне-грудного отдела пищевода с медиастинальной лимфодиссекцией из правостороннего доступа. Хирургический доступ выбран с учетом локализации опухоли.

### Ход операции

В положении пациента на левом боку с приподнятым валиком, после предварительной обработки (спиртовым раствором) и изоляции операционного поля, установлены торакопорты: в VIII межреберье по задней подмышечной, VII межреберье по передней подмышечной, III межреберье по задней подмышечной и среднеключичной линиям. При ревизии: в паратрахеальной зоне визуализируется образование округлой формы, плотно связанное с мембранозной стенкой трахеи, оттесняющее пищевод кзади. С помощью аппаратов Harmonic и LigaSure рассечена медиастинальная плевра по ходу верхней полой вены и дуги непарной вены. Выделен и взят на резиновую держалку правый блуждающий нерв (рис. 7). При дальнейшей мобилизации и ревизии выявлено врастание опухоли на протяжении в мышечный слой передней стенки пищевода. Острым путем выполнена мобилизация опухоли от трахеи. Ввиду истинного врастания опухоли в мышечный слой пищевода выполнена резекция последнего на протяжении 7 см с сохранением целостности слизистой оболочки. Моноблочно с мобилизацией опухоли выполнена медиастинальная лимфодиссекция с визуализацией задней стенки верхней полой вены и плечеголовных

Рис. 9. Рак паращитовидной железы. Опухоль состоит из главных клеток, формирующих солидные, ацинарные и трабекулярные структуры. Окраска гематоксилин-эозином, ×100.

Fig. 9. Parathyroid cancer. The tumor consists of the main cells that forming solid, acinar and trabecular structures. Hematoxyline-eosine staining, ×100.

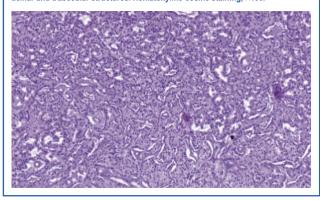


Рис. 10. Рак паращитовидной железы. Экстракапсулярная инвазия опухоли в прилежащую клетчатку. Окраска гематоксилин-эозином, ×50. Fig. 10. Parathyroid cancer. Extracapsular tumor invasion into the adjacent fibers. Hematoxyline-eosine staining, ×50

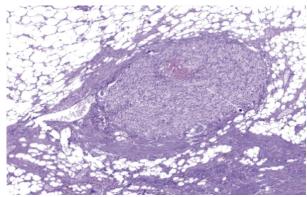
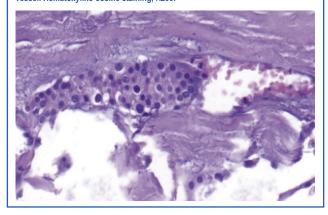


Рис. 11. Рак паращитовидной железы. Опухолевые комплексы в просвете мелкого венозного сосуда. Окраска гематоксилин-эозином. ×200 Fig. 11. Parathyroid cancer. Tumor complexes in the lumen of a small venous vessel, Hematoxyline-eosine staining, ×200



вен, восходящего отдела и дуги аорты, плечеголовного артериального ствола. Правый блуждающий нерв выделен на протяжении и сохранен. В операционную приглашен эндоскопист. При эзофагоскопии слизистая оболочка без повреждений. Выполнено ушивание дефекта мышечного слоя верхнегрудного отдела пищевода посредством узловых швов. Опухоль помещена в контейнер и извлечена из плевральной полости через миниторакотомный разрез (4 см). Гемостаз. Аэростаз. Установлены дренажи в купол правой плевральной полости и задний реберно-диафрагмальный синус (через апертуру ранее установленных торакопортов). Правое легкое расправлено. Асептическая повязка. Пациент

Рис. 12. Рак паращитовидной железы. Диффузно-позитивная мембранно-цитоплазматическая экспрессия ПТГ в опухолевых клетках. Иммуногистохимическое исследование с антителами к ПТГ, ×200. Fig. 12. Parathyroid cancer. Diffuse parathyroid hormone (PTH) positive membrane-cytoplasmic expression in tumor cells. Immunohistochemical study with PTH antibodies, x200.

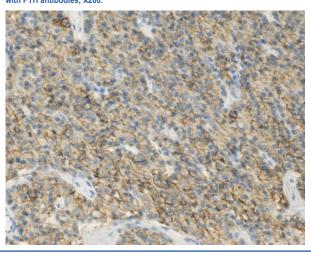
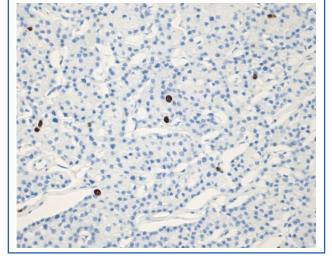


Рис. 13. Рак паращитовидной железы. Низкая пролиферативная активность опухоли. Иммуногистохимическое исследование с антителами к Ki-67. ×200. Fig. 13. Parathyroid cancer. Low proliferate activity of the tumor. Immunohistochemical study with Ki-67 antibodies, ×200.



экстубирован в операционной, будучи в сознании, на самостоятельном дыхании. В стабильном состоянии переведен в отделение реанимации для дальнейшего лечения.

В момент удаления опухоли проведен контроль уровня ПТГ сыворотки крови – 507,0 пг/мл, через 3 дня после хирургического лечения он составил 37,8 пг/мл, что свидетельствует о радикальности проведенного лечения [9].

На 7-е сутки после проведенного лечения пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями о проведении терапии деносумабом (120 мг инъекция подкожно 1 раз в 4 нед в течение 6 мес).

При макроскопическом исследовании опухоль представлена серым эластичным узлом размером 5,0×5,0×4,0 см. На разрезе опухоль кистозного вида с гладкой внутренней поверхностью и наличием тонкостенных перегородок. В просвете кистозных полостей содержится кровянистая жидкость. Толщина стенок кистозной опухоли на большем протяжении составляет 0,3-0,5 см с наличием участка утолщения до 1,0 см (рис. 8). К наружной поверхности опухолевого узла с одной из сторон плотно прилежит резецированный фрагмент мышечного слоя стенки пищевода размером 4,0×4,0 см.

При микроскопическом исследовании опухоль с крупными кистозными полостями. Стенки кист представлены опухолевой тканью, формирующей солидные, ацинарные и

трабекулярные структуры из главных клеток (рис. 9). Опухолевые клетки мелкого и среднего размера с округлыми и овальными ядрами, светлой и слабоэозинофильной цитоплазмой. Ядерный полиморфизм выражен слабо с наличием мелких очагов опухолевых клеток с умеренно полиморфными ядрами. Фигуры митозов и очаги некрозов не визуализируются. Опухоль окружена фиброзной капсулой с наличием в области утолщения множественных участков грибовидной капсулярной инвазии и очагов инвазивного роста в прилежащую жировую клетчатку (рис. 10). Также обнаружены признаки сосудистой инвазии (рис. 11).

При иммуногистохимическом исследовании опухоли отмечается позитивная реакция с антителами к ПТГ (рис. 12). Реакция с эндокринными маркерами (синаптофизин, хромогранин А) в опухоли негативная. Пролиферативная активность опухолевых клеток низкая, индекс мечения Кі-67 составляет 2-4% (рис. 13).

### Обсуждение

Описанный клинический случай представляет интерес ввиду особенностей клинического течения, топического расположения и полученного морфологического заключения после проведенного хирургического лечения.

Ключевым в определении этиологии выявленного образования у пациента стало исследование ПТГ в смыве с иглы при тонкоигольной аспирационной биопсии. Этот способ не являлся рутинным в проводимой диагностике, но выявленный клинический диагноз ПГПТ натолкнул на ее проведение при эндоскопическом ультразвуковом исследовании с целью дифференциальной диагностики с иными образованиями. Цитологическая картина при этом не дала четких указаний

на клеточный генез. Таким образом, вследствие агрессивного течения гиперпаратиреоза и полученной интраоперационной картины (интимное прилежание к трахее и врастание в верхнегрудной отдел пищевода) предположена злокачественная природа образования. Морфологическое подтверждение не оставило сомнений в злокачественном поражении эктопированной околощитовидной железы.

В итоге весь комплекс проведенных исследований, опираясь на 8-е издание Международной классификации стадий злокачественных новообразований ТММ (2017 г.), характеризует образование как злокачественное.

При динамическом наблюдении представленного пациента отмечаются стабилизация состояния и нормализация лабораторных показателей, свидетельствующие об отсутствии прогрессирования и рецидива заболевания.

### Заключение

Рак околощитовидной железы – редко встречаемое заболевание. Диагностический поиск представляет наибольшую сложность при ее атипичном расположении. Несмотря на это, мультидисциплинарный подход к диагностике позволяет провести радикальное лечение. Учитывая неклассические признаки злокачественности, прогностические данные остаются неизвестными. Решением этой задачи остаются долгосрочное наблюдение и комплаентность пациента на всех этапах диагностики и лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### Литература/References

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пробле
  - клитика, диа постика, дисуреренциятыва прив нестика, методы лечения. Прообе-мы эндокринологии. 2016; 62 (6): 40–77. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G. et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. Pro-blems of endocrinology. 2016; 62 (6): 40–77 (in Russian).] Бельцевич Д.Г., Воскобойников В.В., Клычева Г.М. и др. Роль прицельной тонко-
- игольной аспирационной биопсии со смывом на паратгормон в топической диагностике интратиреоидных парааденом при первичном гиперпаратиреозе. Остеопороз и остеопатии. 2017; 20 (3): 108–13. [Beltsevich D.G., Voskoboynikov V.V., Klycheva C.M. et al. Role of parathyroid hormone
  - measurement in fine-needle aspiration biopsy washout in diagnosis and treatment of pri-mary hyperparathyroidism. Osteoporosis and Bone Diseases. 2017; 20 (3): 108-13
- Михайличенко В.Ю., Каракурсаков Н.Э., Мирошник К.А. Остеобластокластома как клиническая маска первичного гиперпаратиреоза. Злокачественные опухоли. 2017; 7 (1): 26–29. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-1-26-29
- [Mykhaylichenko V.Y., Karakursakov N.E., Miroshnik K.A. Osteoblastoclastoma a clinical mask of primary hyperparathyroidism. Malignant tumours. 2017; 7 (1): 26–9 (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-1-26-29 Usmani S, Oteifa M, Abu Huda F et al. Ectopic intrathymic parathyroid adenoma demon-
- strated on To-99m Sestamibi SPECT-CT. Gulf J Oncolog 2016; 1 (21): 61–3. Van Heerden JA, Weiland LH, ReMine WH et al. Cancer of the parathyroid glands. Arch
- Surg 1979; 114 (4): 475–80. Achour I, Charfi S, Chaabouni MA et al. Parathyromatosis: An uncommon cause of recur-
- rent hyperparathyroidism. Rev Med Interne 2017; 38 (1): 61-4.
- Taillefer R, Boucher Y, Potvin C et al. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). J Nucl Med 1992; 33 (10): 1801–7. Jacob S. Human Anatomy: A Clinically-Orientated Approach. Edinburgh: Elsevier, 2008;
- p. 181–227. Chen AJ, Wang TT, Bo SJ et al. Clinical value of intraoperative parathyroid hormone determination. The Chang Er Bi Yan Hou Toy, ling Wal nation in secondary hyperparathyroidism operation. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing W Ke Za Zhi 2019; 33 (12): 1168–72 (in Chinese). DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.12.013

### Информация об авторах / Information about the authors

Аллахвердиев Ариф Керимович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ФГБОУ ДПО PMAHΠO. ORCID: 0000-0001-8378-2738

Малкина Наталья Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. центра эндокринной и метаболической хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-6090-7809

Носкова Карина Кадиевна - канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лаб. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-5734-0995

Гриневич Вячеслав Николаевич – д-р мед. наук, зав. патологоанатамического отд-ния ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-1908-2256

Фейдоров Илья Юрьевич – врач-онколог, науч. сотр. центра эндокринной и метаболической хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-8369-5116

Кецба Астанда Фрунбиевна – врач отд. торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Быстровская Елена Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием диагностической эндоскопии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Эмбутниекс Юлия Викторовна – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Путова Мария Вадимовна – биолог клин. лаб. диагностики ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-0825-7148

Сынкова Дарья Александровна – врач-патологоанатом патологоанатамического отд-ния ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-2228-756X

Arif K. Allakhverdiev - D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-8378-2738

Nataliya A. Malkina – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0001-6090-7809

Karina K. Noskova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0001-5734-0995

Vyacheslav N. Grinevich – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-1908-2256

Ilia Yu. Feidorov – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0001-8369-5116

Astanda F. Ketsba - doctor, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Elena V. Bystrovskay - D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Yuliya V. Embutniex - D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Mariya V. Putova – biologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-0825-7148

Daria A. Synkova - pathologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-2228-756X

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2020 Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020

Клинический случай

### Роль лучевой терапии в лечении болезни Розаи-Дорфмана: обзор литературы и клиническое наблюдение пациента с изолированным поражением кожи

В.Г. Потапенко<sup>⊠1,2</sup>, И.Э. Белоусова<sup>3</sup>, Ю.Н. Виноградова<sup>4</sup>, К.А. Келехсаева<sup>4</sup>, А.М. Улитин<sup>4</sup>, И.О. Смирнова<sup>5,6</sup>, Я.Г. Петунова<sup>5,6</sup>, Н.В. Ильин<sup>4</sup>

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия:

6ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>™</sup>potapenko.vsevolod@mail.ru

### Аннотация

Болезнь Розаи-Дорфмана (БРД) - редкий вариант нелангергансоклеточного гистиоцитоза. Широкий спектр проявлений, наличие системной и изолированной кожной форм, малое количество описаний обусловливают трудности диагностики. Цель. Обзор литературы и описание пациента с кожной формой БРД.

Результаты. У мужчины 56 лет в левой височной области в октябре 2019 г. появилось опухолевидное образование. После радикального удаления в течение 2 нед отмечен повторный рост в зоне операции. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований с последующим стадированием верифицирована кожная форма БРД с изолированным поражением кожи лица и височной области. Проведено облучение в суммарной дозе 36 Гр. Получена положительная динамика в виде уменьшения образования. В течение 4 мес ответ сохраняется.

Заключение. Лучевая терапия у пациента с локализованной формой БРД привела к длительному противоопухолевому ответу. Ключевые слова: болезнь Розаи-Дорфмана, облучение, гистиоцитоз, эмпериополез.

Для цитирования: Потапенко В.Г., Белоусова И.Э., Виноградова Ю.Н. и др. Роль лучевой терапии в лечении болезни Розаи-Дорфмана: обзор литературы и клиническое наблюдение пациента с изолированным поражением кожи. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 120-124. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200480

### Clinical Case

### Radiation therapy in treatment of Rosai-Dorfman disease: literature review and report of a patient with cutaneous form

Vsevolod G. Potapenko<sup>™1,2</sup>, Irena E. Belousova<sup>3</sup>, Julia N. Vinogradova<sup>4</sup>, Karina A. Kelehsaeva<sup>4</sup>, Andrey M. Ulitin<sup>4</sup>, Irina O. Smirnova<sup>5,6</sup>, Yanina G. Petunova<sup>5,6</sup>, Nikolay V. Ilyin<sup>4</sup>

¹Municipal Clinical Hospital №31, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Municipal Hospital of Venerological and Skin Diseases, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

potapenko.vsevolod@mail.ru

### **Abstract**

Rosai-Dorfman disease (RDD) is a rare variant of the nonlangergans histiocytosis. Various presentation, systemic and localised forms and limited publications make diagnostics and prompt management difficult.

Aim. Literature review and presentation of the patient with cutaneous form of RDD.

Results. The patient is a 56 y.o male. In October 2019 he noticed a tumour in the left temporal area. After 3 weeks the tumor was removed. During the next two weeks the tumour recurred within the post-operative scar. After the review of the specimen and staging the skin form Rosai-Dorfman disease was diagnosed. Irradiation (total dose 36 Gr) was conducted. The tumor lessened. Through the next 4 months response is stable. Conclusion. Radiation therapy as a second line of treatment of the skin RDD led to a stable response.

Key words: Rosai-Dorfman disease, irradiation, histiocytosis, emperiopolesis.

For citation: Potapenko V.G., Belousova I.E., Vinogradova J.N. et al. Radiation therapy in treatment of Rosai-Dorfman disease: literature review and report of a patient with cutaneous form. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 120-124. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200480

### Введение

Болезнь Розаи—Дорфмана—Дестомбса (БРД) — это редкий вариант нелангергансоклеточного гистиоцитоза, который впервые описан в 1960-х годах патологами Пьером Дестомбсом, Хуаном Розаи и Рональдом Дорфманом. В их работах представлены больные со значительным увеличением шейных лимфоузлов. При гистологическом анализе узла был выявлен выраженный гистиоцитоз синусов. Авторы назвали заболевание «синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией» [1].

В соответствии с актуальной классификацией Международного гистиоцитарного общества БРД отнесена сразу к 2 группам: системные формы к R-группе, а вариант с изолированным кожным поражением — к C-группе (табл. 1) [2].

БРД встречается как самостоятельное заболевание, так и в ассоциации с аутоиммунными, наследственными и опухолевыми процессами [3, 4].

Заболевание считается незлокачественным, так как к настоящему времени клональности гистиоцитов при БРД не обнаружено [5, 6]. Прогноз БРД, как правило, благоприятный, особенно при локализованных формах [3]. Отмечены и спонтанные ремиссии с вероятностью до 50% у больных без выраженных симптомов [7–9].

Медиана возраста начала заболевания 56 (20–81) лет [10]. Обычно у больных БРД есть двустороннее массивное безболезненное увеличение шейных лимфоузлов. У 92% пациентов встречается экстранодальное поражение, в том числе поражение глаз, центральной нервной системы, органов грудной, брюшной полости, костей [3], иногда присутствуют также В-симптомы [11]. У 52% больных при системном процессе встречается поражение кожи [3, 12, 13].

Изолированное поражение кожи встречается редко и представляет собой отдельный вариант БРД, который принято называть кожной формой БРД [14]. Поражение кожи характеризуется как одиночными (40%), так и множественными (60%) высыпаниями и может быть представлено папулами, узлами, бляшками, редко – пигментированными пятнами. Заболевание обычно протекает бессимптомно, в ред-

ких случаях сопровождается зудом или изъязвлением высыпаний. Наиболее часто поражается кожа туловища и конечностей, реже – кожа лица, шеи, волосистой части головы и половых органов [15].

Таблица 1. Классификация гистицоитозов и новообразований макрофагально-дендритической линейности Table 1. Classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages

### L-группа:

- гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ)
- недетерминированный гистиоцитоз
- болезнь Эрдхейма-Честера (БЭЧ)
- смешанный ГКЛ/БЭЧ

#### С-группа:

- кожный нелангергансоклеточный гистиоцитоз:
- ксантогранулема (КГ): ювенильная КГ, КГ взрослых, солитарная ретикулогистиоцитома, доброкачественный цефалический гистиоцитоз, генерализованный эруптивный гистиоцитоз, прогрессирующий нодулярый гистиоцитоз
- нексантогранулемные: кожная форма БРД, некробиотическая КГ, другие кожные нелангергансоклеточные гистиоцитозы неуточненные
- кожный нелангергансоклеточный гистиоцитоз со значительным системным компонентом

### R-группа:

- семейная БРД
- спорадическая БРД: классическая, экстранодальная, БРД с новообразованием или иммунным заболеванием, неклассифицируемая

#### М-группа:

- первичный злокачественный гистиоцитоз
- вторичный злокачественный гистиоцитоз (следующий за или ассоциированный с другим гемобластозом). Подтипы: гистиоцитарый, интердигитирующий, лангергансоклеточный, недетерминированный

### Н-группа:

- первичный гемофагоцитарный синдром: моногенно наследуемые состояния, ведущие к гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу
- вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (наследуемый не по закону Менделя)
- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз неуточненного/неизвестного генеза

Таблица 2. Результаты ЛТ пациентов с локализованной формой БРД Table 2. Results of the radiotherapy in patients with localized form of Rosai–Dorfman disease

Источник, год	Возраст, пол	Локализация поражения	Предшествующее лечение	сод/Род, гр	Ответ на лечение	Исход	Выживаемость без прогрессирования, мес
М. Paulli и соавт., 1992	12, M	Шейные лимфоузлы	Нет	НД	40	Прогрессирование	1
H. Childs и соавт., 1999	28, M	Орбиты	ПРН, ХТ	20/НД	ПО	Рецидив	72
D. Toguri и соавт., 2011	92, X	Гортань	ПРН	25/2,5*	ПО	Ремиссия	24
S. Saboo и соавт., 2011	40, M	Кожа левой ягодицы	ПРН	40/2	40	Прогрессирование	4
G. Bunick и соавт., 2012	37, M	Кожа правого уха	ПРН	30/2	ПО	Ремиссия	10
А. Maklad и соавт., 2013	26, M	Кожа правой щеки	ПРН	30/2	ПО	Рецидив	3
		Кожа левого века	XT	30/2	ПО	Рецидив	12
	32, Ж	Скат черепа	Резекция**	45/1,8	40	Прогрессирование	36
J. Sandovalsus и соавт.,	51, M	Левый кавернозный синус	Резекция**	30/2	ПО	Ремиссия	7
2014	53, M	Левый кавернозный синус	Резекция**	20/2	Без эффекта	НД	НД
	18, M	Понтомедуллярный переход	Резекция**	45/2	ПО	Ремиссия	24
N. Paryani и соавт., 2014	49, Ж	Правая бедренная кость	Резекция	30/2	40	Ремиссия	15
	35, M	Твердая мозговая оболочка	Резекция	39,6/1,8	ПО	Ремиссия	3
K. Aradhana и соавт., 2018	57, M	M	Резекция**	20/2	ПО	Рецидив	12
		Менингиома	Резекция	40/2	ПО	Ремиссия	17
V. Sathyanarayanan и соавт., 2019	45, Ж	Подкожная клетчатка левой ягодицы	Резекция	нд	ПО	Ремиссия	30

Примечание. СОД – суммарная очаговая доза, РОД – разовая очаговая доза, НД – нет данных, XT – химиотерапия, ПРН – преднизолон, ЧО – частичный ответ, ПО – полный ответ. Средняя доза у больных интракраниальной БРД составила 45 Гр, а при других локализациях 30 Гр. \*Дополнительно дважды проведен буст по 2,5 Гр на область максимального объема опухоли; \*\*ЛТ использована в качестве адъювантной. Note. The average patient's dose with intracranial Rozai-Dorfman disease was 45 Gr, other localizations was 30 Gr. \*Additionally, a boost of 2.5 Gr was performed twice on the area of the maximum tumor volume; \*\*radiation therapy used as an adjuvant.

Гистологическая картина кожной формы БРД характеризуется дермальным инфильтратом из крупных гистиоцитов с обильной бледной цитоплазмой, крупными ядрами и типичным иммунофенотипом S100+CD68+CD1a-. Гистиоциты также могут экспрессировать другие макрофагальные маркеры - CD163 и CD14 [16]. Феномен эмпериополеза хоть и типичен для БРД, но встречается и при других гистиоцитозах [17]. Клиническая картина и патоморфологические проявления БРД варьируют от пациента к пациенту, поэтому при верификации диагноза необходимо учитывать весь спектр клинических и патоморфологических данных. Выраженный синусовый гистиоцитоз, в том числе с иммуногистохимическими (ИГХ) признаками БРД, может быть и реактивным процессом при злокачественных новообразованиях, после протезирования и по другим причинам [18-23].

Изменения крови, как правило, неспецифичны. Могут быть лейкоцитоз, поликлональная гипергаммаглобулинемия, повышение скорости оседания эритроцитов, а также гипо- или нормохромная анемия [24].

Терапия БРД в настоящее время не разработана. При запросе в поисковой системе Pubmed по ключевым словам Rosai-Dorfman disease индексируется 1927 статей, большинство из которых является описанием маленьких групп или отдельных пациентов. При локализованных формах оправдано хирургическое удаление или облучение. Описан положительный эффект при применении метотрексата, ритуксимаба, иматиниба, кладрибина, глюкокортикостероидов, леналидомида у больных с прогрессированием после местной терапии, а также при системных формах [8, 25, 26].

Лучевая терапия (ЛТ) используется обычно в качестве адъювантного лечения после оперативных вмешательств или для лечения местных рецидивов. При этом в согласительных рекомендациях Международного гистиоцитарного общества отмечается, что ЛТ имеет умеренную эффективность [8]. В табл. 2 обобщены случаи использования ЛТ в лечении БРД.

### Клиническое наблюдение

В октябре 2019 г. у мужчины 56 лет появилось опухолевидное образование на коже левой височной области. Через 3 нед опухоль радикально удалена. При гистологическом исследовании удаленного образования выявлена фиброзно-жировая ткань с хроническим гранулирующим воспалением. В течение 2 нед в зоне послеоперационной раны возобновился рост опухоли с появлением сливающихся папулезных высыпаний, которые распространились на кожу левой половины лица и волосистую часть головы. При повторном гистологическом исследовании в дерме обнаружился диффузный инфильтрат, состоящий преимущественно из гистиоцитов крупных размеров, гигантских клеток, небольшого количества плазматических клеток, скоплений лимфоцитов (рис. 1). При ИГХ-исследовании клетки гистиоцитарного ряда экспрессировали \$100 (рис. 2), CD68, CD163 (рис. 3) и были негативны к фактору XIIIa, CD1a, CD123. При реакции с S100 визуализировались явления эмпериополеза (рис. 4). Таким образом, гистологические изменения и иммунофенотип клеток гистиоцитарного ряда соответствовали кожной форме БРД.

В марте 2020 г. на коже левой височной области имелись плотная крупнобугристая опухоль 4×4 см, а также сливающиеся узелковые высыпания с поражением лобной, щечной, нижнечелюстной, затылочной областей. Кроме того, появились нарушение бокового зрения из-за роста опухоли и умеренные тянущие боли в области образования, не требующие обезболивания.

Чтобы оценить распространенность, исключить злокачественный процесс, выполнена компьютерная томография (КТ) шеи, грудной клетки, брюшной полости, малого таза. Подтверждены новообразование и отек подкожно-жировой клетчатки левой височной области. Других очагов не выявлено. Клинический и биохимический анализ крови (концентрация мочевины, креатинина, билирубина, глюкозы; активности аланин- и аспартатаминотрансферазы, лактатРис. 1. Диффузный инфильтрат, состоящий преимущественно из гистиоцитов крупных размеров (вставка), гигантских клеток, небольшого количества плазматических клеток, скоплений лимфоцитов. Fig. 1. Diffuse dermal infiltration mostly with large histiocytes (insertion), giant cells, few plasma cells, clusters of lymphocytes.



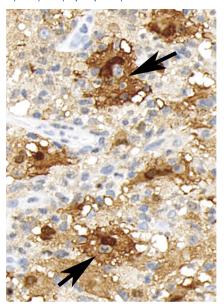


дегидрогеназы, ү-глутамилтранспептидазы) – в пределах

Сопутствующие заболевания включали гипертоническую болезнь III стадии и атеросклеротический кардиосклероз, осложненные острым нарушением мозгового кровообращения в 2017 г. и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Ранее также диагностированы сахарный диабет 2-го типа с диабетической дистальной сенсорной полинейропатией, легкое течение подагры и ожирение 1-й степени. Постоянной лекарственной терапии пациент не получал.

В апреле 2020 г. на область шеи, левой височной, лобной, щечной, нижнечелюстной, затылочной областей проведен курс ЛТ быстрыми электронами на ускорителе ELekta Infinity с энергией излучения 4 МэВ в статическом режиме, укладка на спине с использованием подголовника и подколенника. При облучении использовался болюс толщиной 5 мм. Разо-

Рис. 4. Лимфоциты и нейтрофильные лейкоциты (указаны стрелками) внутри клеток цитоплазмы гистиоцитарного (S100+) ряда (эмпериополез). Fig. 4. Lymphocytes and neutrophils (pointed by arrows) in the cytoplasm of histiocytes (S100+) cells (emperiopolesis).



вая доза – 2 Гр, суммарная доза – 36 Гр. Облучение прошло без осложнений. Объем образования перед началом ЛТ приведен на рис. 5.

Уже через месяц отмечена положительная динамика в виде исчезновения боли, восстановления зрения, регресса большей части высыпных элементов, уменьшения опухоли с пигментацией кожи височной области. Область поражения через 3 мес после облучения представлена на рис. 6.

### Обсуждение

БРД является редким заболеванием с индолентным течением. У большинства пациентов процесс системный, а изолированное кожное поражение встречается чрезвычайно редко: не более 3% [14]. В согласительных рекомендациях Международного гистиоцитарного общества рекомендована позитронно-эмиссионная КТ или магнитно-резонансная томография всего тела, а также тщательный сбор анамнеза и осмотр, чтобы выявить поражение органов-мишеней, сопутствующий опухолевый или аутоиммунный процесс [8]. У описанного пациента не было клинических признаков органных поражений, а выполнение КТ четырех зон позволило исключить системность поражения и диагностировать кожную форму БРД.

БРД имеет морфологические особенности, затруднившие первичную диагностику. При гистологическом анализе лимфогистиоцитарная инфильтрация ошибочно трактована как воспалительная, что описано и в других наблюдениях [27, 28]. У некоторых больных выраженный фиброз может маскировать гистиоцитарную инфильтрацию [29, 30]. Избыток гистиоцитов у описанного пациента позволил заподозрить БРД, а ИГХ-исследование – поставить правильный диагноз.

Лечение БРД не стандартизовано. Обзорные публикации показывают, что основными методами лечения локализованных форм являются хирургическое удаление и облучение [8, 26].

Проведение хирургического лечения у больных с локализованными формами БРД в настоящее считается наиболее эффективным. В обзоре H. Chen и соавт. суммированы данные 29 пациентов с разными локализациями БРД, которым в качестве терапии 1-й линии опухоль хирургически удалена. Стойкий эффект составил 51%, медиана длительности ответа – 15 (3–132) мес при медиане наблюдения 35 мес [26]. Действенность хирургического лечения изолированного поражения кожи при БРД может достигать 80% [11], однако у описанного пациента возник рецидив. Возможно, учитывая появление множественных высыпаний вокруг Рис. 5. Пациент с БРД с поражением кожи височной, лобной, щечной, нижнечелюстной, затылочной областей.

Fig. 5. Patient with Rosai-Dorfman disease with involvement of skin in temporal, buccal, forehead, mandibular and scalp areas.



Рис. 6. Пациент с БРД с поражением кожи височной, лобной, щечной, челюстной, затылочной областей через 3 мес после заверь Fig 6. Patient with Rosai-Dorfman disease with involvement of skin in temporal, buccal, forehead, mandibular and scalp areas following 3 months after the radiotherapy course.



первичного очага, это связано с недостаточным удалением опухоли.

ЛТ в большинстве наблюдений применялась при неэффективности хирургического, гормонального или цитостатического лечения у больных с локализованными формами БРД [8]. Результаты ЛТ варьируют (см. табл. 2), и оптимальная доза не определена. В целом облучение аналогично терапии лимфопролиферативных заболеваний, что и привело к стабильному противоопухолевому эффекту у описанного пациента.

### Заключение

ЛТ в качестве 2-й линии лечения локализованной формы БРД позволила достичь стабильного результата, хотя судить о стойкости ответа можно лишь по прошествии времени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of in-

### Литература/References

- Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. Arch Pathol 1969; 87 (1): 63-70.
- Emile JF, Abla O, Fraitag S et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Blood 2016; 127 (22): 2672-81. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636
- Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. Semin Diagn Pathol 1990; 7 (1): 19-73.
- Должанский О.В., Пальцева Е.М., Морозова М.М. и др. Солитарная эпителиоидная гемангиоэндотелиома в сочетании с нодулярным паренхиматозным амилоидозом легкого и болезнью Розаи–Дорфмана. Архив патологии. 2018; 80 (2): 52–9. [Dolzhanskiy O.V., Pal'tseva Ye.M., Morozova M.M. et al. Solitary epithelioid hemangioendothelioma in combination with nodular parenchymal amyloidosis of the lung and Rosai-Dorfman's disease. Archiv of Patology. 2018; 80 (2): 52–9 (In Russ).] Haroche J, Charlotte F, Arnaud L et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erd-
- 5. heim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. Blood 2012; 120 (13): 2700-3.
- Chakraborty R, Hampton OA, Shen X et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. Blo-6. od 2014; 124 (19): 3007–15.
- Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P et al. Treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): report of a case and literature review. Am J Hematol 2002; 69 (1): 67-71.
- Abla O. Jacobsen E. Picarsic J et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. Blood 2018; 131 (26): 2877-90.
- Меликян А.Л. Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болеэнь Розаи-Дорфмана). Обзор литературы и случай из практики. Клин. онкогематология. 2008; 1 (3): 252-8.
  - [Melikyan A.L. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). Literature review and case from practice. Clin Oncohematol. 2008; 1 (3): 252–8 (In Russian).]
- Sathyanarayanan V, Issa A, Pinto R et al. Rosai-Dorfman disease: the MD Anderson cancer center experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019; 19 (11): 709–14. Al-Khateeb TH. Cutaneous Rosai–Dorfman disease of the face: a comprehensive literatu-
- re review and case report. J Oral Maxillofac Surg. 2016; 74 (3): 528-40.
- Ян С., Гветадзе Ш.Р., Илькаев К.Д. и др. Экстранодальная интраоссальная болеэнь Розаи-Дорфмана в области нижней челюсти: описание клинического случая и обзор литературы. Опухоли головы и шеи. 2018; 8 (2): 34-8. DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-2-34-38
  - [Yan C., Gvetadze S.R., Il'kayev K.D. et al. Extranodal intraosseous Rozai-Dorfman disease in the mandible: a description of a clinical case and a review of the literature. Head and Nick Tumors. 2018; 8 (2): 34–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-2-34-38 (in Russian).]
- 13. Goyal G, Ravindran A, Young JR et al. Clinicopathological features, treatment approaches, and outcomes in Rosai-Dorfman disease. Haematologica 2020; 105 (2): 348-57. DOI: 10.3324/haematol.2019.219626
- Kutlubay Z, Bairamov O, Sevim A et al. Rosai-Dorfman disease: a case report with nodal and cutaneous involvement and review of the literature. Am J Dermatopathol 2014; 36 (4): 353-7. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31829e5564
- James WD, Berger T, Elston D. Cutaneous lymphoid hyperplasia, cutaneous T-cell lymphoma, other malignant lymphomas, and allied diseases. Andrews' Diseases of the Skin, Clinical Dermatology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2019; p. 918-42.
- Picarsic J, Jaffe R. Pathology of histiocytic neoplasms and related disorders. In: Abla O, Janka G. Histiocytic Disorders. Zurich, Switzerland: Springer International Publishing,

- Diamond EL, Dagna L, Hyman DM et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. Blood 2014; 124 (4): 483-92
- Ковригина А.М. Морфологическая характеристика реактивных изменений лимфоузлов. Клин. онкогематология. 2009; 2 (4): 297-305. [Kovrigina A.M. Morphological characteristics of lymph node reactive changes. Clin Onco
  - hematol. 2009; 2 (4): 297–305 (in Russian).]
- Швец О.А., Абрамов Д.С., Хорева А.Л. и др. Лимфаденопатия по типу болезни Розаи-Дорфмана у пациента с синдромом Вискотта-Олдрича: сложности диагностики. Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020: 19 (1): 108-15. [Shvets O.A., Abramov D.S., Khoreva A.L. et al. Rosay-Dorfman - like lymphadenopathy in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome: diagnostic difficulties. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (1): 108-15 (in Russian).]
- Потапенко В.Г., Леенман Е.Е., Потихонова Н.А. и др. Лихорадка, ассоциированная с металлоконструкцией. Клиническое наблюдение. Журн. инфектологии. 2019; 12 (3): 126-9. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130
  - [Potapenko V.G., Leyenman Ye.Ye., Potikhonova N.A. et al. Fever associated with hardware. Clinical observation. J Infectol. 2019; 12 (3): 126-9. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130 (in Russian).1
- Vaamonde R, Cabrera JM, Vaamonde-Martin RJ et al. Silicone granulomatous lymphadenopathy and siliconomas of the breast. Histol Histopathol 1997; 12: 1003-11
- Knösel T, Meisel H, Borgmann A et al. Parvovirus B19 infection associated with unilateral cervical lymphadenopathy, apoptotic sinus histiocytosis, and prolonged fatigue. J Clin Pathol 2005; 58 (8): 872–5. DOI: 10.1136/jcp.2004.022756
- Соколовский Е.В., Михеев Г.Н., Рыбакова М.Г. и др. Синусный гистиоцитоз кожи лица нелангергансового типа (кожная форма болезни Розаи-Дорфмана). Вестн. дерматологии и венерологии. 2018; 94 (5): 66–71. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-5-66-71 [Sokolovskiy Ye.V., Mikheyev G.N., Rybakova M.G. et al. Sinus histiocytosis of the skin of the face of the nonlangerganic type (cutaneous form of Rosai-Dorfman disease). Vestnik dermatologii i venerologii. 2018; 94 (5): 66-71. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-5-66-71 (In Russian).]
- Jordan MB, Hult A, Filipovich A. Histiocytic Disorders. In: Hematology: Basic Principles and Practice. Elsevier Inc., 2018.
- Потекаев Н.Н., Львов А.Н., Бобко С.И. и др. Кожная форма болезни Розаи-Дорфмана. Клин. дерматология и венерология. 2017; 16 (1): 30-9. DOI: 10.17116/klinderma201716130-38
  - IPotekayev N.N., Lvov A.N., Bobko S.I. et al. Cutaneous form of Rosai-Dorfman disease Rus J Clin Dermatol Venerol. 2017; 16 (1): 30-9. DOI: 10.17116/klinderma201716130-38
- Chen HH, Zhou SH, Wang SQ et al. Factors associated with recurrence and therapeutic strategies for sinonasal Rosai-Dorfman disease. Head Neck 2011; 34 (10): 1504-13. DOI: 10.1002/hed.21832
- Ferry JA, Klepeis V, Sohani AR et al. IgG4-related Orbital Disease and Its Mimics in a Western Population. Am J Surg Pathol 2015; 39 (12): 1688-700. DOI: 10.1097/PAS.00000000000000497
- Tsang WY, Chan JK, Ho WK et al. Extranodal Rosai-Dorfman disease: an uncommon cause of persistent nodule in the ear. J Laryngol Otol 1992; 106 (3): 249-51. DOI: 10.1017/s0022215100119188
- Andriko JA, Morrison A, Colegial CH et al. Rosai-Dorfman disease isolated to the central nervous system: a report of 11 cases. Mod Pathol 2001; 14 (3): 172-8. DOI: 10.1038/modpathol.3880278
- Forest F, N'guyen AT, Fesselet J et al. Meningeal Rosai-Dorfman disease mimicking meningioma. Ann Hematol 2014; 93 (6): 937-40. DOI: 10.1007/s00277-013-1994-8

### Информация об авторах / Information about the authors

Потапенко Всеволод Геннадьевич – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния онкогематологии и химиотерапии ГБУЗ ГКБ №31. E-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2985-0503

Белоусова Ирена Эдуардовна – д-р мед. наук, проф. каф. кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: irena.belousova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4374-4435

Виноградова Юлия Николаевна – д-р мед. наук, рук. отд. лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». E-mail: winogradova68@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0938-5213

Келехсаева Карина Алановна – врач-радиотерапевт радиотерапевтического отд-ния №1 (дневной стационар) ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». E-mail: kaloeva1972@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9001-266X

Улитин Андрей Максимович – ординатор 2-го года обучения ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». E-mail: andreiulitin000@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2416-1258

Смирнова Ирина Олеговна – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО СПбГУ, врач-дерматовенеролог ГБУЗ ГКВД. E-mail: driosmirnova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8584-615X

Петунова Янина Георгиевна - канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО СПбГУ, зав. городским организационно-методическим отд. по дерматовенерологии ГБУЗ ГКВД. E-mail: yaninapetunova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6489-4555

Ильин Николай Васильевич – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». E-mail: ilyin\_prof@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8422-0689

Vsevolod G. Potapenko - Cand. Sci. (Med.), Municipal Clinical Hospital №31. E-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2985-0503

Irena E. Belousova - D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. E-mail: irena.belousova@mail.ru: ORCID: 0000-0002-4374-4435

Julia N. Vinogradova - D. Sci. (Med.), Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies. E-mail: winogradova68@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0938-5213

Karina A. Kelehsaeva – radiation therapist, Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies. E-mail: kaloeva1972@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9001-266X

Andrey M. Ulitin - Resident, Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies. E-mail: andreiulitin000@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2416-1258

Irina O. Smirnova – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University, Saint Petersburg Municipal Hospital of Venerological and Skin Diseases. E-mail: driosmirnova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8584-615X

Yanina G. Petunova – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University, Saint Petersburg Municipal Hospital of Venerological and Skin Diseases. E-mail: yaninapetunova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6489-4555

Nikolay V. Ilyin - D. Sci. (Med.), Prof., Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies. E-mail: ilyin\_prof@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8422-0689

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2020 Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020

Клинический случай

## Рецидивирующий десмоидный забрюшинный фиброматоз: клиническое наблюдение

М.Д. Будурова<sup>™</sup>1, И.А. Файнштейн<sup>1</sup>, К.А. Турупаев<sup>2</sup>, А.Е. Калинин<sup>1</sup>, Н.А. Козлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>™</sup>m.budurova@rambler.ru

#### Аннотация

В настоящей статье описано редкое клиническое наблюдение пациента с рецидивирующим десмоидным фиброматозом, у которого достигнута длительная стабилизация после хирургического лечения. У больного 24 лет в 2013 г. выявлена забрюшинная опухоль размером 8,8×5,6×13 см, инфильтрирующая левую поясничную мышцу, левую почку, левую общую и левую наружную подвздошные артерии, нисходящую ободочную и сигмовидные кишки. Пациент оперирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в объеме удаления опухоли, резекции левой общей подвздошной артерии с протезированием протезом GORE-TEX, левосторонней гемиколэктомии, левосторонней нефрэктомии. Через 9 мес после операции выявлен 1-й рецидив опухоли. В связи последующим ростом опухолевых очагов, локализовавшихся по ходу левой наружной подвздошной артерии и в паховом канале, выполнена повторная операция. В дальнейшем у пациента наблюдался 2-й рецидив, по поводу которого также предпринято хирургическое вмешательство. Через 7 мес после перенесенного хирургического лечения зафиксирован 3-й рецидив опухоли. На мультидисциплинарном обсуждении, учитывая отсутствие жалоб и небольшие размеры рецидивной опухоли, а также отсутствие риска развития угрожающих жизни осложнений, решено ограничиться наблюдением. Больному проводится ежегодное обследование с частотой один раз в полгода – данных по поводу роста рецидивной опухоли не отмечено. На сегодняшний день больной жив, жалоб не предъявляет, трудоспособен. Наше клиническое наблюдение демонстрирует, что активная хирургическая тактика при рецидиве забрюшинного фиброматоза не всегда приводит к достижению длительного времени без прогрессирования и некоторым пациентам может быть рекомендована наблюдательная тактика Look and stay.

**Ключевые слова:** десмоидный фиброматоз, десмоидная опухоль, рецидивирующая десмоидная опухоль, забрюшинный фиброматоз, брыжеечный фиброматоз.

Для цитирования: Будурова М.Д., Файнштейн И.А., Турупаев К.А. и др. Рецидивирующий десмоидный забрюшинный фиброматоз: клиническое наблюдение. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 125–129. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200424

### Clinical Case

## Recurrent desmoid-type retroperitoneal fibromatosis: clinical observation

Marina D. Budurova<sup>≥1</sup>, Igor A. Fainshtein¹, Kirill A. Turupaev², Aleksei E. Kalinin¹, Nikolai A. Kozlov¹

<sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

™m.budurova@rambler.ru

### Abstract

This article deals with the rare clinical observation of the patient with recurrent desmoid-type fibromatosis, who have achieved long-term stability after surgical treatment. A 24-year-old patient was diagnosed with retroperitoneal tumor which size was  $8.8 \times 5.6 \times 13$  cm in 2013, infiltrating the left psoas muscle, left kidney, left common and left external iliac arteries, descending colon and sigmoid colon. The patient underwent surgery in the volume of the tumor removal, resection of the left common iliac artery and prosthetics using GORE-TEX prosthesis, left hemicolectomy, left nephrectomy at Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The first recurrence of the tumor was detected nine months after the surgery. Due to the subsequent growth of tumor mass, located along the left external iliac artery and in the inguinal canal, the repeated surgery was performed. Then the patient had a second relapse, and underwent surgery again. The third recurrence was detected seven months after the last surgery. During the multidisciplinary discussion, according to the absence of complaints and the small size of the recurrent tumor, as well as the absence of the risk of life-threatening complications, it was decided to stop on the observation. The patient was examined once every six months – there were no data concerning recurrent tumor growth. Today, the patient is alive, does not have any complaints and is able-bodied. Our clinical observation demonstrates that active surgical tactics in case of the retroperitoneal fibromatosis recurrence not always can lead to long-term progression-free survival time and several patients can stay under the observation, using Look and Stay tactic.

Key words: desmoid-type fibromatosis, desmoid tumor, recurrent desmoid tumor, retroperitoneal fibromatosis, mesenteric fibromatosis. For citation: Budurova M.D., Fainshtein I.A., Turupaev K.A. et al. Recurrent desmoid-type retroperitoneal fibromatosis: clinical observation. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 125–129. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200424

### Введение

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения десмоидный фиброматоз (десмоид, агрессивный фиброматоз) относится к категории пограничных мезенхимальных опухолей с неопределенным или низким потенциалом злокачественности [1-8]. Низкая частота встречаемости (менее 3% среди опухолей мягких тканей) этой патологии объясняет редкость имеющихся публикаций по лечению этой патологии [1-3, 6, 9].

Десмоиды принято разделять по локализации на интраи экстраабдоминальные [9]. Брыжеечный фиброматоз как один из вариантов внутрибрюшного десмоида – наиболее агрессивное пролиферативное поражение брыжейки и чаще всего связан с наличием врожденной генетической патологии – синдрома Гарднера и семейного аденоматозного полипоза [4, 10, 11].

Опухоль характеризуется агрессивным местнодеструирующим ростом и частым рецидивированием [5, 12–14]. Клиническое течение десмоидных опухолей непредсказуемо и может варьировать от вялотекущего и бессимптомного до агрессивного процесса с выраженными клиническими проявлениями. В то же время некоторые авторы отмечают возможность спонтанной остановки роста и регрессии опухоли [7, 15]. В связи с этим одной из самых сложных проблем лечения десмоидного фиброматоза является определение прогноза и, соответственно, тактики лечения [16–18]. На сегодняшний день не существует гистопатологических или молекулярных критериев для определения течения этих опухолей как более «доброкачественная» или более «злокачественная». В итальянском проспективном исследовании для выявления геномных различий у пациентов с десмоидным фиброматозом (10 CTNNB1-мутировавших и 2 WT) только у 17% пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания. Как в этом исследовании, так и в других не удалось обнаружить достоверного наличия специфической мутации, характерной для развития рецидива заболевания [19].

Совсем недавно выжидательная тактика без лечения Look and stay поддержана некоторыми онкологами из-за имеющихся данных о сопоставимой выживаемости при различных методах лечения десмоидных опухолей [20-25]. По данным М. Fiore и соавт. (2009 г.), 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 49,9% для группы Look and stay и 58,6% для пациентов, получавших медикаментозное лечение (p=0,3196), при этом в случае первичного и рецидивирующего десмоидного фиброматоза получены аналогичные результаты. Проведенный авторами многофакторный анализ не выявил неблагоприятных предикторов выживаемости без прогрессирования [26]. Опираясь на данные в том числе других исследований, авторы предлагают тактику Look and stay с применением так называемого терапевтического окна в случае отсутствия клинических симптомов и локализации опухоли вдали от жизненно важных структур [20]. В случае прогрессирования они рекомендуют удалять опухоль [27-29].

Основным методом лечения резектабельных форм интраабдоминального десмоида является удаление опухоли в пределах здоровых тканей (R0). Влияние положительных краев резекции на локальный контроль и риск рецидива остается дискутабельным [30]. В ряде исследований показано, что статус краев резекции - независимый прогностический фактор рецидива [3, 31-34]. В других исследованиях не удалось показать достоверной связи между краями резекции и частотой рецидива [35]. Недавние исследования показали отсутствие различий в выживаемости после R0- и R1-удаления опухоли. Таким образом, удаление опухоли с R1-краями резекции является допустимым, если выполнение R0-резекции будет сопровождаться значительным повышением частоты послеоперационных осложнений [25, 36, 37].

Улучшение локального контроля после удаления опухоли с положительными краями резекции возможно с помощью послеоперационной дистанционной лучевой терапии [34, 38–44].

В случае нерезектабельных опухолей или удаления опухоли с R2-краями резекции могут быть использованы сле-

дующие методы лечения: терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (сулиндак, целекоксиб), гормонотерапия (тамоксифен или аналоги), химиопрепараты (доксорубицин, метотрексат + винбластин), таргетые препараты (иматиниб, сорафениб) [45]. Так, в проспективном исследовании тамоксифен в комбинации с препаратом сулиндак приводил к стабилизации у больных с прогрессированием опухоли или рецидивом после операции [46]. Доксорубицин, как и метотрексат + винбластин, также показал свою эффективность в лечении нерезектабельных форм десмоидных опухолей [47-53]. Лечение нерезектабельных десмоидных опухолей включает большой спектр лекарственных препаратов, однако ожидаемый эффект терапии, как правило, - стабилизация.

### Клиническое наблюдение

Больной С., 24 года, в июне 2013 г. самостоятельно обнаружил у себя опухолевидное образование. За медицинской помощью обратился в больницу по месту жительства в январе 2014 г., где выявлена забрюшинная опухоль и выполнены эксплоративная лапаротомия, биопсия опухоли. Специфическое лечение не назначено. Через 8 мес у больного появились боли в левой поясничной области: при обследовании выявлен гидронефроз слева в связи со сдавлением опухолью мочеточника. Больной направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», где обследован.

При КТ-ангиографии выявлено объемное образование в забрюшинном пространстве с четкими контурами размером 8,8×5,6×13 см, практически не накапливающее контрастный препарат (рис. 1). Опухоль оттесняет левую почку. По наружному контуру опухоли проходит левый мочеточник. По верхнему контуру образования проходят почечные сосуды. По задней поверхности опухоль инфильтрирует поясничную мышцу, тесно прилежит к брюшной аорте, левой общей подвздошной артерии, инфильтрирует наружную подвздошную артерию. Нисходящая ободочная кишка и сигмовидная кишка распластаны на опухоли. На уровне крыла левой подвздошной кости определяется аналогичное образование размером 4,3×3,9 см, протяженностью 7 см, которое пролабирует из брюшной полости в левую паховую область через левый паховый канал. По наружному контуру опухоли определяется стентированный левый мочеточник.

23.12.2014 состоялся мультидисциплинарный консилиум. Пациент оперирован. При ревизии дополнительно выявлено, что опухоль врастает в лоханку и нижний полюс левой почки, в левую общую и левую наружную подвздошные артерии. Опухоль мобилизована от нижней полой вены и брюшной аорты, правой общей подвздошной артерии, на отдельных участках с адвентицией магистральных сосудов. Выполнены удаление опухоли, резекция левой общей подвздошной артерии с протезированием протезом GORE-TEX, левосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя нефрэктомия.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли брыжейки ободочной кишки с антителами

Рис. 1. Пациент С., 24 года. КТ. Аксиальные срезы. Артериальная фаза. Забрюшинно слева определяется практически аваскулярная опухоль с неровными, частично четкими контурами, инфильтрирующая левую поясничную мышцу (а), окружающая левую подвздошную артерию (б) **указано стрелками.** 

Fig. 1. Patient S., 24 years old. CT. Arterial phase axial. The almost avascular tumor with rough, partially sharp edges, infiltrating the left psoas muscle (a), surrounding the left iliac artery is observed in the retroperitoneal spatium to the left, (b) - as indicated by the arrows.





Примечание. КТ – компьютерная томография.

Рис. 2. Тот же пациент С. спустя 9 мес. КТ. Аксиальные срезы. Артериальная фаза. По ходу левой наружной подвздошной артерии (a) и в паховом канале ( $\delta$ ) определяются рецидивные гиповаскулярные опухолевые узлы округлой формы с частично четкими контурами.

Fig. 2. Same patient S. after 9 months. CT. Arterial phase axial. Recurrent hypovascular tumor nodes round-shaped with partially sharp edges are observed along the left external iliac artery (a) and in the inguinal canal (b).





Рис. 3. Пациент С. через 9 мес после выявления 1-го рецидива (18 мес после операции). КТ. Аксиальные срезы. Артериальная фаза. По ходу левой наружной подвздошной артерии (а) и в паховом канале (б) определяются рецидивные гиповаскулярные опухолевые узлы округлой формы с частично четкими контурами, увеличенные в размерах по сравнению с предыдущим исследованием.

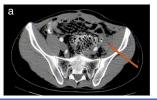
Fig. 3. Patient S. 9 months after the first relapse (18 months after the surgery). CT. Arterial phase axial. Recurrent hypovascular tumor nodes, round-shaped with partially sharp edges, enlarged in size compared to the previous study are observed along the left external iliac artery (a) and in the inguinal canal (b).





Рис. 4. Пациент С. Через 4 мес после 2-й операции. КТ. Аксиальные срезы. Артериальная фаза. По ходу левых наружных подвздошных сосудов (a) и в проекции пахового канала (б) определяются рецидивные гиповаскулярные опухолевые узлы округлой формы с частично четкими контурами.

Fig. 4. Patient S. 4 months after the second surgery. CT. Arterial phase axial. Recurrent hypovascular tumor nodes round-shaped with partially sharp edges are observed along the left external iliac vessels (a) and in the projection of the inguinal canal (b).





к S-100, collagen IV, Ki-67, SMA, MSA, β-catenin. В клетках опухоли выявлена диффузная экспрессия SMA, MSA, β-catenin (ядерная). Индекс Ki-67 — 3%. Экспрессия остальных маркеров в клетках опухоли не обнаружена. Таким образом, иммунофенотипические и клинико-морфологические характеристики опухоли соответствуют брыжеечному фиброматозу. Края резекции — R1.

Послеоперационный период без осложнений. Больной выписан из стационара на 22-е сутки после операции. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Через 9 мес после операции выявлен **рецидив** опухоли. Учитывая отсутствие жалоб и сдавления жизненно важных структур, рекомендовано наблюдение (рис. 2).

Через 9 мес после выявления рецидива отмечен рост опухоли, локализующийся в области левых подвздошных сосудов (рис. 3). По данным обследований размеры ранее выявленных рецидивных узлов (в паховом канале, толще брюшной стенки) увеличились с 2,5 до 3,5 см.

06.04.2017, через 21 мес после выявления 1-го рецидива, больной оперирован в нашем центре в связи с ростом рецидивной опухоли. При ревизии – в левом латеральном канале опухолевый конгломерат, врастающий в тела V поясничного и I–II крестцовых позвонков, который окутывает левые подвздошные сосуды, врастает в брыжейку и стенку сигмовидной кишки в зоне ранее сформированно-

го трансверзо-сигмоанастомоза. Выполнена резекция толстой кишки, левой общей и наружной подвздошной артерии с протезированием, левой общей и наружной подвздошной вены от зоны конфлюенса до бедренного канала. Острым путем опухоль мобилизована от тел поясничных позвонков. Опухоль удалена. Послеоперационный период протекал без особенностей. При морфологическом исследовании – рецидив десмоидной опухоли с R1-краями резекции.

Через 4 мес после операции выялен **2-й рецидив** заболевания: по данным КТ-ангиографии опухолевый узел тесно прилежит к наружным подвздошным сосудам слева, при этом нет четкой границы с наружной подвздошной веной на протяжении около 2 см, инфильтрирует косую мышцу живота, тесно прилежит к левой лонной кости, без признаков деструкции коркового слоя. Слева от узла отмечается инфильтрация клетчатки размером до 2×1,5 см, которая муфтообразно охватывает 1/2 окружности бедренной вены и артерии. Пресакрально слева, на уровне S1-позвонка (в зоне операции), сохраняется уплотнение клетчатки до 2,3×1,5 см – без динамики – послеоперационные изменения? (рис. 4).

15.11.2017 больной оперирован по поводу 2-го рецидива опухоли. Опухоль мобилизована от левой наружной подвядошной артерии и протеза левой общей бедренной артерии, левой бедренной вены, выполнена резекция наружной и внутренней косых мышц живота, надкостницы лонной кости. Послеоперационный период — без осложнений. При морфологическом исследовании — рецидив десмоидной опухоли с R1-краями резекции.

Через 7 мес выявлен **3-й рецидив** опухоли. На мультидисциплинарном обсуждении, учитывая отсутствие жалоб и небольшие размеры рецидивной опухоли, а также отсутствие риска развития угрожающих жизни осложнений решено ограничиться наблюдением.

Больному проводится ежегодное обследование с частотой один раз в полгода – данных по поводу роста рецидивной опухоли не отмечено. На сегодняшний день больной жив, жалоб не предъявляет, трудоспособен, постоянно контактирует с группой врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

### Заключение

В заключение следует отметить, что на сегоднящний день нет объективных признаков прогнозирования агрессивного течения заболевания или длительной стабилизации на фоне лекарственного лечения или даже без лечения. Имеющиеся в литературе данные о возможных самопроизвольных регрессах опухолей не должны быть оправданием выжидательной тактики врача [20, 54]. Несмотря на то, что хирургический метод является основным в лечении десмоидного фиброматоза, удаление рецидивной опухоли становится проблемой выбора между положительным хирургическим краем резекции (R1, R2) и травматичностью операции с последующей инвалидизацией больного. Тем не менее хирургическое вмешательство с отрицательными или R1-краями резекции, по-видимому, оптимальный выбор в лечении этой категории пациентов [55]. Но, как мы продемонстрировали, активная хирургическая тактика при рецидиве забрюшинного фиброматоза не всегда приводит к достижению длительного времени без прогрессирования. Контроль болевого синдрома, стабилизация роста опухоли становятся главными задачами в лечении десмоидов забрюшинной локализации [56].

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

**Financing.** The study was performed without financial support.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

**Author contributions.** Compliance with patient rights. Patient gave written informed consent to participate in the study.

### Вклад авторов

М.Д. Будурова – разработка дизайна исследования, анализ результатов, написание текста рукописи.

И.А. Файнштейн – научное редактирование текста рукописи. Хирургическое лечение пациента.

К.А. Турупаев – сбор и анализ клинических данных, научной литературы. Написание текста рукописи.

А.Е. Калинин – научное редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии для публикации. Н.А. Козлов – сбор клинических данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### Литература/References

- Новикова О.В. Половые гомоны в этиологии, патогенезе и лечении десмоидных фибром». Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008; с. 197-9. [Novikova O.V. Polovye gomony v etiologii, patogeneze i lechenii desmoidnykh fibrom'. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2008; p. 197-9 (in Russian).]
- Хомяков В.М., Черемисов В.В., Чайка А.В. и др. Опыт хирургического лечения десмоидных фибром абдоминальной и интраабдоминальной локализации. Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2014; 11: 17-25. [Khomiakov V.M., Cheremisov V.V., Chaika A.V. et al. Opyt khirurgicheskogo lecheniia desmoidnykh fibrom abdominal'noi i intraabdominal'noi lokalizatsii. Khirurgiia. Zhurn. im. N.I. Pirogova. 2014; 11: 17-25 (in Russian).]
- Huang K, Fu H, Shi YQ et al. Prognostic factors for extra-abdominal and abdominal wall desmoids: a 20-year experience at a single institution. J Surg Oncol 2009; 100: 563-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19722232
- Каприн А.Д., Рябов А.Б., Черемисов В.В. и др. Десмоидная фиброма забрюшинного пространства с вовлечением нижней полой вены и мочеточника. Онкология. Журн. им. П.А. Герцена. 2016: 3: 65-70.
  - [Kaprin A.D., Riabov A.B., Cheremisov V.V. et al. Desmoidnaia fibroma zabriushinnogo prostranstva s vovlecheniem nizhnei poloi veny i mochetochnika. Onkologiia. Zhurn. im. P.A. Gertsena. 2016: 3: 65-70 (in Russian).1
- Кострыгин А.К., Рябов А.Б., Хомяков В.М. и др. Результаты хирургического лечения пациентов с десмоидными фибромами абдоминальной локализации. Онкология. Журн. им. П.А. Герцена. 2018; 7 (2): 4-15. [Kostrygin A.K., Riabov A.B., Khomiakov V.M. et al. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniia patsientov s desmoidnymi fibromami abdominal'noi lokalizatsii. Onkologiia. Zhurn.
- Escobar C, Munker R, Thomas JO et al. Update on desmoid tumors. Ann Oncol 2012; 23 (3): 562-9. DOI: 10.1093/annonc/mdr386

im. P.A. Gertsena. 2018; 7 (2): 4-15 (in Russian).]

- Gronchi A, Jones RL. Treatment of Desmoid Tumors in 2019. JAMA Oncol 2019; 5 (4): 567-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.6449
- 8 Reitamo JJ, Scheinin TM, Häyry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. Am J Surg 1986; 151 (2): 230-7.
- Couto Netto SD, Teixeira F Jr, Menegozzo CAM et al. Abdominal wall reconstruction after desmoid type fibromatosis radical resection: Case series from a single institution and review of the literature. Int J Surg Case Rep 2017; 33: 167-72. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.02.050
- 10. Bright-Thomas RM, Agrawal A, Hargest R. Preclinical studies of gene transfer for the treatment of desmoid disease in familial adenomatous polyposis. Br J Surg 2002; 89: 1563-9.
- 11. Abate M. Pigazzi A. Mesenteric fibromatosis in a patient with a history of neuroblastoma: a case report. J Surg Case Rep 2018; 2018 (9): rjy209. DOI: 10.1093/jscr/rjy209
- 12. Fritz A, Percy C, Jack A et al. International classification of diseases for oncology (ICD-O), 3rd ed. WHO. Geneva. 2000.
- 13. Болотина Л.В., Новикова О.В., Прокофьева Е.А. Роль химиотерапии в лечении агрессивного фиброматоза. Онкология. Журн. им. П.А. Герцена. 2012; 3: 72-6. [Bolotina L.V., Novikova O.V., Prokof'eva E.A. Rol' khimioterapii v lechenii agressivnogo fibromatoza. Onkologiia. Zhurn. im. P.A. Gertsena. 2012; 3: 72-6 (in Russian).]
- 14. Karakousis CP, Mayordomo J, Zografos GC. Desmoid tu-mors of the trunk and extremity.Cancer 1993; 72: 1637-41.
- Nath MC, Torbenson MS, Erickson LA. Desmoid Tumor. Mayo Clin Proc 2018; 93 (4): 549-50. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.02.009
- 16. Caglar K, Ozyönüm H, Akalin M, Balci S. Effective treatment of multifocal aggressive fibromatosis with low-dose chemotherapy. Turk J Pediatr 2006; 48 (4): 365-8.
- 17. Libertini M, Mitra I, van der Graaf WTA et al. Aggressive fibromatosis response to tamoxifen: lack of correlation between MRI and symptomatic response. Clin Sarcoma Res 2018; 8: 13. DOI: 10.1186/s13569-018-0100-3
- 18. Mukherjee A, Malcolm A, de la Hunt M, Neal DE. Pelvic fibromatosis (desmoid)--treatment with steroids and tamoxifen. Br J Urol 1995; 75 (4): 559-60. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1995.tb07289.x
- Colombo C, Urbini M, Astolfi A et al. Novel intra-genic large deletions of CTNNB1 gene identified in WT desmoid-type fibromatosis. Genes Chromosomes Cancer 2018; 57 (10): 495-503. DOI: 10.1002/gcc.22644
- Seinen JM, Niebling MG, Bastiaannet E et al. Four different treatment strategies in aggressive fibromatosis: a systematic review. Clin Transl Radiat Oncol 2018; 12: 1-7.
- 21. Plukker JT, van Oort I, Vermey A. Aggressive fibromatosis (non-familial desmoid tumour): therapeutic problems and the role of adjuvant radiotherapy. Br J Surg 1995; 82: 510-4.

- Dalén BPM, Geijer M, Kvist H et al. Gunterberg, Clinical and imaging observations of desmoid tumors left without treatment, Acta Orthop 2006; 77: 932-7. DOI: 10.1080/17453670610013259
- Barbier O, Anract P, Pluot E et al. Tomeno Primary or recurring extra-abdominal desmoid fibromatosis: assessment of treatment by observation only. Orthop Traumatol Surg Res 2010; 96: 884-9. DOI: 10.1016/j.otsr.2010.07.007
- Colombo C. Miceli R. Le Péchoux C et al. Bonyalot. Sporadic extra abdominal wall desmoid-type fibromatosis: surgical resection can be safely limited to a minority of patients. Eur J Cancer Oxf Engl 2015 186-92, DOI: 10.1016/j.ejca.2014.11.019
- Salas S, Dufresne A, Bui B et al. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation. J Clin Oncol 2011; 29: 3553-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844500
- Fiore M, Rimareix F, Mariani L et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. Ann Surg Oncol 2009; 16: 2587-93. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19568815
- Rodriguez-Bigas MA, Mahoney MC, Karakousis CP, Petrelli NJ. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. Cancer 1994; 74: 1270-4.
- Pikaar A, Nortier JW, Griffioen G, Vasen HF. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. Ned Tijdschr Geneeskd 2002; 20 (146): 1355-9.
- Torres JC, Xin C. An unusual finding in a desmoid-type fibromatosis of the pancreas: a case report and review of the literature. J Med Case Rep 2018; 12 (1): 123. DOI: 10.1186/s13256-018-1635-x
- Melis M, Zager JS, Sondak VK. Multimodality management of desmoid tumors: how important is a negative surgical margin? J Surg Oncol 2008; 98: 594-602. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19072851
- Peng PD, Hyder O, Mavros MN et al. Management and recurrence patterns of desmoids tumors: a multi-institutional analysis of 211 patients. Ann Surg Oncol 2012; 19: 4036-42. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972507
- Stoeckle E, Coindre JM, Longy M et al. A critical analysis of treatment strategies in desmoid tumours: a review of a series of 106 cases. Eur J Surg Oncol 2009; 35: 129-34. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760561
- Mullen JT, Delaney TF, Kobayashi WK et al. Desmoid tumor: analysis of prognostic factors and outcomes in a surgical series. Ann Surg Oncol 2012; 19: 4028-35. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965569
- Janssen ML, van Broekhoven DL, Cates JM et al. Meta-analysis of the influence of surgical margin and adjuvant radiotherapy on local recurrence after resection of sporadic desmoid-type fibromatosis. Br J Surg 2017; 104: 347–57. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199014
- Neuman HB. Brogi E. Ebrahim A et al. Desmoid tumors (fibromatoses) of the breast: a 25-year experience. Ann Surg Oncol 2008; 15: 274-80. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-
- Crago AM, Denton B, Salas S et al. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. Ann Surg 2013; 258: 347-53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532110
- Cates JM, Stricker TP. Surgical resection margins in desmoid-type fibromatosis: a critical reassessment. Am J Surg Pathol 2014; 38: 1707-14. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392923
- Gluck I, Griffith KA, Biermann JS et al. Role of radiotherapy in the management of desmoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 80: 787-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-
- Goy BW, Lee SP, Eilber F et al. The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39: 659-65. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336146
- Jelinek JA, Stelzer KJ, Conrad E et al. The efficacy of radiotherapy as postoperative treatment for desmoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 121-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11316554
- 41. Fontanesi J, Mott MP, Kraut MJ et al. The role of postoperative irradiation in the treatment of locally recurrent incompletely resected extra- abdominal desmoid tumors. Sarcoma 2004; 8: 83-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521399
- Baumert BG. Spahr MO. Von Hochstetter A et al. The impact of radiotherapy in the treatment of desmoid tumours. An international survey of 110 patients. A study of the Rare Cancer Network. Radiat Oncol 2007; 2: 12. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17343751
- Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT. Long-term outcomes for desmoid tumors treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71: 441-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068311

- se, local control, and analysis of local failures. Strahlenther Onkol 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28044201
- 45. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: sarcoma (version 1.2019). https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/sarcoma.pdf
- 46. Hansmann A, Adolph C, Vogel T et al. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. Cancer 2004; 100: 612-20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745880
- 47. Patel SR, Evans HL, Benjamin RS. Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. Cancer 1993; 72: 3244-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8242548
- 48. Poritz LS, Blackstein M, Berk T et al. Extended follow-up of patients treated with cytotoxic chemotherapy for intra-abdominal desmoid tumors. Dis Colon Rectum 2001; 44: 1268–73. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11584198
- 49. Garbay D, Le Cesne A, Penel N et al. Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). Ann Oncol 2012; 23: 182-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444357
- 50. Constantinidou A, Jones RL, Scurr M et al. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. Eur J Cancer 2009; 45: 2930–4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767198

- 44. Santti K, Beule A, Tuomikoski L et al. Radiotherapy in desmoid tumors: Treatment respon- 51. Weiss AJ, Horowitz S, Lackman RD. Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. Am J Clin Oncol 1999; 22: 193–5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10199460
  - 52. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. Cancer 2001; 92: 1259-64. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571741
  - Park KH, Choi YJ, Kim KW et al. Combination chemotherapy with methotrexate and vinblastine for surgically unresectable, aggressive fibromatosis. Jpn J Clin Oncol 2016; 46: 845-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27365524
  - D'Elia G, Caliendo G, Casamassimi A et al. APC and MUTYH Analysis in FAP Patients: A Novel Mutation in APC Gene and Genotype-Phenotype Correlation. Genes 2018; 9 (7): 322.
  - Muthu Saravanan A, Gurubharath I. Histopathological and radiological findings of desmoid tumor of abdominal cavity. IAIM 2018; 5 (10): 147-52.
  - Pruksakorn D. Lorsomradee S. Phanphaisarn A et al. Safety and efficacy of intralesional steroid injection for aggressive fibromatosis. World J Surg Oncol 2017; 15 (1): 195. DOI: 10.1186/s12957-017-1262-9

### Информация об авторах / Information about the authors

Будурова Марина Дмитриевна – д-р мед. наук. ст. науч. сотр. хирургического отд-ния №6 торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: m.budurova@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1391-0516; SPIN-код: 1412-8811 Файнштейн Игорь Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-1647-9234

Турупаев Кирилл Андреевич – клинический ординатор каф. онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-8887-5108

Калинин Алексей Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния №6 торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7457-3889

Козлов Николай Александрович – канд. мед. наук, врач патолоанатомического отдния отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-3852-3969

Marina D. Budurova - D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: m.budurova@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1391-0516; SPIN code: 1412-8811

Igor A. Fainshtein - D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-1647-9234

Kirill A. Turupaev - Clinical Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-8887-5108

Aleksei E. Kalinin - Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7457-3889

Nikolai A. Kozlov - Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-3852-3969

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.06.2020 Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020

Клинический случай

### Рак вульвы: метастазы в головной мозг. Клиническое наблюдение

Н.А. Огнерубов<sup>⊠1,2</sup>, Т.С. Антипова<sup>3</sup>, Н.А. Камнева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;

<sup>3</sup>ООО «ПЭТ-Технолоджи», Тамбов, Россия

<sup>™</sup>ognerubov n.a@mail.ru

Введение. Метастатическое поражение головного мозга (ГМ) наблюдается практически при всех гинекологических злокачественных опухолях и, несмотря на современные лечебные опции, имеет плохой прогноз. При раке вульвы метастазы в ГМ являются крайне редким событием. В литературе сообщения по этому поводу носят единичный характер.

Цель. Представить клиническое наблюдение пациентки с раком вульвы с метастазом в ГМ.

**Результаты.** Пациентке С., 60 лет, по поводу рака вульвы стадии I р T1N0M0 в январе 2018 г. была выполнена вульвэктомия. При гистологическом исследовании – в подэпителиальных слоях участки крауроза с ростом плоскоклеточного ороговевающего рака. Учитывая распространенность опухолевого процесса, адъювантное лечение не проводилось. Через 2 года, в январе 2020 г., появились очаговая симптоматика в виде слабости в верхней и нижней конечностях слева, шаткая походка, общая слабость. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ в затылочной доле паравентрикулярно с выраженным перифокальным отеком справа определяется кистозно-солидное образование с неровным контуром размером 29×33×65 мм без клинически значимого «масс-эффекта». Срединные структуры не смещены. Для уточнения степени распространенности опухолевого процесса выполнена позитронно-эмиссионная/компьютерная томография (ПЭТ/КТ). Данных о наличии активного специфического процесса на момент исследования не получено. Учитывая отсутствие других признаков проявления генерализации процесса, проведено тотальное облучение ГМ (разовая очаговая доза 3 Гр, суммарная очаговая доза 30 Гр) с последующим назначением Темодала. Осмотрена через 6 мес. Признаков прогрессирования нет.

Заключение. Метастазы в ГМ при раке вульвы встречаются крайне редко. Приведенный клинический случай интересен тем, что метастазы в ГМ были единственным проявлением прогрессирования опухолевого процесса при отсутствии поражения регионарных лимфатических узлов. Основным методом диагностики является МРТ ГМ. Применение ПЭТ/КТ позволяет уточнить распространенность опухолевого процесса. У больной метастазы появились спустя 36 мес от даты постановки диагноза. Лучевая терапия является методом выбора лечения метастазов в ГМ.

Ключевые слова: рак вульвы, головной мозг, метастазы, лучевая терапия.

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С., Камнева Н.А. Рак вульвы: метастазы в головной мозг. Клиническое наблюдение. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 130-133. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200299

### Clinical Case

### Vulvar cancer: brain metastases. Clinical observation

Nikolai A. Ognerubov<sup>⊠1,2</sup>, Tatyana S. Antipova<sup>3</sup>, Natalya A. Kamneva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

<sup>2</sup>Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;

<sup>3</sup>PET-Technology, Tambov, Russia

<sup>⊠</sup>ognerubov n.a@mail.ru

### **Abstract**

Introduction. Brain metastases can occur in almost all gynecological malignancies and, despite modern therapeutic options, have a poor prognosis. Brain metastases from vulvar cancer are considered to be rare. In the literature, the reports on these cases have identity character. The aim is to show clinical observation of the patient with vulvar cancer with brain metastases.

Results. Patient S., 60 years old, with stage I p T1N0M0 vulvar cancer underwent vulvectomy in January 2018. During the histological study - in the subepithelial layers were the areas of kraurosis with the growth of squamous cell keratinous carcinoma. Taking into account the prevalence of the tumor process, adjuvant treatment was not carried out. Two years later, in January 2020, there were focal symptoms in form of weakness in the left upper and lower limbs, an unsteady gait, a generalized weakness. During magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in the occipital lobe paraventricular with intensive perifocal edema to the right was determined cystic-solid formation with rough edges which size was 29×33×65 mm without clinically significant mass-effect. The middle structures were not displaced. Positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) was performed to detect the prevalence of the tumor process. Data on the presence of the active specific process at the time of study were not received. Taking into account the absence of other indicators of generalization process, whole brain radiation therapy (single fraction dose of 3 Gy, total radiation dose of 30 Gy) was carried out, followed by the application of Temodal. The patient was examined in 6 months. There were no signs of progression.

Conclusion. Brain metastases from vulvar cancer are considered to be rare. This clinical case is interesting because brain metastases have been the only manifestation of the progression of the tumor process in the absence of regional lymph nodes damage. The main diagnostic method is MRI of the brain. The use of PET/CT helps to detect the prevalence of the tumor process. The metastases have been detected after 36 months from the date of the initial diagnosis of the cancer. Radiation therapy is a method of choice of brain metastases treatment.

Key words: vulvar cancer, brain, metastases, radiation therapy.

For citation: Ognerubov N.A., Antipova T.S., Kamneva N.A. Vulvar cancer: brain metastases. Clinical observation. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 130-133. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200299

### Введение

Рак вульвы является редким заболеванием, в основном у постменопаузальных женщин в седьмом десятилетии. В структуре заболеваемости рак вульвы составляет 3-5% среди злокачественных опухолей женских половых путей. За последние 15 лет заболеваемость увеличилась почти вдвое, а средний возраст больных уменьшился [1]. При этом на долю плоскоклеточного рака приходится около 90% [2]. Рак вульвы распространяется главным образом путем перехода на соседние анатомические образования лимфогенно и гематогенно. При этом метастазы в лимфатические узлы (л/у) являются основным путем. Гематогенное метастазирование происходит на поздних стадиях и встречается редко, у 8-12% пациенток, при отсутствии метастазов в регионарных л/у. Чаще всего отдаленные метастазы наблюдаются в легких, печени, костях и л/у [3, 4]. Поражение головного мозга (ГМ) при раке вульвы является крайне редким явлением. В литературе опубликовано лишь несколько сообщений [2, 3, 5–10].

Мы наблюдали случай метастазирования в ГМ при раке вульвы I стадии через 36 мес после хирургического лечения.

### Клиническое наблюдение

Больная С., 60 лет, считает себя больной на протяжении 3 мес, когда заметила опухолевидное образование в области малой половой губы с изъязвлением. В менопаузе 16 лет. Обратилась за медицинской помощью в онкодиспансер. При цитологическом исследовании отпечатка с опухоли – плоскоклеточный ороговевающий рак. По данным спиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости и магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости и малого таза признаков очаговой патологии не выявлено. В январе 2018 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме вульвэктомии. При гистологическом исследовании - в подэпителиальных слоях участки крауроза с ростом плоскоклеточного ороговевающего рака. В январе 2020 г. появились слабость в левой верхней и нижней конечности, шаткость при ходьбе, общая слабость. По поводу этого она обратилась к неврологу по месту жительства. При МРТ ГМ с контрастным усилением от 04.02.2020 – в затылочной доле справа, паравентрикулярно, с выраженным перифокальным отеком, определяется кистозно-солидное образование с неровным контуром размером 29×33×65 мм без клинически значимого «масс-эффекта». Срединные структуры не смещены (рис. 1, 2).

По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)/КТ в послеоперационной области — без очаговой фиксации радиофармпрепарата. Дополнительные образования в области таза не визуализируются. Паховые и тазовые л/у не увеличены. Очагов патологического метаболизма фтордезоксиглюкозы не выявлено.

Диагностировано солитарное поражение ГМ при отсутствии других проявлений болезни. От предложенного оперативного вмешательства пациентка отказалась.

Проведено тотальное облучение ГМ, разовая очаговая доза 3 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 30 Гр с последующим назначением Темодала.

Через 5 мес выполнена ПЭТ/КТ с использованием 18-фтордезоксиглюкозы. Достоверных данных о наличии активного специфического процесса не выявлено (рис. 3).

Приведенный случай свидетельствует о редком метастазировании рака вульвы в ГМ при отсутствии других признаков прогрессирования заболевания. Проведенная лучевая терапия (ЛТ) в режиме тотального облучения ГМ СОД 30 Гр позволила достичь полной регрессии опухоли. При проведении дифференциальной диагностики солитарного поражения ГМ необходимо помнить о возможности метастазирования рака вульвы.

### Обсуждение

Отдаленные метастазы при раке вульвы являются редким событием. В связи с этим данные литературы об особенностях метастазирования рака вульвы, способах лечения и прогнозе в доступной литературе весьма скудные.

Наиболее полные сведения по эпидемиологии, особенностям диагностики, лечению и прогнозе представлены в работе К. Prieske и соавт. (2016 г.) по результатам лечения 391 пациентки в Гинекологическом онкологическом центре Гамбурга за 1996–2013 гг. По их данным, у 5,1% больных с первичным плоскоклеточным раком вульвы были выявлены различные отдаленные метастазы. Чаще всего наблюдались метастазы в легкие, печень, кости, кожу и л/у [4].

В других исследованиях частота отдаленного метастазирования колебалась в пределах 2–12% [2–4, 11–13]. Прогноз у таких больных может быть весьма печальным, 2-летняя общая выживаемость составила 11,3%, с медианой 5,6 мес. У большинства пациентов отдаленные метастазы наблюдаются довольно рано – от 9 до 18 мес после первичной диагностики.

Авторы считают, что из-за небольшой частоты отдаленного метастазирования дать рекомендации по ранней диагностике, равно как и по диспансерному наблюдению, весьма затруднительно. Как правило, у больных развивается местный рецидив. В связи с этим авторы считают, что в таких случаях необходим тщательный интенсивный мониторинг с использованием современных методов медицинской визуализации.

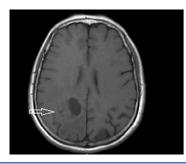
Важно, что 30,8% больных с отдаленными метастазами при наличии 2 и более метастазов в л/у изначально не получали адъювантную терапию – химиотерапию (ХТ) и/или лучевое лечение [4].

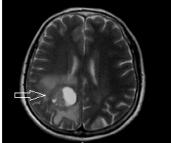
С целью оценки роли адъювантной ХТ и ЛТ при позитивных л/у при эпителиальном раке вульвы было проведено ретроспективное многоцентровое когортное исследование AGO-CaRE-1 у 1618 пациенток, получавших лечение с 1998 по 2013 г. в 29 гинекологических онкологических центров Германии. В работе было показано, что при позитивных л/у проведение адъювантной ЛТ значительно улучшает отдаленные результаты, 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость при этом составила 40 и 58% по сравнению с 26 и 51% при ее отсутствии [14].

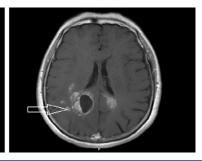
Метастазы в ГМ могут возникать при всех гинекологических опухолях и имеют плохой прогноз. При раке вульвы они носят единичный характер.

Рис. 1. Больная С., 60 лет. На серии аксиальных Т1, Т2-взвешенных и постконтрастных томограмм ГМ в затылочной доле паравентрикулярно, с выраженным перифокальным отеком, справа определяется кистозно-солидное образование с неровным контуром размером 29×33×65 мм, без клинически значимого «массэффекта».

Fig. 1. Patient S., 60 years old. On the series of axial T1 images, T2-weighted postcontrast tomograms images of the brain in the occipital lobe paraventricular, with intensive perifocal edema, to the right is defined cystic-solid formation with rough edges which size is 29×33×65 mm, without clinically significant mass-effect.







Так, J. Puente Vazguez и соавт. (2007 г.) наблюдали 74-летнюю пациентку с местно-распространенным раком вульвы. Проводились многокомпонентная полихимиотерапия (ПХТ) и лучевое лечение опухоли вульвы, а также паховых и тазовых л/у. Впоследствии у нее появились множественные метастазы в ГМ и его оболочки. Авторы считают, что их публикация является первой, связанной с этой локализацией. Они предположили, что поражение центральной нервной системы при гинекологических злокачественных опухолях за последние десятилетия обусловлено успехами в лечении этих опухолей, сопровождающихся увеличением продолжительности жизни [7].

G. Huang и соавт. (2002 г.) сообщили о больной с распространенной аденокарциномой вульвы с метастазами в паховые л/у, ГМ, легкие, печень, кости и подкожно-жировую клетчатку. Пациентка получала XT Доксилом с полной регрессией опухолевых проявлений. Жива на протяжении 5 лет [9].

Polat Dursun и соавт. (2009 г.) описывают случай местнораспространенного рака вульвы. Вначале пациентка получала XT и ЛТ на опухоль вульвы, паховые и л/у таза. В последующем ей было выполнено хирургическое вмешательство в объеме вульвэктомии и пахово-бедренной лимфаденэктомии. Через 25 дней появилась мозговая очаговая симптоматика. При МРТ ГМ выявлены множественные метастазы в мозжечок. Больная погибла [2].

А. Jaeger и соавт. (2019 г.) описывают метастазы в печень у 51-летней пациентки при плоскоклеточном раке вульвы. Изначально лечение включало широкое иссечение первичной опухоли и пахово-бедренную лимфаденэтомию с последующим стереотаксическим облучением метастазов в печени. Через 3 года у нее развились метастазы в легкие и

В доступной литературе мы обнаружили 7 сообщений о метастатическом поражении головного мозга (см. таблицу).

Отдаленные метастазы при раке вульвы наблюдаются довольно рано – через 9-18 мес после первичной диагностики [4]. У представленной пациентки метастазы в ГМ были диагностированы через 36 мес.

Рис. 2. Больная С., 60 лет. На сагиттальной и корональной постконтрастных магнитно-резонансных томограммах ГМ в затылочной доле паравентрикулярно справа определяется кистозно-солидное образование размером 29×33×65 мм с неровным контуром и выраженным перифокальным отеком, без клинически значимого «масс-эффекта». Fig. 2. Patient S., 60 years old. On sagittal and coronal postcontrast magnetic resonance imaging of the brain in the occipital lobe, paraventricular, to the right is determined cystic-solid formation size 29×33×65 mm with rough edges and with intensive perifocal edema, without clinically significant mass-effect.





У большинства пациентов метастатическое поражение ГМ осуществляется с помощью магнитно-резонансной терапии [3, 9, 10].

На сегодняшний день для лечения метастатического рака вульвы не существует единых стандартов. Целью лечения при этом являются контроль неврологических симптомов и улучшение качества жизни. Для достижения этой цели применяется, как правило, мультидисциплинарный подход к лечению.

Одиночные метастазы в ГМ подлежат хирургическому удалению, что улучшает общую выживаемость. Однако показания к нему ограничены из-за распространенности опухолевого процесса [3]. В случае множественных или неоперабельных метастазов в ГМ рекомендуется ЛТ всего мозга [10].

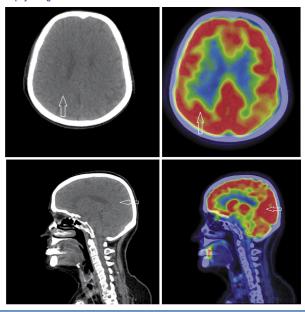
ЛТ является методом выбора при метастазах рака вульвы в ГМ. Основным методом лечения метастатического поражения ГМ является ЛТ. Существуют различные протоколы ЛТ – стереотаксическая радиохирургия, кибернож и дистанционная ЛТ. Клинический эффект, включая полную регрессию, можно получить при тотальном облучении ГМ в СОД 30 Гр [8]. Выбор метода лечения носит персонализированный характер и зависит от возраста, статуса ECOG и наличия других экстракраниальных метастазов [15].

У нашей пациентки получена полная регрессия опухоли после тотального облучения ГМ СОД 30 Гр. Признаков возврата заболевания через 6 мес не выявлено.

Определенный эффект достигается при применении ПХТ с включением в схему доксорубицина, препаратов платины и таксанов [9].

Рис. 3. Больная С., 62 года. На аксиальных и сагиттальных ПЭТ/КТ проекциях очагов патологической фиксации радиофармпрепарата на фоне физиологического метаболизма не выявлено

Fig. 3. Patient S., 62 years old. On axial and sagittal PET/CT projections, the parts of pathological fixation of radiopharmaceuticals against the background of physiological metabolism have not been revealed.



Литературные данные по метастатиче Literary data concerning brain metastas	

Авторы	Возраст, лет	Локализация метастазов	Лечение
А. Jaeger и соавт., 2019 [13]	51	ГМ, легкие, печень	Оперативное лечение, ЛТ, XT
Esra Çabuk Cömert и соавт., 2012 [3]	-	ГМ	Оперативное лечение, ЛТ, ПХТ
J. Puente Vázquez и соавт., 2007 [7]	74	ГМ, оболочки ГМ	ПХТ, ЛТ
М. Hatiboglu и соавт., 2005 [8]	59	ГМ	ЛТ, оперативное лечение
G. Huang и соавт., 2002 [9]	65	ГМ, легкие, печень, подкожно-жировая клетчатка	ХТ, ЛТ, оперативное лечение
R. Ramanah и соавт., 2013 [10]	48	ГМ	ЛТ
Polat Dursun и соавт., 2008 [2]	56	ГМ	ПХТ, ЛТ, оперативное лечение

### Заключение

Метастазы в ГМ при раке вульвы встречаются крайне редко. Приведенный клинический случай интересен тем, что метастазы в ГМ были единственным проявлением прогрессирования опухолевого процесса при отсутствии поражения регионарных л/у. Основным методом диагностики является МРТ ГМ. Применение ПЭТ/КТ позволяет уточнить распространенность опухолевого процесса. У больной метастазы появились спустя 36 мес после хирургического лечения. ЛТ является методом выбора при лечении метастазов рака вульвы в ГМ.

НА. Огнерубов – дизайн, написание, научное редактирование статьи; Т.С. Антипова – проведение ПЭТ/КТ-исследования, иллюстрации; НА. Камнева – проведение ЛТ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests

### Литература/References

- Schuurman MS et al. Trends in incidence and survival of Dutch women with vulvar squamous cell carcinoma. Eur J Cancer 2013; 49 (18): 3872–80. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.003
- Polat Dursun, Ali Ayhan N, Cagla Tarhan et al. Cerebellar metastasis in squamous cell vulvar carcinoma. Gynecol Obstet 2009: 279: 69–71. DOI: 10.1007/s00404-008-0635-2
- Esra Çabuk Cömert, Nefise Çagla Tarhan, Polat Dursun. Outcomes in 12 gynecologic cancer patients with brain metastasis: A single center's experience. Turkish J Med Sci 2012. https://www.researchgate.net/publication/265185652
- Prieske K, Haeringer N, Grimma D et al. Patterns of distant metastases in vulvar cancer. Gyn Oncol 2016; 142: 427–34. http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.07.009
- Novak's textbook of gynecology. 13th edn. Lippincott, Williams & Wilkins, Pennsylvania, 2002: pp. 1321–52.
- Coulter J, Gleeson N. Local and regional recurrence of vulval cancer: management dilemmas. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; 17 (4): 663–81. DOI: 10.1016/s1521-6934(03)00050-6
- Vázquez JP, Cobo SL, Antón FM et al. Brain metastasis and carcinomatous meningitis from vulvar squamous cell carcinoma: case report. Eur J Gynaecol Oncol 2007; 28 (2): 152–4. PMID: 17479684
- Hatiboglu MA, Cosar M, Iplikcioglu AC, Ozcan D. Brain metastasis from an adenoid cystic carcinoma of the Bartholin gland. Case Rep J Neurosurg 2005; 102 (3): 543–6.
- Huang GS, Juretzka M, Ciaravino G et al. Liposomal doxorubicin for treatment of metastatic chemorefractory vulvar adenocarcinoma. Gynecol Oncol 2002; 87 (3): 313–8. DOI: 10.1006/gyno.2002.6830

- Ramanah R, Allam-Ndoul E, Baeza C, Riethmuller D. Brain and lung metastasis of Bartholin's gland adenoid cystic carcinoma: a case report. J Med Case Rep 2013; 7: 208. DOI: 10.1186/1752-1947-7-208
- Witteveen PO, van der Velden J, Vergote I et al. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent,metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Gynaecological cancer group). Ann Oncol 2009; 20: 1511–6. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdp043
- Maggino T, Landoni F, Sartori E et al. Patterns of recurrence in patientswith squamous cell carcinoma of the vulva. Amulticenter CTF study. Cancer 2000; 89: 116–22. DOI: 10.1002/1097-0142(20000701)89:1<116::aid-cncr16>3.0.co;2-4
- Jaeger A, Biermann M, Prieske K et al. Cerebral metastasis in recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: case report and review of the literature. Arch Gyn Obstet. https://doi.org/10.1007/s00404-019-05403-6
- Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F et al., investigators AG-C, Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. J Natl Cancer Inst 2015; 107.
- Tangjitgamol S, Levenback CF, Beller U, Kavanagh JJ. Role of surgical resection for lung, liver, and central nervous system metastases in patients with gynecological cancer: a literature review. Int J Gynecol Cancer 2004; 14: 399–422. DOI: 10.1111/j.1048-891x.2004.14326.x

### Информация об авторах / Information about the authors

Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юр. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», зам. глав. врача по КЭР ГБУЗ ТООКД. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592, Author ID: 632250

Антипова Татьяна Сергеевна — врач Центра ядерной медицины, OOO «ПЭТ-Технолоджи». E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397 Камнева Наталья Анатольевна — зав. радиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ ТООКД. ORCID: 0000-0003-3251-0315 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; SPIN code: 3576-3592, Author ID: 632250

Tatyana S. Antipova – doctor, PET-Technology. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

Natalya A. Kamneva – Head Radiotherapy Department, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. ORCID: 0000-0003-3251-0315

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.08.2020 Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020

Клинический случай

### Плоскоклеточный рак молочной железы: описание редкого клинического наблюдения

А.Д. Зикиряходжаев<sup>1</sup>, Ш.Г. Хакимова<sup>1,2</sup>, Е.А. Рассказова<sup>1</sup>, Э.К. Сарибекян<sup>1</sup>, Д.Ф. Омарова<sup>3</sup>, В.С. Суркова<sup>1</sup>, Г.Г. Хакимова<sup>⊠2,4</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

4Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

<sup>™</sup>hgg doc@mail.ru

### Аннотация

Плоскоклеточный рак кожи молочной железы является редким агрессивным злокачественным новообразованием с неблагоприятным прогнозом. До настоящего времени в связи с малой численностью заболеваемости не существует единой концепции в комплексном лечении данной патологии. В статье описывается случай пациентки 49 лет после хирургического лечения плоскоклеточного рака кожи молочной железы слева от 2019 г. в анамнезе. После прогрессирования заболевания через 1 год пациентке выполнено удаление опухоли грудной стенки с резекцией III-V ребер, алло- и аутопластикой, подмышечной лимфаденэктомией слева. В большинстве случаев лечением плоскоклеточного рака кожи молочной железы является хирургическое вмешательство, однако роль адъювантной химиотерапии, лучевой терапии и эндокринотерапии все еще неоднозначна.

Ключевые слова: рак молочной железы, плоскоклеточный рак молочной железы, лимфаденэктомия, гистологическое исследование, сетчатый имплантат, комбинированное лечение.

Для цитирования: Зикиряходжаев А.Д., Хакимова Ш.Г., Рассказова Е.А. и др. Плоскоклеточный рак молочной железы: описание редкого клинического наблюдения. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 134-138. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200496

### Clinical Case

### Squamous cell breast cancer: description of a rare clinical case

Azizzhon D. Zikiryakhodjaev<sup>1</sup>, Shakhnoz G. Khakimova<sup>1,2</sup>, Elena A. Rasskazova<sup>1</sup>, Erik K. Saribekian<sup>1</sup>, Dzhanet F. Omarova<sup>1,3</sup>, Viktoriia S. Surkova¹, Gulnoz G. Khakimova<sup>⊠2,4</sup>

<sup>1</sup>Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Tashkent City branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan <sup>⊠</sup>hgg\_doc@mail.ru

Squamous cell carcinoma of the breast is a rare, aggressive tumor with a poor prognosis. To date, due to the low incidence of morbidity, there is no single concept in the complex treatment of this pathology. The article describes the case of a 49-year-old patient after surgical treatment of squamous cell carcinoma of the left breast from 2019 on the anamnesis. A year later after the progression of the disease the patient underwent removal of a chest wall tumor with resection of III-V ribs, allo- and autoplasty, axillary lymphadenectomy on the left. In most cases, the treatment of squamous cell carcinoma of the breast is surgery, but the role of adjuvant chemotherapy, radiation therapy and endocrinotherapy are still unambiguous.

Key words: breast cancer, squamous cell carcinoma of the breast, lymphadenectomy, histology examination, mesh implant, combina-

For citation: Zikiryakhodjaev A.D., Khakimova Sh.G., Rasskazova E.A. et al. Squamous cell breast cancer: description of a rare clinical caseJournal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 134-138. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200496

### Введение

Плоскоклеточный рак кожи молочной железы (МЖ) является редким злокачественным новообразованием, на которое приходится менее 0,1% инвазивного рака МЖ (РМЖ) [1]. Этот тип опухоли теоретически развивается из плоскоклеточной метаплазии в клетках протоковой карциномы [2, 3]. Диагноз устанавливается, когда 90% злокачественных клеток имеют плоскоклеточный тип [4]. Такие опухоли характеризуются агрессивным течением, гормоннегативным иммуногистохимическим типом, рефрактерностью к химио- и лучевой терапии и неблагоприятным прогнозом. После первого описательного случая плоскоклеточного рака кожи МЖ, опубликованного в 1908 г., на сегоднящний день ряд клинических наблюдений подтверждает, что лечение данной патологии не стандартизировано.

### Клинический случай

Пациентка М., 49 лет, поступила в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» с диагнозом: рак кожи передней грудной стенки слева III стадии рТ3N0M0. Состояние после хирургического лечения от 26.11.2019. Рецидив опухоли rT3N1M0.

Из анамнеза: в 2000 г. пациентке выполнена аугментационная маммопластика обеих МЖ с использованием силиконовых эндопротезов с текстурированным покрытием V=300 ml, расположенных субмускулярно. В июле 2017 г. по поводу разрыва капсулы имплантата справа и наличия свободной жидкости в области капсулы левого имплантата выполнено реэндопротезирование МЖ. При осмотре в марте 2019 г. по латеральному контуру левой МЖ обнаружено плотное ограниченно подвижное относительно подлежащей мышцы образование диаметром до 40 мм. Пациентке выполнена магнитно-резонансная томография МЖ: слева по наружному контуру образование с множественными перегородками, не накапливающее контрастный препарат, размерами 4,0×2,5 см. BI-RADS V, признаки повреждения эндопротеза. 27.09.2019 в частной клинике выполнено хирургическое лечение в объеме секторальной резекции левой МЖ. При морфологическом исследовании диагностирован высокодифференцированный плоскоклеточный рак с инфильтрацией всей толщи дермы, врастанием в скелетные мышцы. Пациентка самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена, где 26.11.2019 выполнены широкое иссечение послеоперационного рубца передней грудной стенки слева, удаление имплантатов обеих МЖ, биопсия сторожевого лимфатического узла левой подмышечной области. При морфологическом исследовании (№61743-55): в капсуле эндопротеза рост высокодифференцированного плоскоклеточного рака с выходом в клетчатку с инвазией мышц. По линии резекции без опухолевого роста. Реактивные изменения лимфатического узла (рис. 1).

Микроскопическое исследование капсулы эндопротеза показало наличие инвазивного роста высокодифференцированного плоскоклеточного рака. В фиброзной капсуле также отмечалась выраженная лимфоидная инфильграция с примесью сегментоядерных лейкоцитов.

Решением консилиума пациентке рекомендовано проведение лучевой терапии на область передней грудной стенки слева. Однако в послеоперационном периоде у больной отмечена длительная лимфорея, в связи с чем лучевая терапия не проведена. В январе 2020 г. на фоне неоднократных пункций лимфоцеле в мягких тканях грудной стенки слева сформировалось плотное образование, трактуемое по данным ультразвукового исследования (УЗИ) как фиброз.

По данным комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) от 14.02.2020 слева под МЖ и грудной мышцей определяется структура жидкостной плотности с плотной капсулой с SUV 4.19 и в левой аксиллярной области — лимфатический узел до 20 мм с гиперфиксацией радиофармпрепарата. По капсуле вышеописанной структуры картина патологической активности от передних отрезков IV—V ребер слева (рис. 2).

При УЗИ мягких тканей грудной стенки слева в марте 2020 г. выявлен солидный компонент в ранее не определяемой кистозной полости размером 70×70×20 мм. Выполнена пункция данного образования: цитологическая картина плоскоклеточного рака.

Рис. 1. Макроскопический вид капсулы эндопротеза с разрастанием по внутренней поверхности опухолевой ткани.
Fig. 1. Macroscopic view of endoprosthesis capsule with the growth of the tumor on the inner surface.

Рис. 2. ПЭТ/КТ-проекции: a – аксиальная;  $\delta$  – сагиттальная. Определяется повышенная метаболическая активность F18-ФДГ в мягких тканях грудной стенки слева и в передних отрезках IV–V ребер слева. Fig. 2. PET/CT projection: a – axial; b – sagittal. The increased metabolic activity with 18F-FDG is showed in the soft tissues of the left chest wall and in the anterior segments of IV–V ribs on the left.

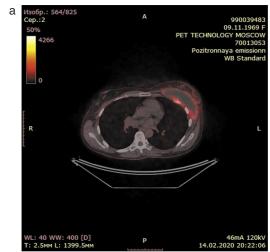




Рис. 3. Предоперационная разметка больной. Fig. 3. Preoperative marking of the patient.



Рис. 4: a – разрез; б – отсепарована и приподнята кверху МЖ. Fig. 4: a – incision; b – the skin of the breast is undermined and elevated.



Рис. 5: а – выделены торакодорзальные сосуды; б – лоскут ШМС с кожной

Fig. 5: a – the thoracodorsal vessels are showed: b – the latissimus muscle flap with cutaneous fat pad.

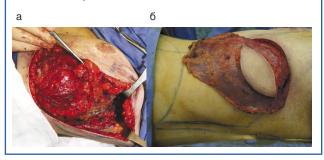


Рис. 6: а – удаляемый препарат интимно прилежит к верхней доле легкого: б, в – вид после блоковой резекции ребер и атипичной резекции легкого. Fig. 6: a – the removed mass intimately rests on the upper lobe of the lung; b, c - the view after en bloc resection of the ribs and atypical resection of the lung.



Тактика лечения больной обсуждена на консилиуме с участием торакальных хирургов. Принимая во внимание локализацию и распространенность опухолевого процесса, решено выполнить циторедуктивное хирургическое лечение в объеме резекции передней грудной стенки слева с боковыми отрезками III-V ребер с поликомпозитной пластикой дефекта, подмышечной лимфаденэктомией (ЛАЭ) слева.

08.04.2020 выполнена резекция передней грудной стенки слева с алло- и аутопластикой, подмышечная ЛАЭ слева.

### Ход операции

В положении больной на спине согласно предварительной разметке (рис. 3) дугообразным разрезом по субмаммарной складке с продолжением в подмышечную область рассечена кожа, подкожная жировая клетчатка передней грудной стенки слева (рис. 4, а). МЖ отсепарована от подлежащих тканей (рис.  $4, \delta$ ), составляющих плотный конгломерат без четких

Рис. 7: а – фрагмент передней грудной стенки слева с участками III-V ребер; б – разрастание опухолевой ткани в мягких тканях передней грудной стенки. Fig. 7: a – the part of the left anterior chest wall with the sections of III–V ribs; - the growth of tumor in the soft tissues of the anterior chest wall.

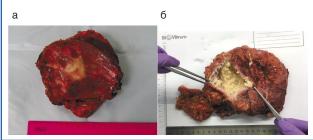


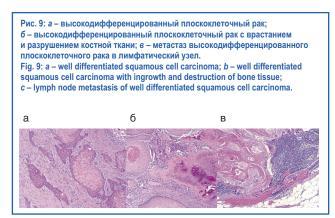
Рис. 8: a – имплантированы искусственные ребра Codubix Ribs:  $\delta$  – рана vкрыта торакодорзальным лоскутом: в – вид больной на операционном столе. Fig. 8: a - The Codubix Ribs are implanted; b - the wound is covered with a thoracodorsal flap; c - the view of the patient on the operating table.



контуров. Выделены край большой грудной мышцы, подмышечная вена, прослежен ход подлопаточных, торакодорзальных сосудов (рис. 5, а). Выполнена подмышечная ЛАЭ с сохранением сосудистой ножки широчайшей мышцы спины (ШМС). В положении больной на правом боку в проекции ШМС слева от задней подмышечной до паравертебральной линии двумя полуовальными разрезами длиной ~10 см рассечены кожа, подкожная клетчатка. Выделен кожно-подкожно-жировой лоскут на ШМС, лоскут мобилизирован для укрытия дефекта передней грудной стенки слева (рис.  $5, \delta$ ). Следующим этапом выполнена блоковая резекция грудной стенки с фрагментами III-V ребер. Учитывая распространенность процесса (интимное прилегание опухолевого конгломерата к участку IV сегмента левого легкого), выполнили атипичную резекцию верхней доли левого легкого (рис. 6). Удаленный препарат представлен на рис. 7. В последующем выполнена многокомпонентная пластика дефекта передней грудной стенки: с целью восстановления герметичности плевральной полости произведено укрытие двумя биоимплантатами Регmacol размерами 10×15 см с подшиванием к краям дефекта; реберный каркас восстановлен путем имплантации протезов Codubix Ribs (рис. 8, *a*). Торакодорзальный лоскут деэпидермизирован и перемещен через подкожный тоннель в область дефекта передней грудной стенки, фиксирован к подлежащим тканям узловыми швами (рис. 8, б). МЖ фиксирована поверх лоскута в исходном положении. Рана послойно ушита. Вид пациентки на операционном столе представлен на рис. 8, в.

При макроскопическом исследовании препарата на разрезе в толще подкожно-жировой клетчатки и скелетных мышц определяется полость, заполненная крошащимися опухолевидными желто-серыми массами и мутной гноевидной жидкостью, опухоль врастает во фрагменты ребер с их разрушением и крайне близко подрастает к листку париетальной плевры. Отдельно удален фрагмент легкого, макроскопически без патологических изменений (см. рис. 7).

При микроскопическом исследовании описанная полость представлена разрастанием высокодифференцированного плоскоклеточного рака с очагами некроза (рис. 9, а), инвазией межреберных мышц, инфильтрацией компактного и губчатого вещества костной и хрящевой частей ребер (рис. 9, б), канцеризацией париетальной плевры. В 1-м из 14 исследованных лимфатических узлов – метастаз плоскоклеточного рака, с субтотальным замещением лимфоидной ткани опухолевой, инвазией капсулы лимфоузла, без экстракапсулярного распространения (рис.  $9, \theta$ ).



Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка активизирована на 4-е сутки после операции. На 9-е сутки выписана под наблюдение онколога и хирурга по месту жительства. По данным планового морфологического исследования удаленного препарата в ткани МЖ, крае резекции скелетных мышц, жировой клетчатке опухолевого роста нет. В 1-м из 14 исследованных лимфатических узлов – метастаз плоскоклеточного рака. Опухоль стадирована как рТ3N1M0. Данных за рецидив и наличие метастазов не выявлено (период наблюдения – 9 мес). Пациентка находится под динамическим наблюдением.

### Обсуждение

Плоскоклеточный рак кожи МЖ является редким и агрессивным злокачественным новообразованием. Существуют данные, что он происходит из плоскоклеточной метаплазии клеток долькового рака или эпителия протоков МЖ [2, 3, 5]. По сравнению с плоскоклеточным раком кожи МЖ чаще всего плоскоклеточный рак легких, желудка, кожи метастазирует в МЖ [2, 6]. В зависимости от менструальной функции плоскоклеточный рак кожи МЖ обычно встречается у женщин в постменопаузе [7, 8], в то же время сообщают о случаях и у молодых женщин [7, 9]. Размер опухоли плоскоклеточного рака кожи МЖ достигает 8 см, что, собольше диаметра ответственно, аденокарциномы МЖ [7, 9, 10]. Известно, что для диагностики плоскоклеточного рака кожи МЖ не существует специфических характеристик УЗИ и маммографии, и диагноз подтверждают исключительно морфологически. Образцы ткани показали рост высокодифференцированного плоскоклеточного рака. Опухоль отрицательна по отношению к рецептору эстрогена и прогестерона, без экспрессии HER2/neu. Иммуногистохимическим маркером в дифференциальной диагностике плоскоклеточного рака является маркер СК5/6.

У 70% пациентов с данным диагнозом поражение подмышечных лимфатических узлов отсутствует [3]. Клинические проявления данной формы неспецифичны и сходны с признаками протокового рака. Макроскопически плоскоклеточный рак представлен опухолевым узлом диаметром 1–10 см, часто содержащим кистозные полости, обусловливающие размеры опухоли. В этом случае при пункции получают жидкость бурого или желтоватого цвета. Он редко метастазирует в лимфатические узлы даже при крупных размерах первичного узла. Под микроскопом, как правило, это ороговевающий плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, иногда с очагами анапластического веретеноклеточного компонента.

Кроме того, для подтверждения диагноза плоскоклеточного рака кожи МЖ опухоль должна соответствовать следующим критериям:

- отсутствие других новообразований, кроме плоскоклеточного рака;
- исключение другого первичного очага плоскоклеточного рака:
- отсутствие вовлечения кожи или соска [2, 10].

В нашем клиническом случае пациентке выполнены операция по удалению рецидива плоскосклеточного РМЖ в области передней грудной стенки, циторедуктивное хирур-

гическое лечение в объеме резекции передней грудной стенки слева с боковыми отрезками III–V ребер с поликомпозитной пластикой дефекта, подмышечной ЛАЭ слева, но МЖ пациентке удалось сохранить. Выбор операции оптимальный для пациентки, так как по данным планового морфологического исследования удаленного препарата в ткани МЖ, крае резекции скелетных мышц, жировой клетчатке опухолевого роста нет. В 1-м из 14 исследованных лимфатических узлов — метастаз плоскоклеточного рака. Таким образом, удалось сохранить МЖ, хотя по данным литературы выполняют радикальные мастэктомии или мастэктомию с биопсией сторожевого лимфатического узла.

Так, в одном из наблюдений в США А. Nirupama и соавт. [11] описали клинический случай 68-летней пациентки с плоскоклеточным раком кожи МЖ (pT2N0M0G1). По данным комплексного обследования (маммография + УЗИ МЖ и регионарных зон): образование правой МЖ, BIRADS 5. Выполнена биообразования МЖ, гистологически: псия низкодифференцированный плоскоклеточный рак кожи. Цитологически пунктат лимфатического узла справа – реактивные изменения. По данным ПЭТ-КТ выявлено накопление радиофармпрепарата в правой МЖ. В связи с отсутствием стандартов в лечении для определения гистологического типа и дальнейшей тактики лечения гистологический материал направлен в Memorial Sloan Kettering. Пациентке выполнено хирургическое вмешательство в объеме мастэктомии справа с биопсией сторожевого лимфатического узла. Плановое гистологическое заключение: плоскоклеточная карцинома МЖ с участками некроза. Скелетные мышцы, кожа, сосок интактны. Иммуногистохимическое заключение: ER-06, PR-06, HER2/neu - отрицательно, Кі67 – 40–50%. В сторожевом лимфатическом узле – гиперплазия. После операции пациентка отказалась от дальнейшей химио- и лучевой терапии. Данных за рецидивирование и метастатическое поражение за 36 мес наблюдения не получено (сведения от 19.05.2019). В последнее время отмечают интерес к роли неоадъювантной химиотерапии, адъювантной химио-, лучевой и гормонотерапии. Так, по данным ретроспективного исследования с 1990 по 2010 г. [12] с включением 17 случаев плоскоклеточного рака кожи МЖ из них преобладали гормон-негативные опухоли (88,2%). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 24 мес (отношение рисков 8,92, 95% доверительный интервал 6,52-41,48), а медиана общей выживаемости (OB) - 40 мес (отношение рисков 9,97, 95% доверительный интервал 20,45-59,55). Выявлено, что пациенты, получавшие адъювантную химиотерапию (12/17 – 70,6%), имели статистически значимую лучшую БРВ (p=0,014) и ОВ (p=0,019) в сравнении с пациентами, не получавшими лекарственное лечение. Проведение лучевой терапии (у 8 больных) не оказало достоверного влияния на БРВ (p=0,466) и ОВ (p=0,926). В то же время в исследовании О. Allan и соавт. [13] отмечают полный патоморфологический ответ (CR) после неоадъювантной химиотерапии (паклитаксел + эпирубицин) у пациентки с плоскоклеточным раком кожи МЖ (рТ0N0M0; ER-2, PR-0, HER2/neu – отрицательно). На протяжении 12 мес – без признаков прогрессирования, в процессе гормонотерапии тамоксифеном. Однако результаты анализа M.D. Anderson Cancer Center [14] противоречат вышеупомянутым. Так, при анализе 33 больных плоскоклеточным раком кожи МЖ (с 1985 по 2001 г.) различий в БРВ и ОВ у пациентов, получавших неои адъювантную терапию, с нелечеными больными нет (p=0,615, p=0,503 соответственно). При этом, несмотря на отсутствие эффекта от неоадъювантной химиотерапии (5/33) [14], роль адъювантной терапии требует дальнейших исследований на большей группе больных. Так, при анализе 2 пациентов, получавших адъювантную полихимиотерапию, и 1 больного (М1), получавшего производные платины с последующей резекцией метастатического проявления болезни, установлено, что платиносодержащие препараты имеют ограниченную активность у пациентов с метастазами. Также несмотря на показатели пятилетней ОВ и пятилетней ВБП у больных с лучевой терапией в адъювантном режиме и без нее (44,62% против 33,45%), различия достоверно не значимы (p=0,840, p=0,210). Интересно, что у 4 из 19 ранее облученных больных (T1-2N0-2) отмечен локорегиональный рецидив,

что указывает на вероятность радиорезистентности данного типа опухолей. Ответа опухоли на лечение тамоксифеном у 4/33 больных не выявлено. Соответственно, поскольку выборка больных небольшая, а лечение пациентов различное, сделать окончательные выводы относительно лучшей опции системной терапии не представляется возможным.

Таким образом, обзор литературы показывает, что прогноз данного типа РМЖ все еще считают спорным, хотя многие исследования предполагают, что это агрессивное заболевание, клинически протекающее как слабо дифференцированная аденокарцинома МЖ [15-26].

Так как доказательств применения гормонотерапии при плоскоклеточном раке кожи МЖ нет, разумно использовать эндокринную терапию для пациентов с ER- и/или PR-положительным типом РМЖ [11].

Хотя плоскоклеточный рак кожи МЖ диагностируют при явном преобладании плоскоклеточного компонента, заболевание, вероятно, представляет собой совокупность плоскоклеточной метаплазии с аденокарциномой, а не единицу, полностью отличающуюся от инвазивной протоковой карциномы [20]. Это подтверждают результатами J. Stevenson и соавт. [27], которые обнаружили, что при световой микроскопии в опухолях, идентифицированных как плоскоклеточный рак, подвергнувшихся ультраструктурному анализу, присутствовали либо отдельные плоскоклеточные и железистые клетки, либо обе гистоструктуры.

Поэтому вероятно, что различия в характеристиках пациентов, наблюдаемые в разных исследованиях, частично связаны с различиями в диагностических критериях для плоскоклеточного рака [27].

### Заключение

Плоскоклеточный РМЖ является агрессивным заболеванием с частыми локорегиональными и отдаленными рецидивами. Поэтому для определения причин резистентности к химио-, гормоно- и лучевой терапии нужно найти новые точки приложения, а также необходимо проведение крупных и многоцентровых биологических исследований этой редкой морфологической формы МЖ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of in-

### Литература/References

- Gupta G, Malani AK, Weigand RT, Rangenini G. Pure primary squamous cell carcinoma of 1. the breast: a rare presentation and clinicopathologic comparison with usual ductal carcinoma of the breast. Pathol Res Pract 2006; 6: 465–9.
- 2. Weigel RJ, Ikeda DM, Nowels KW. Primary squamous cell carcinoma of the breast. South
- Med J 1996; 89: 511–5. Stevenson JT, Graham DJ, Khiyami A, Mansour EG. Squamous cell carcinoma of the bre-3. ast: a clinical approach. Ann Surg Oncol 1996; 3: 367-74.
- Hennessy BT, Krishnamurthy S, Giordano S et al. Squamous cell carcinoma of the breast. J Clin Oncol 2005; 23: 7827–35.
- Carbone S, Alvarez RL, Lamacchia A et al. Primary squamous cell carcinoma of the bre-5.
- ast: a rare case report. Rep Pract Oncol Radiother 2012; 17: 363–6.
  Gürsel B, Bayrak IK, Gokce SC et al. Primary squamous cell carcinoma of the breast:
  A case report and review of the literature. Turk J Cancer 2007; 37: 114–6. 6.
- Vidyasagar MS, Fernandes DJ, Ramanujam AS et al. Primary squamous cell carcinoma of the breast in a young woman-a case report and review of literature. Indian J Pathol Microbiol 1998; 41: 485-8.
- Badge SA, Gangane NM, Shivkumar VB, Sharma SM. Primary squamous cell carcinoma of the breast. Int J Appl Basic Med Res 2014; 4:53–5.
- 9. Shigekawa T, Tsuda H, Sato K. Squamous cell carcinoma of the breast in the form of an intracystic tumor. Breast Cancer 2007; 14: 109-12.
- Aparicio I, Martinez A, Hernandez G et al. Squamous cell carcinoma of the breast. Eur J Obstet Gynecol 2008; 137: 222
- Anne N, Sulger E, Pallapothu R. Primary squamous cell carcinoma of the breast: a case report and review of the literature. J Surg Case Rep 2019; 6: 182. DOI: 10.1093/jscr/rjz182 Soliman M. Squamous cell carcinoma of the breast. A retrospective study. J Can Res Ther
- 2019; 15: 1057-61. Allan O, Telli TA, Ercelep O et al. A case of primary squamous cell carcinoma of the breast with pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. Curr Probl Cancer 2019; 43 (4): 308-11.

- Bryan T, Savitri K, Sharon G et al. Squamous Cell Carcinoma of the Breast. J Clin Onc
- 2015; 23 (31). Rosen PR. Rosen's Breast Pathology. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 19: 455, 1997-461.
- Behranwala KA, Nasiri N, Abdullah N et al. Squamous cell carcinoma of the breast: Clini-co-pathologic implications and outcome. Eur J Surg Oncol 2003; 29: 386–9.
- Tayeb K, Saadi I, Kharmash M et al. Primary squamous cell carcinoma of the breast: Report of three cases [French]. Cancer Radiother 2002; 6: 366–8. Moisidis E, Ahmed S, Carmalt H et al. Primary squamous cell carcinoma of the breast.
- ANZ J Surg 2002; 72: 65-7.
- 19. Cardoso F, Leal C, Meira A et al. Squamous cell carcinoma of the breast. Breast 2000; 9: 315-9.
- Lafreniere R, Moskowitz LB, Ketcham AS. Pure squamous cell carcinoma of the breast. J Surg Oncol 1986; 31: 113–9.
- Cornog JL, Mobini J, Steiger E et al. Squamous carcinoma of the breast. Am J Clin Pathol
- Husband JE, Schwartz LH, Spencer J et al. Evaluation of the response to treatment of solid tumours: A consensus statement of the International Cancer Imaging Society. Br J Cancer 2004: 90: 2256-60.
- Jin Y, Campana F, Vilcoq JR et al. Primary epidermoid carcinoma of the breast. Clinical, hi-stopathologic and prognostic study of 14 patients. [French]. Bull Cancer 1992; 79: 675–9.
- Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas and sarcomas of the breast. Am J Clin Pathol 1991; 96: 781.
- Rostock RA, Bauer TW, Eggleston JC. Primary squamous carcinoma of the breast: A review. Breast 1984; 10: 27-31.
- Dejager D, Redlich PN, Dayer AM et al. Primary squamous cell carcinoma of the breast: Sensitivity to cisplatinum-based chemotherapy. J Surg Oncol 1995; 59: 199–203. Stevenson JT, Graham DJ, Khiyami A et al. Squamous cell carcinoma of the breast: A clini-
- cal approach. Ann Surg Oncol 1996; 3: 367-74.

### Информация об авторах / Information about the authors

Зикиряходжаев Азизжон Дилшодович – д-р мед. наук, рук. отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-7141-2502

Хакимова Шахноз Голибовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии ТашПМИ, стажер отд-ния реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-9491-0413

Рассказова Елена Александровна - канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-0307-8252

Сарибекян Эрик Карлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-0827-7998

Омарова Джанет Фридовна – аспирант, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1824-6888

Суркова Виктория Сергеевна – врач-патоморфолог патологоанатомического отд-ния МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-2674-0416

Хакимова Гулноз Голибовна – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии ТашПМИ, врач-онколог отд-ния химиотерапии Ташкентского городского филиала РСНПМЦОиР. E-mail: hgg\_doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4970-5429

Azizzhon D. Zikiryakhodjaev – D. Sci (Med.), Herzen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research. ORCID: 0000-0001-7141-2502

Shakhnoz G. Khakimova - Cand. Sci. (Med.), Tashkent Pediatric Medical Institute, Herzen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research. ORCID: 0000-0002-9491-0413

Elena A. Rasskazova - Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Oncology Research Institute branch of the National Medical Research. ORCID: 0000-0003-0307-8252

Erik K. Saribekian - D. Sci (Med.), Herzen Moscow Oncology Research Institute branch of the National Medical Research. ORCID: 0000-0003-0827-7998

Dzhanet F. Omarova – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1824-6888

Viktoriia S. Surkova - pathomorphologist, Herzen Moscow Oncology Research Institute branch of the National Medical Research. ORCID: 0000-0002-2674-0416

Gulnoz G. Khakimova - Cand. Sci. (Med.), Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent City branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology. E-mail: hgg\_doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4970-5429

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.05.2020 Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020

### Обзор

# Ифосфамид/циклофосфамид-индуцированная метгемоглобинемия при лечении гемобластозов у детей

### Т.Т. Валиев 21,2, Ю.С. Коркина1

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

<sup>™</sup>timurvaliev@mail.ru

### Аннотация

Редкие побочные эффекты применения уже известных химиопрепаратов представляют собой сложную задачу для клинициста. В настоящей статье описано развитие метгемоглобинемии (МГ) после использовании ифосфамида и циклофосфамида при лечении острого лимфобластного лейкоза и лимфомы Беркитта у 15 пациентов детского возраста. И если развитие МГ при использовании ифосфамида описано в мировой литературе в виде единичных случаев, то циклофосфамид-индуцированная МГ в настоящей статье представлена впервые в отечественной клинической практике. Подробно приводятся патофизиологические основы развития МГ и препараты-индукторы. Отдельное внимание уделено наследственным вариантам МГ и возможным сочетаниям наследственных и препарат-индуцированных вариантов. Авторы приводят клинические и лабораторные критерии диагностики МГ, рекомендации по лечению данного осложнения.

**Ключевые слова:** метгемоглобинемия, ифосфамид, циклофосфамид, острый лимфобластный лейкоз, лимфома Беркитта, печение лети

**Для цитирования:** Валиев Т.Т., Коркина Ю.С. Ифосфамид/циклофосфамид-индуцированная метгемоглобинемия при лечении гемобластозов у детей. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 139–142. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200481

### Review

# Ifosfamide/cyclofosfamide-induced methemoglobinemia in pediatric patients with hemoblastoses

### Timur T. Valiev<sup>⊠1,2</sup>, Yulia S. Korkina¹

<sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>™</sup>timurvaliev@mail.ru

### **Abstract**

Rare side effects of already known chemotherapy drugs are a difficult case for clinician. In this article, there is a description of 15 cases of the development of methemoglobinemia after the use of ifosfamide and cyclophosphamide in the therapy of acute lymphoblastic leukemia and Burkitt lymphoma. And when ifosfamide-induced methemoglobinemia is already described in the world literature as a form of isolated cases, cyclophosphamide-induced one is presented for the first time in this article in our (domestic) clinical practice. Both pathophysiological basis and inducer drugs are described in the article in detail. Special attention is paid to hereditary variants of methemoglobinemia and to possible combinations of hereditary and drug-induced variants. Clinical and laboratory criteria for the methemoglobinemia diagnosis and corresponding treatment recommendations are provided by the authors.

Key words: methemoglobinemia, ifosfamide, cyclophosphamide, acute lymphoblastic leukemia, Burkitt's lymphoma, treatment, children. For citation: Valiev T.T., Korkina Y.S. Ifosfamide/cyclofosfamide-induced methemoglobinemia in pediatric patients with hemoblastoses. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 139–142. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200481

### Введение

Основу современных программ терапии острых лейкозов и лимфом у детей составляет интенсивная многокомпонентная химиотерапия. Включение в протоколы лечения препаратов, направленных на различные этапы деления и функционирования опухолевой клетки (антиметаболиты, ингибиторы митоза, алкилирующие агенты, ферментные препараты и др.), позволяет максимально эффективно элиминировать опухолевый клон и способствует предотвращению появления опухолевой резистентности.

Алкилирующие агенты (циклофосфамид, ифосфамид) занимают одно из ведущих мест в протоколах лечения острого лимфобластного лейкоза и лимфом у детей. Помимо высокой эффективности в составе полихимиотерапевтических режимов, терапия данными препаратами сопровождается развитием миелосупрессии, астенического синдрома, стоматита, тошноты/рвоты, геморрагического цистита, гепато-, кардио- и нейротоксичности, что требует проведения сопроводительной терапии при использовании циклофосфамида и ифосфамида.

Крайне редким, но описанным осложнением при использовании ифосфамида (реже циклофосфамида) является развитие метгемоглобинемии (МГ) [1, 2]. Одной из основных причин образования метгемоглобина (МеtHb) в крови до критических значений является действие веществ, обладающих МetHb-образующей функцией (МetHb-образователи): это оксиды азота, органические и неорганические нитро- и аминосоединения, фенолы, хлораты, сульфоны.

В настоящее время известны следующие MetHb-образова-

- соли азотистой кислоты нитрит натрия [3];
- алифатические нитриты: амилнитрит, изопропилнитрит, бутилнитрит;
- ароматические амины: анилин, аминофенол;
- ароматические нитраты: динитробензол, хлорнитробен-
- производные гидроксиламина фенилгидроксиламин;
- производные гидразина фенилгидразин.

При попадании в организм MetHb-образователи непосредственно либо через свои активные метаболиты индуцируют окисление железа, входящего в состав гемоглобина. Степень выраженности МГ зависит от дозы, скорости метаболизма и биоактивации MetHb-образователя [4].

Помимо MetHb, при токсическом воздействии на эритроциты происходит образование еще одного патологического продукта – сульфгемоглобина – за счет повреждения SH-групп β-93-цистеина внутриэритроцитных ферментов и липопротеидов клеточных мембран. В нормальных условиях функционирование гексозомонофосфатного шунта обеспечивает достаточный уровень продукции никотинамидадениндинуклеотида (HAД-H), необходимого для восстановления глутатиона, который, в свою очередь, защищает SH-группы. В 100 мл эритроцитной массы содержится 160-380 мкмоль глутатиона, окисление которого происходит под действием глутатионпероксидазы, а общее количество глутатиона снижается в условиях недостаточного количества НАД-Н, что наблюдается при дефиците глюкозо-6фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). Данное усугубляется поддерживаемым окислительным стрессом, индуцируемым лекарственными препаратами, их метаболитами и непосредственно опухолевым процессом, когда происходит образование нестабильного гемоглобина, требующего восстановления. В результате увеличивается содержание окисленной формы глутатиона, и наиболее незащищенные SH-группы становятся особенно уязвимыми.

Если процесс MetHb-образования является обратимым за счет работы редуктазных систем, способствующих формированию нормального гемоглобина, то сульфгемоглобин пример необратимого деривата гемоглобина. Сульфгемоглобин даже в минимальных концентрациях не встречается в нормальной крови и не способен обратимо присоединять кислород, несмотря на содержание железа в двухвалентной форме [4].

Помимо индуцированных вариантов МГ, существуют врожденные формы данного патологического состояния, в основе которых лежит дефицит фермента НАДФ-цитохром-b5-редуктазы. Для 1-го (наиболее распространенного) типа характерен дефицит НАДФ-цитохром-b5-редуктазы в эритроцитах. При 2-м типе дефицит фермента отмечен во всех тканях организма, клинически заболевание дебютирует в младенческом возрасте и проявляется микроцефалией, энцефалопатией, замедлением психомоторного развития и задержкой роста ребенка. При 3-м типе врожденного дефицита НАДФ-цитохром-b5-редуктазы она недостаточно активна в лейкоцитах, тромбоцитах и эритроцитах, тогда как при 4-м типе регистрируется дефицит только цитохрома-b5 в эритроцитах [5-7].

Степень выраженности клинических проявлений МГ определяется глубиной формирующейся гипоксии (гемический тип), которая, в свою очередь, прямо пропорционально коррелирует с концентрацией МеtНb в крови (табл. 1) [8].

Одним из первых клинических проявлений МГ является цианоз кожных покровов и видимых слизистых оболочек, что отмечено при уровне МеtНb в крови 15-20% (что составляет 1,5 г/дл). Цианотичный оттенок кожи может варьировать до коричневого и распространяться относительно равномерно на все участки кожных покровов [4]. В присутствии сульфгемоглобина происходит резкое усиление цианоза. По мере повышения концентрации MetHb в крови происходит токсико-гипоксическое действие на органы и ткани с угнетением деятельности нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Негативные эффекты проявляются при содержании сульфгемоглобина в крови в

Таблица 1. Клинические проявления МГ в зависимости от уровня MetHb

Table 1. Clinical manifestations of methemoglobinemia (MH) depending on MetHb level

Содержание MetHb, %	Проявления
0–10	Отсутствуют
10–15	Умеренный цианоз кожи и слизистых
15–20	Выраженный цианоз кожи и слизистых, возбуждение, головная боль
20–45	Беспокойство, слабость, оглушенность, тахикардия, одышка при физической нагрузке
45–55	Угнетение сознания, ступор
55–70	Брадикардия, аритмия, судороги, гипотония, кома
>70	Сердечная недостаточность, смерть

меньших количествах – около 0,5 г/дл. Проводить дифференциально-диагностический поиск мет- и сульфгемоглобинемии возможно с помощью спектрофотометрических метолов исследования.

Следовательно, представленные выше клинико-патогенетические механизмы развития МГ при использовании ифосфамида/циклофосфамида могут быть обусловлены:

- непосредственными продуктами метаболизма ифосфамида/циклофосфамида и/или их взаимодействием с другими медикаментами терапии;
- латентными формами врожденного дефицита Г-6-ФД;
- латентными формами врожденной МГ.

Ифосфамид поступает в организм в неактивной форме (пролекарство) и под действием микросомальных ферментов печени превращается в активные метаболиты: акролеин и фосфамидный азотистый иприт. При метаболизме циклофосфамида также обнаруживается акролеин, но не фосфамидный азотистый иприт. С учетом несколько более частых случаев МГ при использовании ифосфамида можно предположить, что фосфамидный азотистый иприт и/или его метаболиты являются активными MetHb-образователями. В реализации биологических эффектов азотистого иприта, включая противоопухолевый, значительная роль принадлежит продуктам его биотрансформации. В жидких средах организма происходит диссоциация азотистого иприта и его метаболитов с образованием алкильных группировок. Следующим этапом метаболизма азотистого иприта является циклизация хлорэтильных групп с образованием катиона этиленаммония, в состав которого входит четырехвалентный азот, обладающий выраженным сродством к амино-, сульфгидрильным, α-амин- и α-карбоксильным аминокислотным группам, к имидазольной группе гистидина и большому спектру фосфорсодержащих органических соединений. Среди фосфорсодержащих соединений, инактивация которых происходит под действием азотистого иприта, наибольшее значение имеют ключевые ферментные системы клетки: гексокиназа, креатин- и пируватфосфокиназа, а также дезаминаза адениловой кислоты, ацетилхолинэстераза, холиноксидаза. Еще одной мишенью для азотистого иприта является ДНК клетки, атаке в которой подвергается гуанин в 7-м положении. В результате нарушений гликозидных связей возможны «выпадение» гуаниновых фрагментов и формирование мутации. В связи с непосредственным воздействием на ДНК наиболее чувствительными к азотистому иприту оказываются активно делящиеся клетки.

Образующийся в ходе метаболизма ифосфамида азотистый иприт может связываться в сыворотке крови с альбумином, что, как показали исследования in vitro, потенцирует цитостатические эффекты химиопрепарата. Не менее обоснованной является гипотеза о том, что под действием азотистого иприта происходит нарушение связи в системе «ДНК-белок» ядра клетки.

Не только лекарственные препараты и их метаболиты могут вызывать МГ, но и особенности метаболизма эритроцитов способны усугублять и потенцировать МГ. Так, одной из причин снижения способности гемоглобина к репарации является врожденный дефицит фермента Г-6-ФД. Данное

Номер пациента	Пол	Возраст, лет	Диагноз	Препарат-индуктор, номер введения	РД, мг	СД, мг	Уровень MetHb в дебюте МГ, %	Уровень MetHb через 24 ч от начала лечения, %
1	М	11	ЛБ	Ифосфамид, 9	800	7200	24,7	0,7
2	М	9	ЛБ	Ифосфамид, 8	800	6400	33	0,5
3	М	7	ЛБ	Ифосфамид, 1	560	560	27	3,2
4	М	3	ЛБ	Ифосфамид, 2	560	1120	23,4	2
5	М	5	ЛБ	Ифосфамид, 1	560	560	37	1,5
6	Ж	12	ОЛЛ	Ифосфамид, 3	610	1830	37,1	15
7	Ж	13	ДВКЛ	Ифосфамид, 10	1200	12 000	32,3	2,1
8	ж	3	ЛБ	Ифосфамид, 1 Циклофосфамид, 1	460 115	460 115	31,8 24	2,3 1,1
9	М	13	ОЛЛ	Ифосфамид, 1	960	960	31,1	1,9
10	М	9	ЛБ	Ифосфамид, 7	760	5320	37	2,2
11	М	8	ОЛЛ	Циклофосфамид, 3	200	600	23,4	3,1
12	М	6	ОЛЛ	Ифосфамид, 3	490	1470	38,9	2,5
13	М	11	ОЛЛ	Ифосфамид, 8	800	6400	22,9	2,4
14	М	5	ОЛЛ	Ифосфамид, 5	750	3750	26,5	1,7
15	М	6	ЛБ	Ифосфамид, 1	688	688	21	2,6

Примечание. РД – разовая доза препарата-индуктора, СД – суммарная доза препарата-индуктора к моменту развития МГ.

патологическое состояние обусловлено точечными мутациями в гене Г-6-ФД и передается по наследству как неполный доминантный сцепленный с полом признак. Отмечено, что дефицит Г-6-ФД в эритроцитах для некоторых этнических групп является положительным признаком, поскольку эритроциты гетерозигот по дефициту Г-6-ФД являются менее подходящими для Plasmodium falciparum, чем эритроциты с нормальной активностью фермента. И в некоторых этнических группах дефицит Г-6-ФД в эритроцитах является преимущественным фактором, что следует иметь в виду при назначении ифосфамида/циклофосфамида и прогнозировании возможного развития МГ. Общая численность лиц с дефицитом активности Г-6-ФД составляет 400 млн человек в мире. Наиболее часто дефицит Г-6-ФД отмечен в Африке, на Среднем Востоке, тропической Азии, субтропических зонах и Средиземноморье. Относительно нечасто дефицит Г-6-ФД встречается в Европе и Северной Америке. В Российской Федерации дефицит активности Г-6-ФД в эритроцитах наблюдается не более чем у 2% населения.

С клинико-гематологических позиций дефицит Г-6-ФД может протекать от бессимптомных форм до рецидивирующего кризового течения. Возможны эпизоды гемолитических кризов, течение хронической несфероцитарной гемолитической анемии, желтухи новорожденных [9]. При врожденных формах дефицита Г-6-ФД в случаях контакта с MetHb-образователями клинические проявления МГ будут более выраженными, чем у лиц с нормальной активностью фермента. Помимо наследственной ферментной недостаточности Г-6-ФД, имеются данные о наличии латентной наследственной МГ, проявляемой при контакте с MetHb-образователем (в том числе с ифосфамидом) [5]. Наследственные МГ чаще встречаются среди ряда этнических групп Гренландии, Аляски, спорадические случаи этой патологии отмечены в странах Европы и Азии. В РФ наследственная МГ ферментного происхождения регистрируется у коренных жителей Якутии [10, 11].

Следовательно, в связи с крайней редкостью лекарственно-индуцированной МГ каждое новое исследование возможности ее сочетания с наследственными дефектами ферментных систем и этническими особенностями МГ представляет большой интерес.

### Пациенты и методы

В детском отделении химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2010 по 2020 г. терапия с использованием ифосфамида и/или циклофосфамида проведена 261 пациенту с гемобластозами (137 больных острым лимфобластным лейкозом и 124 неходжкинскими лимфомами). В 15 (5,7%) случаях отмече-

на МГ. У 14 (5,4%) больных препаратом-индуктором МГ был ифосфамид, в 1 (0,3%) случае – циклофосфамид. Диагноз МГ устанавливался на основании клинической картины, данных показателей MetHb крови и исследования сатурации крови.

### Результаты и обсуждение

Средний возраст больных составил 8,07 года (от 3 до 13 лет), лица мужского пола – 12 (80%) человек, женского – 3 (20%). Среди 15 больных, терапия которых осложнилась развитием МГ, 8 (53,3%) были с лимфомой Беркитта (ЛБ), 1 (6,7%) - с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ), 6 (40%) - с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Данные о пациентах, сроках развития МГ и уровне MetHb представлены в табл. 2.

Следует отметить, что ифосфамид-индуцированная МГ развивалась на 1-е введение препарата только в 5 (30%) клинических случаях, у остальных 10 (70%) больных данное осложнение возникало на 2-10-е введение препарата. Единственный случай МГ, отмеченный после введения циклофосфамида, произошел на 3-м введении препарата, когда суммарная доза достигла 600 мг.

У всех пациентов наблюдалась яркая клиническая картина МГ: выраженный цианоз с фиолетовым оттенком видимых слизистых и ногтевых пластин, носогубного треугольника, пальцев рук, бледность кожных покровов, снижение сатурации до 75-85%, слабость. Для купирования данного состояния проводились оксигенотерапия увлажненным кислородом из расчета 4 л/м<sup>2</sup>, внутривенное введение аскорбиновой кислоты (200-300 мг/сут), заместительная терапия эритроцитной взвесью. В 14 случаях клинические и лабораторные признаки МГ купировались в течение 24 ч. В 1 случае через 24 ч от начала терапии уровень МеtHb составил 15%. Продолжение введения аскорбиновой кислоты, эритроцитной взвеси привело к снижению МеtHb до 10% на 4-е сутки терапии. В связи с длительной персистенцией МГ к терапии добавлен дексаметазон, что привело к снижению показателя MetHb до 3,4% на 5-й день лечения.

Несмотря на развитие данного редкого осложнения при лечении гемобластозов у детей, у всех пациентов терапия продолжена в полном объеме с исключением из полихимиотерапевтического лечения антиметаболитов. В 1 случае (пациентка №8) предпринята попытка заменить ифосфамид на циклофосфамид, при метаболизме которого не происходит образования фосфамидного азотистого иприта. Последний считается основным MetHb-образователем. Тем не менее данная тактика оказалась неэффективной, и у пациентки вновь развился эпизод МГ после введения циклофосфамида, что подтвердило неэффективность замены

ифосфамида на циклофосфамид в дальнейших блоках те-

Однако развитие МГ никак не повлияло на общую выживаемость. В итоге 14 (93,3%) пациентов из 15 включенных в анализ завершили терапию по протоколу с исключением из дальнейшего лечения ифосфамида/циклофосфамида. Один пациент (с рецидивом ОЛЛ) умер в связи с рефрактерным течением заболевания.

### Заключение

Развитие МГ при терапии ифосфамидом/циклофосфамидом является крайне редким осложнением, обусловленным неблагоприятным действием на эритроциты и гемоглобин продуктов метаболизма ифосфамида, основным MetHb-образователем из которых является фосфамидный азотистый иприт. При терапии циклофосфамидом образования фосфамидного азотистого иприта не происходит, однако МГ в меньшей степени развивается и при лечении циклофосфамидом, что заставляет предполагать образование дополнительных метаболитов, активирующих MetHb-образование. Также факторами развития МГ в ответ на терапию ифосфамидом/циклофосфамидом являются существующие в организме латентная наследственная МГ и дефицит ферментных систем (Г-6-ФД), которые могут клинически проявляться в ответ на действие MetHb-образователей. Следует помнить и о комплексном лекарственном взаимодействии при проведении полихимиотерапии.

В случаях развития ифосфамид-индуцированной МГ замена его на циклофосфамид не показана. Оптимальной тактикой, как показывает наш опыт, являются терапия увлажненным кислородом, аскорбиновой кислотой, заместительная терапия эритроцитной взвесью и в редких случаях дексаметазон. Назначение метиленового синего показано при уровне MetHb>50% (среди больных, включенных в настоящее исследование, значений MetHb>50% не было). Но даже развитие такого осложнения терапии, как МГ, требующая исключения из последующей терапии ифосфамида/циклофосфамида, не привела к снижению показателей выживаемости больных: 14 (93,3%) из 15 пациентов, включенных в исследование, живы,

Таким образом, при терапии ифосфамидом/циклофосфамидом необходимо помнить о таком редком осложнении, как МГ, которая может развиваться как при первом введении препарата, так и по мере накопления суммарной дозы. При первых клинических симптомах МГ проводится исследование крови на содержание MetHb, и при подтверждении диагноза МГ ифосфамид/циклофосфамид должны быть отменены и начата терапия, направленная на повышение оксигенации крови и элиминацию MetHb.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### Литература/References

- Hadjiliadis D, Govert JA. Methemoglobinemia after infusion of ifosfamide chemotherapy: first report of a potentially serious adverse reaction related to ifosfamide. Chest 2000:118 (4): 1208-10.
- Shehadeh N, Dansey R, Seen S, Abella E. Cyclophosphamide-induced methemoglobinemia. Bone Marrow Transplant 2003: 32 (11): 1109-10.
- Атажанов Т.Б., Шведов К.С. Клинический случай метгемоглобинемии. Академическая наука – проблемы и достижения. 2019: 21-4. [Atazhanov T.B., Shvedov K.S. Clinical case of methemoglobinemia. Academic Science -
- Problems and Achievements. 2019: 21-4 (in Russian).] Куценко С.А. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита. СПб.: Фолиант. 2004.
  - [Kutsenko S.A. Military toxicology, radiobiology and medical protection. Saint Petersburg: Foliant, 2004 (in Russian).1
- 5. Берман Р.Э., Клигман Р.М., Дженсон Х.Б. Педиатрия по Нельсону. Т. 4. М.: Рид Элсивер: 2009
  - [Berman R.E., Kligman R.M., Jenson Kh.B. Nelson Textbook of Pediatrics. Vol. 4. Moscow: Rid Elsiver; 2009 (in Russian).]
- Клейменова И.С., Швырев А.П., Середняк В.Г. и др. Врожденная энзимопеническая метгемоглобинемия II типа. Российский вестник перинатологии и педиатрии.
  - [Kleimenova I.S., Shvyrev A.P., Serednyak V.G. et al. Type II hereditary enzymopenic methemoglobinemia. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2011; 56 (6): 80-7 (in Russian).1

- Галеева Н.М., Клейменова И.С., Ненашева С.А. и др. Наследственная метгемоглобинемия I и II типов: описание трех случаев с молекулярно-генетической верификацией. Медицинская генетика. 2012; 11 (6): 39-45.
  - [Galeeva N.M., Kleymenova I.S., Nenasheva S.A. et al. Recessive co genital methemoglobinemia type I and II: 3 case reports with molecular confir mation. Medical Genetics. 2012: 11 (6): 39-45 (in Russian).]
- Бахрамов С.М., Мардонов А.К., Ашрабходжаева К.К., Турабов А.З. Метгемоглобинемии. Дневник Казанской медицинской школы. 2015: 3: 56-62.
  - [Bakhramov S.M., Mardonov A.K., Ashrabkhodzhaeva K.K., Turabov A.Z. Methemoglobinemias. Kazan Medical School Diary. 2015; 3: 56-62 (in Russian).]
- Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста. СПб.: Гиппократ; 2009. [Alekseev N.A. Pediatric Hematology and Immunology. Saint Petersburg: Hippocrates; 2009 (in Russian).1
- Файнштейн Ф.Э., Козинец Г.И., Бахрамов С.М., Хохлова М.П. Болезни системы крови. Ташкент: Медицина, 1977.
  - [Fainshtein F.E., Kozinets G.I., Bakhramov S.M., Khokhlova M.P. Diseases of the blood system. Tashkent: Medicine, 1977 (in Russian).]
- Галеева Н.М., Назаренко Л.П., Назаренко С.А, и др. Молекулярно-генетическая причина наследственной метгемоглобинемии первого типа в Якутии. Медицинская генетика. 2006; 5 (9): 15-21.
  - IGaleeva N.M., Nazarenko L.P., Nazarenko C.A. et al. Molekuliarno-geneticheskaia prichina nasledstvennoi metgemoglobinemii pervogo tipa v lakutii. Medical Genetics. 2006; 5 (9): 15-21 (in Russian).]

### Информация об авторах / Information about the authors

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук. зав. детским отд-нием химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. детской онкологии им. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО

Коркина Юлия Сергеевна – врач-ординатор детского отд-ния химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Timur T. Valiev - D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Yulia S. Korkina – Medical Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2020 Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020